

Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Primera Parte: introducción, método de trabajo y generalidades

Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section I: introduction and general concepts

Marcelo Cetkovich-Bakmas¹, Andrea Abadi², Sebastián Camino³, Gerardo García Bonetto⁴, Luis Herbst⁵, Eliana Marengo⁶, Fernando Torrente⁷, Tomás Maresca⁸, Julián Bustin⁹, Carlos Morra¹⁰, Ricardo Corral¹¹, Daniel Sotelo¹², Sergio Strejilevich¹³, Julián Pessio¹⁴, Juan José Vilapriño¹⁵, Manuel Vilapriño¹⁶, Gustavo Vázquez¹⁷, Alejo Corrales¹⁸

<https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.319>

Resumen

El Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares (TB) es una iniciativa de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB). Como documento de referencia, este consenso persigue dos objetivos principales: por un lado, resumir y sistematizar la mejor evidencia disponible sobre el manejo integral de esta patología; por el otro, proporcionar un instrumento útil y actualizado a psiquiatras, a equipos multidisciplinares abocados a la salud mental y a organismos gubernamentales. Durante un período de aproximadamente seis meses de trabajo —desde mayo a octubre de 2022— un comité de expertos integrado por 18 profesionales y por representantes de las tres asociaciones de Psiquiatría y Salud Mental más importantes de la Argentina: la AAPB, la Asociación Argentina de Psiquiatras, (AAP) y la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA), se abocaron a actualizar la información respecto de los TB. Finalmente, y como resultado de una exhaustiva revisión de la bibliográfica publicada hasta la actualidad, se confeccionó este documento que fue dividido estratégicamente

RECIBIDO 13/9/2022 - ACEPTADO 2/12/2022

¹Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

²Directora del Departamento de Psiquiatría infanto-juvenil de INECO. Docente de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

³Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Hospital "Braulio A. Moyano", Buenos Aires, Argentina.

⁴Director GCPS.A. Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

⁵Médico psiquiatra. Buenos Aires, Argentina.

⁶Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA.

⁷Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

⁸Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

⁹Institute of Cognitive and Translational Neurosciences (INCYT), Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

¹⁰Director del posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Argentina.

¹¹Director de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM). Jefe de Docencia e Investigación del Hospital de Salud Mental "J. T. Borda". Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina.

¹²Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

¹³Área, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD.

¹⁴Departamento de Psiquiatría de Instituto de Neurología INECO Cognitiva. Profesor de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

¹⁵Profesor adjunto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO), Director médico de la Clínica Del Prado. Mendoza, Argentina.

¹⁶Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

¹⁷Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canada.

¹⁸Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondiente:

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Lugar de realización del estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica.



en tres partes: la primera versa acerca de las generalidades del TB; la segunda aborda el tratamiento integral de la patología; y, por último, la tercera analiza los TB en el contexto de situaciones especiales.

Palabras clave: Trastornos bipolares - Guías basadas en la evidencia - Consenso de expertos - Manía - Depresión bipolar - Estados mixtos - Estabilizadores del ánimo - Litio - Antidepresivos - Antipsicóticos.

Abstract

The Third Argentine Consensus on the management of bipolar disorders (TB) is an initiative of the Argentine Association of Biological Psychiatry (AAPB). As a reference document, this consensus pursues two main objectives: on the one hand, to summarize and systematize the best available evidence on the comprehensive management of this pathology; on the other, to provide a useful, up-to-date instrument for psychiatrists, multidisciplinary teams dedicated to mental health, and government agencies. During a period of approximately six months of work -that is, from May to October 2022- a committee of experts made up of 18 professionals and representatives of the three most important Psychiatry and Mental Health associations in Argentina (that is, the AAPB, the Argentine Association of Psychiatrists, AAP, and the Association of Argentine Psychiatrists, APSA) have focused on updating the information regarding TB. Finally, this document was prepared as a result of an exhaustive review of the bibliography published to date, which was strategically divided into three parts: the first deals with the generalities of TB; the second deals with the comprehensive treatment of the pathology; finally, the third analyzes TB in the context of special situations.

Keywords: Bipolar disorders - Evidence base guidelines - Consensus of experts - Mania - Bipolar depression - Mixed stated - Mood stabilizers - Lithium - Antidepressants - Antipsychotic drugs.

Introducción

En primer lugar, este consenso suscribe al marco conceptual de la defensa irrestricta de los derechos humanos de las personas afectadas por enfermedades psiquiátricas en general, y de aquellas que padecen trastornos bipolares (TB) en particular. De esta forma, uno de los principales objetivos que persigue este documento es contribuir a la mejora de la salud integral de aquellas personas que los sufren.

En esta misma revista se publicaron, entre 2005 y 2010, los resultados del primero y el segundo Consenso Argentino del Tratamiento de los TB (Vázquez et al., 2005; Strejilevich et al., 2010). La recepción y aceptación de estas guías fueron muy positivas: no solo han sido referenciadas reiteradamente en publicaciones y disertaciones de prestigio, sino que también consiguieron un lugar especial en el trabajo cotidiano de muchos colegas de nuestro país y de la región.

En el campo de los TB, el conocimiento acumulado es a menudo complejo, confuso y, en muchos casos, contrasta con algunas prácticas que parecen haberse grabado erróneamente en la formación psiquiátrica durante las últimas décadas (Fountoulakis et al., 2017). Por tal motivo, durante 2022, la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB) se propuso formalizar una actualización de este consenso de expertos argentinos en TB.

Metodología

Selección del panel de expertos

Siguiendo la metodología aplicada para la producción de los consensos anteriores por la AAPB (Corrales et al., 2020; Corrales et al., 2021), los expertos invitados a participar fueron elegidos de acuerdo con los siguientes criterios: 1) acreditación de una amplia experiencia clínica en el diagnóstico y el manejo de los TB y otros trastornos del estado del ánimo; y 2) presentación de antecedentes académicos y de investigación relevantes vinculados al tema en discusión. De un número mayor de profesionales que cumplían estos criterios de inclusión, se eligió un grupo menor que fuese representativo de las principales agrupaciones nacionales de especialistas en psiquiatría de nuestro medio (AAPB, Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Metodología del trabajo

Motivados por la necesidad de actualizar las guías, entre mayo y octubre de 2022, y contando con el auspicio de la AAPB, el panel de expertos, bajo la coordinación del doctor Alejo Corrales, se encargó de revisar, de manera exhaustiva, la nueva literatura publicada sobre los TB. Para tal fin, cada uno de los especialistas se dedicó al análisis de un aspecto específico de esta patología, tales como la prevalencia y la epidemiología, la

utilización de escalas clínicas, los criterios diagnósticos, el análisis de las comorbilidades, la pseudorresistencia al tratamiento, y los abordajes, tanto farmacoterapéuticos como no farmacoterapéuticos, entre los tópicos más relevantes.

Formato general del documento

A diferencia del trabajo realizado en años anteriores, y debido al progreso de la investigación y los avances en materia terapéutica, en este consenso se decidió incorporar nuevos contenidos tales como neurobiología del TB, TB resistente al tratamiento, TB infantojuvenil, TB durante el periodo perinatal y manejo del TB en el adulto mayor.

El presente documento es el resultado de una edificante interacción y un fértil intercambio democrático de opiniones entre tres actores primordiales: por un lado, el comité de especialistas mencionado; por otro lado, dos redactores científicos; y por último, un coordinador general. En este sentido, resulta imprescindible destacar que el actual consenso no hubiera sido posible sin la intervención y el compromiso de cada uno de los profesionales convocados.

La información presentada en las páginas siguientes persiguen dos objetivos cardinales: en principio, promover conocimientos actualizados y sugerir abordajes terapéuticos sobre los TB en la población adulta, en adultos mayores, en la población infanto-juvenil y durante el periodo perinatal; en segundo término, proporcionar un instrumento de fácil lectura e implementación no solo a otros colegas médicos sino también a equipos de salud interdisciplinarios y organismos gubernamentales.

Además, cabe destacar que la bibliografía que figura al final de este documento fue rigurosamente leída, seleccionada y contrastada a través de un estricto proceso de revisión.

Con el propósito de facilitar la lectura y el uso de este consenso, se ha decidido organizarlo y presentarlo en tres partes separadas.

La primera de ellas versa acerca de las generalidades de los TB e incluye temas como: la epidemiología y la carga de la enfermedad; los aspectos generales del diagnóstico y el tratamiento; los criterios incluidos en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales edición 5* (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5* o simplemente DSM-5); el espectro bipolar; los indicadores de riesgo de evolución bipolar en los trastornos afectivos; los elementos clínicos básicos y la detección precoz del diagnóstico; el diagnóstico diferencial con trastornos esquizoafec-

tivos y otros diagnósticos diferenciales importantes; los instrumentos de tamizaje y escalas de evaluación para el diagnóstico y el seguimiento; la neurobiología de la enfermedad y las necesidades no cubiertas en los TB.

La segunda parte, destinada concretamente a las recomendaciones terapéuticas sobre los TB, hace referencia a las consideraciones generales del tratamiento de los TB; las recomendaciones generales para el uso de las guías; la adherencia, la pseudorresistencia y las comorbilidades; la evaluación, el balance y el manejo de los efectos adversos en el tratamiento de los TB; los abordajes psicosociales; el tratamiento de mantenimiento de los TB; el tratamiento del episodio maníaco e hipomaniaco; el tratamiento del episodio depresivo bipolar; el tratamiento de los episodios mixtos y la suicidabilidad.

Por último, la tercera parte de este consenso aborda el manejo de la patología en situaciones especiales tales como el TB resistente al tratamiento, el manejo de los TB en el periodo perinatal, el manejo de los TB en la infancia y adolescencia y el manejo de los TB en el adulto mayor.

Epidemiología y carga de la enfermedad

Epidemiología del TB

Los TB tienen una prevalencia de por vida de alrededor del 1.0 % para el tipo I y del 0.4 % en el caso del tipo II (Bebbington & Ramana, 1995; Merikangas et al., 2011). Si se cuantifican los cuadros no especificados dentro del espectro bipolar, se puede estimar una prevalencia de por vida de alrededor del 2.4 % (Johnson & Johnson, 2014; Blanco et al., 2017).

Los estudios epidemiológicos relacionados con los TB difieren en la cuantificación de la prevalencia a lo largo de la vida, para lo cual no existiría una explicación concluyente. Es probable que converjan factores culturales y étnicos, por ejemplo, cierta evidencia de incremento entre la población urbana (Tsuchiya et al., 2003) y posiblemente diferencias en los criterios diagnósticos utilizados. Sin embargo, hasta el momento no se registra información irrefutable (Johnson & Johnson, 2014).

La edad más frecuente de inicio de los TB es la tercera década de la vida (es decir, entre los 20 y 30 años) (Merikangas et al., 2011). Por otro lado, un estudio de cohorte muy amplio también establece un segundo momento de aumento de la frecuencia, que estaría ubicado entre los 45 y 54 años (Kroon et al., 2013).

Las variaciones por edad son complejas de identificar con precisión debido a la latencia tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento e, inclu-

so también, por la variabilidad de la presentación del cuadro clínico (Joyce et al., 2016).

Asimismo, los TB están vinculados con una menor expectativa de vida, principalmente debido a su inicio temprano, a su cronicidad y además a una gran carga económica. Esta última alude a la utilización y los costos directos de la atención médica, a la pérdida de productividad en el lugar de trabajo, al cuidado de los pacientes y también a otros costos indirectos. De este modo, es fácil inferir que la carga económica de los TB impacta significativamente en los pacientes, en las familias, en el sistema de salud y en la sociedad.

Las intervenciones adecuadas que aportan un mejor manejo de la enfermedad –especialmente aquellas relacionadas con la adherencia terapéutica– pueden reducir la carga de costos asociados a los TB, además de mejorar el pronóstico de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad (Bessonova et al., 2020).

Costo de los TB

A lo largo de su vida, gran porcentaje de personas con TB presentan una importante reducción de sus capacidades vitales y de su autonomía, lo que impacta significativamente no solo en su funcionamiento sino también en su creatividad y en su desempeño laboral o profesional (Cloutier et al., 2018). Si bien no se cuenta en la actualidad con datos específicos acerca de nuestro país, es posible mencionar que en Estados Unidos las estimaciones de los costos de los TB superan los 202.000 millones de dólares.

Por otro lado, y comparada con la población general, la expectativa de vida de las personas con TB se reduce entre 10 y 20 años, debido principalmente a comorbilidades o enfermedades crónicas, lo que a su vez aumenta el costo vinculado con la atención médica y la utilización de recursos (Kleine-Budde et al., 2014).

Finalmente, las personas con TB tienen aproximadamente de 20 a 30 veces más probabilidades de suicidarse en comparación con la población general. A este respecto, se estima que entre el 30 y el 50 % de los adultos con TB tienen, al menos, un intento de suicidio a lo largo de su vida (Dong et al., 2019).

Aspectos generales del diagnóstico y tratamiento de los TB

Criterios generales del DSM-5

En los últimos años ha venido ganando fuerza la definición de los TB como un grupo de enfermedades de curso crónico, que se expresan de diversas formas –tanto en su presentación como a lo largo de su evolu-

ción– y que frecuentemente suelen no diagnosticarse como tales. Esto último es de extrema relevancia para los psiquiatras ya que el diagnóstico precoz resulta vital para proporcionar un tratamiento oportuno a los pacientes, sobre todo si se tienen en cuenta la severidad de los síntomas y las complicaciones que generan (Strejilevich y Retamal Carrasco, 2003; McIntyre et al., 2020).

Se ha observado que el 70 % de los pacientes con TB presenta los primeros episodios de la enfermedad antes de los 25 años, por lo que sería recomendable que, ante la aparición de síntomas afectivos (frecuentemente depresivos) en una persona joven, se sospeche fuertemente la presencia de un TB (McIntyre et al., 2020). En efecto, como se mencionó previamente, esto es de crucial importancia ya que la demora en el diagnóstico y en la instauración de un tratamiento adecuado impactan significativamente sobre el nivel de funcionamiento y la calidad de vida (Kleine-Boude et al., 2014; Nowrouzi et al., 2016).

Dentro de este grupo heterogéneo de enfermedades, es posible mencionar al TB tipo I (TB I), al TB tipo II (TB II) y al TB no especificado (TB NE), que son las categorías consensuadas por los principales sistemas clasificatorios. El TB I (Fig. 1) se caracteriza por la presencia de al menos un episodio maníaco y de episodios depresivos (Merikangas et al., 2011). Por otro lado, el TB II (Fig. 2) queda definido por la aparición de al menos un episodio hipomaniaco, sin presencia de formas maníacas (Godman et al., 2019). Por último, habría ciertas dificultades para delimitar con precisión las características psicopatológicas del TB NE en el contexto de este análisis (Steel et al., 2014).

¿Cómo se realiza el diagnóstico de TB?

Figura 1. Esquema de la evolución del TB I

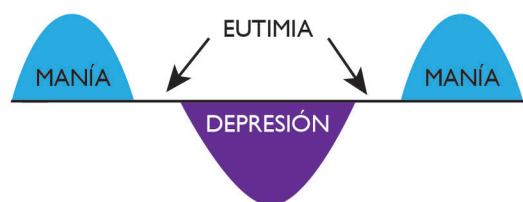
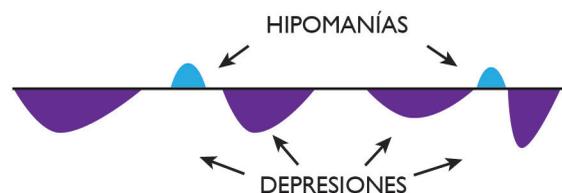


Figura 2. Esquema de la evolución del TB II



El diagnóstico de TB se realiza a través de una adecuada valoración de datos clínicos y evolutivos, los que deben ser relevados durante un examen psiquiátrico distinguido por la búsqueda activa y tenaz de elementos que colaboren para identificarlos. Además, es necesario incluir siempre a un familiar o allegado en condiciones de brindar información sobre la persona examinada (Strejilevich et al., 2010; Mc Intyre et al., 2020). En este sentido, una evaluación que no haya contado con la ratificación o rectificación de terceros no debería considerarse válida para establecer el diagnóstico de manera concluyente (Strejilevich et al., 2010; Mc Intyre et al., 2020).

Por otro lado, teniendo en cuenta que el arribo al diagnóstico operativo de los TB es prácticamente imposible en una sola consulta, se recomienda programar una serie de evaluaciones a lo largo del tiempo e incluir estrategias colaborativas tales como las “cartillas” o “gráficos de evolución” (en inglés, *mood charts*), la utilización de escalas e inclusive aproximaciones tecnológicas que se encuentran en permanente desarrollo, tales como las aplicaciones en celulares y otros dispositivos móviles.

Dada la dependencia de la pericia clínica para establecer el diagnóstico adecuado, este está estrechamente vinculado con el nivel de entrenamiento del profesional de la salud. Los datos disponibles muestran que las fallas diagnósticas aumentan significativamente cuando el intento diagnóstico es realizado por médicos generalistas, y disminuyen cuando son llevadas a cabo por profesionales que trabajan en unidades especializadas (Strejilevich et al., 2010). Por esta razón, en el primer nivel de atención, es aconsejable establecer la “sospecha” del posible diagnóstico de TB y realizar, en la medida de lo posible, una confirmación por parte de especialistas antes de iniciar un tratamiento específico.

Aunque se realizan constantes esfuerzos por encontrar métodos auxiliares de diagnóstico, es importante destacar que, en la actualidad, la comunidad científica no cuenta con marcadores biológicos de ningún tipo que hayan demostrado ser eficaces para arribar a un diagnóstico certero y/o facilitar la selección de un tratamiento adecuado (Strejilevich et al., 2010; Muller & Leweke, 2016). No obstante, es necesario destacar aquí la importancia de una evaluación clínica completa (al inicio del tratamiento y luego repetirla unas dos veces al año), y solicitar en cada instancia análisis generales. La intención de esta recomendación persigue dos fines concretos: a) chequear el estado general de salud del paciente; y b) detectar patologías clínicas comórbidas. Sin lugar a dudas, este último hecho es sumamente

frecuente en personas diagnosticadas con TB, siendo la patología cardiovascular la más mencionada en la literatura (Sylvia et al., 2015). En ocasiones, podría ser necesaria también una monitorización plasmática de los principios activos de los medicamentos utilizados para el tratamiento, sobre todo si no se observan mejoras o surgen recaídas reiteradas en el curso del trastorno. Por último, se recomienda la realización de tests neurocognitivos (tanto en el *screening* inicial como en el seguimiento) y eventualmente estudios de imágenes, como por ejemplo RMN (Vilapriño & Vázquez, 2018).

Elementos clínicos básicos para el diagnóstico de los TB

En los TB fallan los mecanismos que regulan las fluctuaciones normales del ánimo y el humor, impidiendo que estas acompañen adecuadamente los desafíos cotidianos de la vida. De este modo, las personas afectadas no pueden responder con oscilaciones acordes con el nivel de estrés que afrontan, con lo que aparecen entonces estados patológicos del ánimo y el humor denominados episodios depresivo, maníaco e hipomaniaco. En rigor, a esta definición habría que sumar las formas mixtas que se denominan “especificadores” en el DSM-5 (Pachiarotti et al., 2020). De cualquier manera, resulta relevante sugerir que no solo se debería poner énfasis en el reconocimiento de los episodios a partir de la presencia de los síntomas típicos sino también en poder sospechar TB ante cambios de energía significativos en los pacientes (Vilapriño & Vázquez, 2018). Así, se propone formular el diagnóstico sobre la base de las alteraciones en las distintas dimensiones funcionales (es decir, la actividad, la cognición y la emoción) para evitar caer en un sesgo y soslayar los cuadros con predominancia de síntomas mixtos y formas atípicas de presentación (Mahli et al., 2018).

Características de las diferentes formas clínicas de los TB

A continuación se describen de manera general las distintas presentaciones clínicas de los TB (esto es, los episodios depresivo, maníaco e hipomaniaco), con el objetivo de brindar herramientas semiológicas útiles y necesarias para el diagnóstico, pero sin la pretensión de que este documento se constituya en un manual de psicopatología.

El TB, el episodio depresivo –comúnmente denominado depresión bipolar– no tiene diferencias semiológicas significativas respecto del trastorno depresivo mayor o depresión mayor unipolar. Aunque algunos elementos semiológicos evolutivos o la respuesta tera-

Tabla 1. Síntomas frecuentes de la depresión bipolar (Strejilevich et al., 2010)

Desesperanza.
Disminución de la energía.
Sensación de tristeza o de vacío.
Dificultad en la experimentación del placer (anhedonia).
Irritabilidad.
Insomnio, hipersomnia o fragmentación del sueño.
Disminución de la autoestima.
Enlentecimiento psicomotriz.
Falta de concentración.
Disminución del deseo sexual o sexualidad compulsiva.
Ansiedad.
Ideas de muerte.
Ideas o actos suicidas.
Ideas de culpa y ruina.
Ideas delirantes de todo tipo.

péutica puedan orientar a la hora del diagnóstico diferencial, ningún síntoma resulta patognomónico de la depresión bipolar, como tampoco los hay en la unipolar (Strejilevich et al., 2010; Vilapriño & Vázquez, 2018). A continuación, se enumeran síntomas básicos y frecuentes de la depresión bipolar, pero debe tenerse en cuenta que la combinación, la intensidad, la duración y la gravedad generales pueden variar considerablemente de un sujeto a otro (Tabla 1). Mientras una persona puede experimentar episodios cortos, de baja intensidad, en los que solo se registren cambios en sus ritmos diarios y una merma en su energía, otra puede padecer un episodio de semanas o meses de duración en el que se presenten síntomas psicóticos y distorsiones mayores de la conducta. Así, ambos cuadros pueden ser diagnosticados como depresión bipolar.

Si bien suele haber un predominio de los síntomas depresivos en todas las formas clínicas de TB, en el TB II esta preponderancia suele ser más acentuada, llegando a ocupar el 70 % del tiempo (Kim et al., 2016; Mahli et al., 2018).

Los episodios maníacos son, por definición, cuadros graves que implican una severa distorsión de la conducta (Tabla 2). Dos terceras partes de las personas afectadas experimentan síntomas psicóticos, sin que esto modifique el diagnóstico. Si bien los episodios maníacos pueden presentar dificultades diagnósticas, son fácilmente localizables en la historia evolutiva del sujeto dada su intensidad y sus importantes consecuencias funcionales (Strejilevich et al., 2010).

Tabla 2. Síntomas frecuentes en las crisis maníacas (Strejilevich et al., 2010)

Humor elevado.
Irritabilidad.
Aumento de la energía.
Hiperactividad.
Disminución de la necesidad de dormir.
Aumento de la sociabilidad.
Locuacidad.
Hipersexualidad.
Pensamientos rápidos (taquipsiquia).
Euforia.
Involucramiento en riesgos innecesarios.
Ideas de grandeza.
Delirios.

Suelen durar semanas o meses y muy frecuentemente requieren de hospitalizaciones o medidas mayores de contención (Mahli et al., 2018; Mc Intyre et al., 2020).

Los episodios hipomaníacos presentan síntomas similares a los episodios maníacos, pero con una intensidad menor y fundamentalmente con repercusiones conductuales y funcionales menos acentuadas (Strejilevich et al., 2010; Muller & Leweke, 2016). Mientras que en un episodio maníaco la conducta se ve afectada de tal manera que la persona experimenta una evidente distorsión en su capacidad laboral y social, en las crisis hipomaníacas este impacto es menor e incluso esas capacidades pueden verse, por momentos, incrementadas (Tabla 3). La duración de los episodios hipomaníacos puede ser muy breve y, debido a sus características, configura uno de los puntos de conflicto en relación a los manuales clasificatorios (DSM-5).

En efecto, las particularidades mencionadas arriba ocasionan que los episodios hipomaníacos sean difíciles de localizar en la historia evolutiva de un individuo afectado por TB e incluso obstaculizan su diagnóstico. Los pacientes no suelen registrar los episodios pasados como situaciones negativas y, por el contrario, pueden ser frecuentemente recordados como momentos buenos o de normalidad (Strejilevich et al., 2010; Muller & Leweke et al., 2016). De hecho, los episodios hipomaníacos son, de ordinario, mejor detectados o descritos por los allegados o convivientes que por la propia persona que los experimenta, razón por la que se enfatizó previamente la necesidad de entrevistar a los pacientes que padecen TB en presencia de otras personas que puedan brindar datos confirmatorios. Por

Tabla 3. Síntomas frecuentes en las crisis hipomaniacas (Strejilevich et al., 2010)

Aumento de la autoestima.
Exageración de las propias capacidades.
Embarcarse en demasiadas cosas al mismo tiempo.
Aumento de la sociabilidad.
Aumento de la locuacidad.
Gastar más dinero de lo habitual.
Optimismo exagerado.
Hablar en voz alta sin tolerar interrupciones.
Aumento en el interés en el sexo.
Cambios bruscos de humor.
Aumento de la emotividad.

tanto, no debe esperarse que la persona afectada los reafiera espontáneamente, menos aún si esta se encuentra experimentando síntomas depresivos. Por ello, en vez de buscar distorsiones cuantitativamente predeterminadas, el interrogatorio debe ser activo y centrarse en buscar cambios respecto del nivel de humor, la confianza, la energía, el patrón de sueño, el apetito y el deseo sexual habituales (Strejilevich et al., 2010).

Los TB en el DSM-5

Como se mencionó, y considerando la fuerte necesidad de operativizar clínicamente el diagnóstico en TB, una de las herramientas más conocidas con las que se dispone en la actualidad es el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, 5ª edición (DSM-5). Este texto fue publicado en 2013, ha sido revisado recientemente y consta de tres secciones, la segunda de las cuales está destinada a la descripción de varios trastornos psiquiátricos, discerniendo específicamente entre el trastorno depresivo y el TB. En líneas generales, el manual presenta diferencias significativas respecto de su predecesor, el DSM-IV. Más en detalle, es en el área de los TB donde ocurrió la mayor parte de las actualizaciones, siendo la principal modificación una conceptualización más dimensional de la enfermedad.

En relación a la manía, por ejemplo, se hace hincapié en el incremento de energía, actividad y exaltación anímica, los que representan elementos esenciales para el diagnóstico del episodio maníaco (APA, 2014). Además, se le confiere un papel preponderante a su gravedad ya que, si el paciente es internado, no se tiene en cuenta la cantidad de días con síntomas (APA, 2014). Por último, es importante mencionar que recientemente se ha publicado (Martino et al., 2020) la naturaleza multidimensional de la manía y su relación

con otros elementos psicopatológicos en los TB (por ejemplo, los síntomas mixtos).

Si bien en los últimos años se ha tratado de diferenciar la hipomanía de la manía, los límites entre ambas no son claros (Muller & Leweke, 2016; Tondo et al., 2017; Mahli et al., 2018; Barroileht & Ghaemi, 2020), por lo que, *a priori* y para algunos autores, el objetivo de discriminar entre estos dos estados no estaría totalmente cumplido (Mahli et al., 2019).

Otro cambio significativo ha sido el relacionado con los síntomas mixtos (es decir, la presencia de, al menos, tres síntomas de polaridad opuesta de manera simultánea), que aparecen como especificadores y no como una forma clínica definida. Si bien esto entrañó un cambio superador (Mahli et al., 2015), la figura del especificador mixto (EM) tendría dificultades a la hora de estimar la prevalencia y genera ciertamente confusión en relación al reconocimiento y manejo de las formas mixtas de un TB (Pachiarotti et al., 2020). Actualmente, en el contexto de un episodio maníaco o depresivo, existe algún grado de consenso acerca de que la existencia de tres síntomas de la serie opuesta son suficientes para reconocer la presentación como mixta (Sole et al.; 2017, Mahli et al., 2019; Barroileht & Ghaemi, 2020) y que constituirían, en sí mismos, formas de presentación y no meros modificadores del curso de la enfermedad (Mahli et al., 2017; Sole et al., 2017; Barroileht & Ghaemi, 2020; Pachiarotti et al., 2020). Por otro lado, y en relación a los criterios diagnósticos, el DSM-5 excluye la agitación, la irritabilidad y las alteraciones en la atención como parte de los especificadores mixtos. Estos son, con diferencia, los síntomas mixtos más frecuentes, logrando de este modo una mayor especificidad pero, al mismo tiempo, una muy baja sensibilidad (Mahli et al., 2015; Shim, Bae & Bahk, 2016; Tondo et al., 2018; Barroileht & Ghaemi, 2020; Mc Intyre et al., 2020; Pachiarotti et al., 2020). La relevancia de distinguir las formas mixtas estriba, entre otras razones, en que el tratamiento con antidepresivos suele empeorar el curso y la respuesta terapéutica de la enfermedad (Barroileht & Ghaemi, 2020; Mc Intyre et al., 2020).

En esta sección se incluyen, en formato de tablas, los criterios diagnósticos del DSM-5 en relación a los episodios maníacos, hipomaniacos y depresivos.

Para finalizar con los aspectos generales del diagnóstico de los TB, el diagnóstico diferencial incluye, entre otros:

- a. trastorno depresivo mayor;
- b. diferentes tipos de psicosis (esquizofrenia y trastor-

- no esquizoafectivo);
- c. trastornos del espectro ansioso;
- d. déficit atencional por hiperactividad;
- e. trastornos en el control de los impulsos; y
- f. trastornos de la personalidad.

Elementos clínicos básicos y detección precoz de los TB, espectro bipolar. Indicadores de riesgo de evolución bipolar en trastornos afectivos

Definiciones y elementos clínicos básicos

La comprensión de que algunas formas clínicas de los trastornos del ánimo forman parte de un continuo, desde la depresión a la manía, fue planteada por Kraepelin (Ghaemi, 2013; Zivanovic & Nedic, 2012) en el siglo XIX.

Como señaló Akiskal en 1999, un punto primordial que necesita aclararse es que los TB no son lo mismo que la enfermedad maníaco-depresiva (Akiskal y Pinto, 1999). La clínica psiquiátrica comienza antes de la revisión radical hecha en el DSM-III, en 1980, a partir de la nosología, aunque en la actualidad resulte una obviedad y quizás una redundancia aclararlo (Nassir & Ghaemi, 2013).

Validez del concepto de TB y espectro bipolar

Para poder comenzar a analizar la validez del concepto de espectro bipolar, primero se debe evaluar la validez del concepto de TB.

Con el fin de revisar la definición de espectro bipolar conviene retroceder un paso, e ir a la noción de “bipolar”, y también repasar brevemente la concepción anterior: la locura maníaco-depresiva, generalmente asociada a formas clínicas con características psicóticas. Este concepto fue introducido por Emil Kraepelin (Kraepelin, 2012) y reformulado como enfermedad maníaco-depresiva (EMD) para incluir a la mayoría de los sujetos sin características psicóticas (Ghaemi & Dalley, 2014). La definición de EMD se dividió oficialmente en 1980, en el DSM-III, en TB y trastorno depresivo mayor (TDM) (Goodwin & Jamison, 2007). Esta división es, a su vez, una variación de la clasificación original realizada en la década de 1950 por Karl Leonhard de la EMD en psicosis recurrentes bipolares y unipolares (Leonhard, 1979), que se amplía para incluir presentaciones no psicóticas del estado de ánimo.

El concepto fue reformulado nuevamente entre 1960 y 1970 por investigadores estadounidenses, en la Universidad Washington de Saint Louis, como enfermedad bipolar y enfermedad depresiva unipolar

(Woodruff et al., 1974). Esta revisión estadounidense de la idea de Leonhard fundó la base de los *Research Diagnostic Criteria* (RDC) de la década de 1970 (Spitzer et al., 1978) que se transformó en el DSM-III (American Psychiatric Association, 1980).

En esta última transición, desde los RDC al DSM-III, se hizo participar a la Asociación Americana de Psiquiatría. Hasta este momento se tendía a utilizar con frecuencia el diagnóstico del DSM-II de “depresión neurótica”. Sin embargo, ese término fue excluido del concepto de la Universidad Washington y esta condición híbrida pasó a llamarse “trastorno depresivo mayor” e incluía las diferentes presentaciones clínicas. La palabra “trastorno” se incluyó en todos los diagnósticos del DSM-III para evitar hacer juicios etiológicos (Ghaemi, 2013; Angst et al., 2003a). Por lo tanto, se eliminó el término “enfermedad”, que implicaba una patología médica, y se acuñó el término “trastorno” bipolar y TDM.

A lo largo de todas estas evoluciones, se puede observar claramente que el concepto de TB es muy diferente de la enfermedad maníaco-depresiva. Además, se ve que el TDM se amplió para incluir muchos tipos de presentaciones de síntomas depresivos que no se consideraban parte de la depresión recurrente (Sani et al., 2014). En los estudios clásicos sobre la depresión unipolar que condujeron al DSM-III, el diagnóstico se hacía solo si había habido tres o más episodios depresivos (Perris, 1966). En este sentido, la recurrencia se consideraba esencial para el diagnóstico de la depresión unipolar.

En resumen, el amplio concepto de “enfermedad maníaco-depresiva” fue reemplazado por el concepto básico de “trastorno bipolar”.

En 2012, Zivanovic planteó que el concepto de TB difiere considerablemente de la antigua definición de EMD: no solo es mucho más estrecho, sino que su característica central es diferente. Por un lado, para los TB, la condición queda determinada por la polaridad (esto es, la presencia o ausencia de un episodio maníaco). Por otro lado, para la EMD, la condición se definía por los episodios: los episodios afectivos recurrentes definían la enfermedad, independientemente de la polaridad, como planteaba Kraepelin (Zivanovic & Nedic, 2012): así, diez episodios depresivos significaban EMD; diez episodios maníacos significaban EMD. El hecho de que los episodios sean depresivos o maníacos era irrelevante. Sin embargo, el número 10 sí era relevante: la recurrencia definía la enfermedad (Goodwin & Jamison, 2007).

El TB también entraña episodios, pero por lo menos alguno de estos debe ser (o haber sido) maníaco o

hipomaniaco, más allá de la polaridad predominante recurrente. Estos son conceptos bastante distintos.

Al aceptar el concepto bipolar, el DSM-III se alejó de las concepciones de Kraepelin y este proceso se consolida con el DSM-IV y el DSM-5. La psiquiatría se ha apartado del concepto de enfermedad maníaco-depresiva y hoy se asume que la dicotomía bipolar/depresión mayor unipolar es certera (Ghaemi, 2013).

Concepto de espectro bipolar

A pesar de que se mantuvo el consenso del DSM-III durante unas dos décadas, hubo importantes objeciones provenientes de dos investigadores muy sofisticados en su pensamiento clínico: en los Estados Unidos, Hagop Akiskal (Akiskal, 1999) y, en Europa, Athanasios Koukopoulos (Koukoulos et al., 2005).

Akiskal comenzó sus estudios en la década de 1970, en la primera clínica especializada en el estado de ánimo de los Estados Unidos (Ghaemi & Dalley, 2014; Nassir Ghaemi, 2013). Identificó muchos pacientes que parecían estar entre las categorías bipolar y unipolar (Akiskal, 1999). Por lo tanto, propuso mantener la distinción bipolar/unipolar, pero ampliando la categoría “bipolar” para incluir otras presentaciones clínicas y constituir así un “espectro bipolar” (Akiskal, 1983). En este espectro incluyó cuadros depresivos y temperamentos anímicos atípicos.

En Roma, Koukopoulos planteó que no podía confirmar algunas de las afirmaciones hechas a favor de la dicotomía unipolar/bipolar. Particularmente, puso en duda el criterio fundamentado en las respuestas al tratamiento: muchos pacientes unipolares no respondían a los antidepresivos y parecían tener otras características de la bipolaridad, como un curso altamente recurrente y edad de inicio temprana (Koukopoulos et al., 2007). Incluso la distinción de síntomas era discutible, de modo que planteó que muchos pacientes deprimidos tenían síntomas maníacos y muchos pacientes maníacos tenían síntomas depresivos. En otras palabras, los estados mixtos podrían ser mucho más frecuentes que la manía pura o la depresión pura (Koukopoulos, 2005), por lo que el intento de distinguirlos era inexorablemente difícil.

Un tercer crítico importante fue Frederick Goodwin, director del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, quien publicó su libro clásico *Enfermedad maníaco-depresiva* (Goodwin & Jamison, 2007) a fines de la década de 1980 y principios de la de 1990. Goodwin, junto con su coautora, Kay Jamison, revisó detalladamente la bibliografía científica y encontró evidencia

que contradecía la literatura de las décadas de 1960 y 1970, la que, en efecto, había conducido a la dicotomía plasmada en el DSM-III: la manía parecía darse en distintas familias, pero había tanta depresión (o más) en familias de pacientes maníacos como en familias de pacientes depresivos (Gershon et al., 1982). Dicho de otro modo, la depresión no era un rasgo hereditario y separado de la manía. Además, Goodwin señaló que el litio era efectivo no solo para el tratamiento de los TB sino también para el de la depresión recurrente (Ghaemi & Dalley, 2014).

Nelson y Papakostas, y sus colaboradores, plantearon una hipótesis de validación de la nosología a través de la eficacia de algunos fármacos. Y señalaron que durante las décadas de 1990 y 2000 se desarrolló una nueva clase de antipsicóticos –esto es, los atípicos– que mostró una clara eficacia en la manía aguda, pero también, en muchos casos, una evidente eficacia para tratar episodios depresivos no limitados a los TB sino incluso en pacientes con TDM (Nelson y Papakostas, 2009). Algunos fármacos anticonvulsivantes, como la lamotrigina, fueron mucho más efectivos para prevenir la depresión que la manía (Goodwin et al., 2004), y la supuesta gran eficacia de los antidepresivos en el TDM se puso en duda con el descubrimiento de un extenso número de estudios con resultados negativos no publicados. En resumen, la distinción simplista de la respuesta al tratamiento, entre los antidepresivos para el EDM y los estabilizadores del estado de ánimo y los antipsicóticos atípicos para los TB, se debilitó en gran medida.

Como se mencionó anteriormente, a principios de la década de 1980, Hagop Akiskal ofreció un enfoque diferente para ampliar el concepto de TB I, que se abordaba muy concisamente en el DSM-III (Akiskal y Pinto, 1999): planteó el término “TB II”, que recién sería aceptado oficialmente en el DSM-IV una década más tarde, en 1994, caracterizado por episodios de hipomanía asociados a depresión recurrente. Asimismo, este autor propuso agregar no solo el concepto de “TB III” –distinguido por inducir hipomanía en pacientes tratados con antidepresivos– sino también otros subtipos que incluyen depresión con antecedentes familiares de TB y diferentes tipos de temperamentos (*Tabla 4*).

En este punto cabe destacar que la noción de que la hipomanía refleja la enfermedad bipolar no debería haber sido controvertida en absoluto, ya que estuvo presente en la literatura científica de la enfermedad maníaco-depresiva a lo largo de aproximadamente un siglo (Kraepelin, 1921).

Tabla 4. Clasificación de los subtipos en el espectro bipolar (Akiskal et al., 2006)

½- Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar
1- Al menos un episodio de manía o mixto
1 y ½- Depresiones con hipomanía prolongadas
2- Depresiones con hipomanías
2 y ½- Depresiones con inestabilidad anímica
3- Hipomanía por antidepressivo
3 y ½- Cambios anímicos por abuso de sustancias (p.ej., alcohol)
4- Depresiones con temperamento hipertímico o ciclotímicas
5- Depresiones cíclicas recurrentes, más de cinco, con síntomas hipomaniacos, antecedentes de bipolaridad familiar y respuesta positiva a estabilizadores del ánimo
6- Inestabilidad anímica en pacientes con demencia temprana

Por otro lado, también debería haber sido indiscutible la idea de que la manía inducida por antidepressivos tenía que ser incluida, ya que en 1994 no había ninguna evidencia para el criterio de exclusión por el cual la manía asociada con antidepressivos no podía “contar” como diagnóstico de TB (Ghaemi, 2012; Pacciarotti et al., 2013; Vázquez et al., 2013).

El DSM-5 ha hecho una excepción que prueba esta regla, cediendo ante la abrumadora evidencia de que la manía asociada a los antidepressivos es 200 veces más común en el TB (alrededor del 10-20 %, dependiendo de la población clínica y el fármaco) (Goldberg & Truman, 2003) que en el EDM (menos del 1 %) (Ghaemi, 2008).

Un aspecto muy original del enfoque de Akiskal es el énfasis en los temperamentos anímicos, como la hipertimia y la ciclotimia, que forman una parte significativa del espectro bipolar. Aquí es donde el diagnóstico diferencial con los trastornos de la personalidad se convierte en un problema. Son condiciones crónicas, no episódicas; la recurrencia episódica no es útil para distinguir esos temperamentos del estado de ánimo de los trastornos de la personalidad. Estos temperamentos parecen estar relacionados genéticamente con la enfermedad bipolar o la depresión unipolar grave, ocurren en aproximadamente la mitad de las personas con enfermedad bipolar (Vöhringer et al., 2012) y es mucho más frecuente que en la población general (Akiskal et al., 1998). Además, están altamente validados psicométricamente (Vöhringer et al., 2012). En resumen, se puede plantear que, cuando menos, están bien validados científicamente.

La falta de atención a estos temperamentos refleja, en parte, el error de ubicarlos como “trastornos” que

compiten con las enfermedades del estado de ánimo de las que son variaciones: un paciente puede tener un “trastorno bipolar” con episodios maniacos o depresivos recurrentes severos y ciclotimia como un temperamento anímico entre episodios anímicos (Vázquez et al., 2008).

A principios de la década de 1980, Koukopoulos también adoptó un enfoque algo diferente. En lugar de clasificar en subtipos y centrarse en los temperamentos, enfatizó el análisis de los episodios del estado de ánimo en sí mismos y concluyó que la dicotomía bipolar/EDM del DSM-III falló por centrarse solo en una polaridad.

La mayoría de los episodios del estado de ánimo no eran puramente depresivos o maniacos sino mixtos y, por lo tanto, no se podía crear una nosología estable y válida sobre lo que era poco común o incluso no existía en absoluto (Koukopoulos et al., 2005).

Koukopoulos definió la depresión mixta como la que ocurre con excitación, lo que implica la presencia de síntomas maniacos (como fuga de ideas o locuacidad), pero también agitación, irritabilidad e ira, ansiedad marcada e impulsividad suicida (Koukopoulos et al., 2007). Este investigador caracterizó este estado depresivo, altamente agitado y tenso, como lo opuesto a la melancolía no agitada, que puede presentar marcado retraso psicomotor, sin irritabilidad o ira. De igual forma, comprobó que la depresión mixta empeora mucho con los antidepressivos, que responde a los neurolépticos y se previene mejor con estabilizadores del estado de ánimo como el litio.

Angst, cuyo trabajo había sido central para alejarse de la EMD de Kraepelin, continuó su estudio de Zurich y encontró muchas formas intermedias del estado de ánimo entre los tipos ideales bipolares y unipolares originales (Angst et al., 2003b). Asimismo, describió la existencia de estados mixtos como una presentación clínica muy común en todas las condiciones depresivas. Los definió clínicamente por la presencia de tres o más síntomas maniacos que ocurren con cualquier duración en el contexto de un estado depresivo (no limitado a 4 días o más, como lo que establece el DSM-IV). Angst postuló que aproximadamente la mitad de todos los EMD involucran estados mixtos con la presencia de síntomas maniacos (Angst et al., 2003). Por lo expuesto, este investigador fue partidario del concepto del espectro bipolar.

Si Koukopoulos y Angst tienen razón, sería un error afirmar que ampliar la definición de estados

mixtos podría entorpecer el diagnóstico de esta presentación clínica, si bien se asume que el concepto de “depresión mayor unipolar” es científicamente válido, y que hay un límite entre la depresión mayor y el TB.

Como Koukopoulos y Angst informaron (y Kraepelin también observó claramente), es cierto que en algunos episodios de trastornos del humor hay elementos mixtos y que, a este respecto, el límite entre la depresión y la manía no es claro y podría conducir a un serio debate (Angst et al., 2003b). Esta es una de las principales razones por las que la distinción de polaridad no debería ser solamente, desde este punto de vista, el factor decisivo en la nosología del estado de ánimo. Si los polos puros son poco comunes –y, de hecho, la mayoría de los casos son mixtos– sería justo fundamentar la nosología también en otro elemento como la recurrencia. No se trata, entonces, de “difuminar aún más los límites” sino de ver claramente cuáles sí existen y cuáles no.

Factores de riesgo de una posible evolución a formas bipolares (conversión a TB) de distintas presentaciones clínicas de trastornos del ánimo. Síntomas prodrómicos

La identificación de factores de riesgo de una evolución bipolar permite implementar intervenciones tempranas. La clínica de los factores de riesgo en distintas patologías psiquiátricas, incluido el TB, es muy heterogénea. Con este fin, Vieta y colaboradores proponen estudiar tres diferentes grupos de factores de riesgo de evolución bipolar: a) los ambientales; b) los biológicos; y c) los síntomas prodrómicos (Vieta et al., 2018).

Factores de riesgo ambientales

Aunque el TB tiene una alta carga genética (McGuffin et al., 2003), se considera una enfermedad multifactorial que está influida por factores ambientales, algunos de los cuales podrían utilizarse como dianas de estrategias de intervención temprana ya que pueden ser potencialmente modificados (Post et al., 2013). Se han propuesto acontecimientos de la vida como desencadenantes de un futuro TB, pero los resultados son controvertidos.

Wals y colaboradores (Wals et al., 2005) encontraron que los eventos estresantes de la vida no están relacionados con el inicio de los episodios del estado de ánimo después del ajuste por síntomas previos de ansiedad o depresión. Considerando el impacto de los eventos de la vida en el curso de la enfermedad, el abuso sexual parece estar relacionado con una peor

evolución del TB.

Como se señaló previamente, el uso de antidepresivos en jóvenes deprimidos también podría ser un factor de riesgo ya que los antidepresivos inducirían, en algunos casos, síntomas maníacos o hipomaníacos (Barbuti et al., 2017).

Factores de riesgo biológicos

La historia familiar de TB es uno de los factores de riesgo más sólidos para esta patología (McGuffin et al., 2003), y constituye un umbral principal desde las estrategias de prevención. Los estudios longitudinales realizados en descendencia bipolar encontraron que la edad de inicio y el subtipo de trastorno del estado de ánimo influyen en la heredabilidad y el curso de la enfermedad. Estas investigaciones demostraron que los hijos de pacientes diagnosticados con TB de inicio temprano tienen un mayor riesgo de padecer cualquier forma del trastorno (Hafeman et al., 2016). Además, la falta de respuesta al litio en los padres se relaciona con un funcionamiento premórbido más deficiente, un curso más crónico y una mayor prevalencia de trastornos psicóticos en su descendencia.

Actualmente, los factores del desarrollo neurológico se evalúan como posibles marcadores tempranos de enfermedades mentales específicas. En efecto, un estudio de cohorte prenatal encontró que el retraso en el desarrollo infantil, evaluado con la prueba de detección del desarrollo de Denver –que mide las habilidades motoras finas y gruesas, el lenguaje y el desarrollo personal y social–, fue un predictor de manía posterior pero no de depresión o psicosis. En el mismo estudio, la capacidad cognitiva premórbida predijo solo la psicosis. Asimismo, existen datos que indican que los niños con los logros académicos más altos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar TB y que aquellos con las calificaciones más bajas tienen un riesgo moderadamente mayor que los de rendimiento medio (Tabla 5).

Síntomas o estados como precursores, prodrómicos o con incremento del riesgo (Tabla 6)

Embarazo y puerperio

Debido a la edad promedio de aparición de los TB, muchas mujeres enfrentarán sus deseos reproductivos con la posibilidad de cursar esta patología. El embarazo es un período crítico, tanto fisiológica como emocionalmente, con una mayor probabilidad de aparición de un cuadro anímico o una recaída. Aunque todavía existe mucha incertidumbre respecto del riesgo de episodios del estado de ánimo durante el embarazo, las mujeres con antecedentes de depresión

Tabla 5. Factores de riesgo y síntomas prodrómicos diferenciales entre TB y psicosis (Vieta et al., 2018)

Características	Etapa prodrómica TB	Etapa prodrómica de psicosis
Principal factor de riesgo	Historia familiar de inicio temprano de TB	Historia familiar de psicosis
Síntomas tempranos	Trastornos del sueño, ansiedad y depresión	Síntomas atencionales o negativos primarios, ansiedad
Síntomas próximos a la conversión	Hipomanía subumbral	Síntomas psicóticos de baja intensidad
Neurodesarrollo	Posibles alteraciones cognitivas	

bipolar tienen un alto riesgo de recaída posparto (Conejo-Galindo et al., 2022).

El posparto es un período de alto riesgo para la aparición y la recurrencia de trastornos psiquiátricos, particularmente depresión, manía y psicosis (Kendell et al., 1987). En una cohorte clásica de base poblacional, las pacientes con TB tenían en el posparto un riesgo de ingreso psiquiátrico por recaída del 16 %, muy superior al de otros trastornos mentales (por ejemplo, 3 % para pacientes con esquizofrenia y 2 % para pacientes con TDM). Munk-Olsen y colaboradores analiza-

ron el riesgo de reingreso psiquiátrico perinatal en una población de más de 28.000 mujeres con enfermedad mental preexistente, y hallaron un mayor riesgo relativo de recaída durante el período posparto temprano para pacientes con TB (riesgo relativo = 37,2; IC del 95 % = 13,6 - 102,0) en comparación con pacientes con esquizofrenia (riesgo relativo = 4,6; IC del 95 % = 2,5 - 8,5) u otros trastornos psiquiátricos (riesgo relativo = 3,0; IC del 95 % = 1,9 - 4,7). En este marco, el período de mayor riesgo de hospitalización por recaída en mujeres con TB fue entre los días 10 y 19 posparto.

El parto también puede ser el desencadenante de la depresión bipolar. De todas las mujeres diagnosticadas con depresión posparto, el 54 % cumplió con los criterios diagnósticos para esta patología, pero solo el 10 % de ellas tenía un diagnóstico previo, lo que sugiere la necesidad de realizar un cribado. Cuando estas pacientes son tratadas con antidepresivos, pueden presentar características mixtas en las que la probabilidad de suicidio es mayor, por lo que se requiere un seguimiento estrecho.

La relevancia de este tema trasciende a la planificación de embarazos posteriores. La probabilidad de complicaciones obstétricas (tales como hipertensión gestacional y hemorragia anteparto, inducción del parto y cesárea) y complicaciones del feto (esto es, bajo peso al nacer, mayor riesgo de malformaciones, mayor morbilidad neonatal) también son más significativas en esta población.

Tabla 6. Síntomas precursores o prodrómicos (Faedda et al., 2015)

Labilidad afectiva

En pacientes internados con EDM, este podría predecir mejor el TB II que el TB I. Sin embargo, en individuos internados con EDM que presentan síntomas psicóticos, podría ser indicativo de evolución de TB I.

Depresión subsindrómica

El 18% de los pacientes con prolongada depresión subsindrómica, diagnosticados con “depresión reactiva” o “depresión neurótica”, podría luego evolucionar al diagnóstico de TB II. En estudios comunitarios llevados a cabo en jóvenes, la conversión de pacientes con depresión subsindrómica que evoluciona a TB es: a) del 1,5% para TB II; y b) del 1,2% para el TB I.

Síntomas hipomaniacos subsindrómicos

En una muestra de estudiantes universitarios, los síntomas hipomaniacos subsindrómicos (SHS) fueron precursores de TB II; en una muestra holandesa, los SHS a lo largo de la vida fueron predictores y precursores de TB I; en una muestra comunitaria, la irritabilidad previa al TB fue monitoreada en un seguimiento de 3 años.

Depresión mayor

En pacientes sin uso de antidepresivos, la tasa de conversión de EDM a TB es de 3,3%. El cambio de EDM a TB es cuatro veces mayor en la depresión mayor de inicio juvenil.

Trastorno ciclotímico y bipolares NOS

En un seguimiento de 3 años, los jóvenes o adultos diagnosticados con trastorno ciclotímico podrían evolucionar a TB en un 35%.

Síntomas psicóticos en depresión mayor

En adolescentes internados, el EDM podría ser un predictor de conversión a TB. En este sentido, se sabe que los pacientes con depresión mayor juvenil, síntomas psicóticos y temperamento ciclotímico fueron predictores de TB (x9.4 veces)

Edad de comienzo

La edad de comienzo juvenil es un potente predictor de TB.

Por lo tanto, estos datos convergen en la necesidad de considerar al puerperio como una etapa crítica en mujeres con antecedente de TB, lo que refuerza la urgencia de conocer el riesgo aproximado de recaída y adoptar medidas posteriores de manejo y prevención a diferentes niveles.

Los resultados de estudios longitudinales indican que los hijos de personas con TB tienen un mayor riesgo de desarrollar TB que la población general (Hafeman et al., 2016; Vieta et al., 2018). Sin embargo, tienen el mismo riesgo de desarrollar otra psicopatología, como depresión mayor.

Los adolescentes de los estudios de cohortes comunitarias que desarrollaron TB también exhibieron tasas significativamente altas de trastornos de ansiedad comórbidos y trastornos del comportamiento disruptivo (Vieta et al., 2018).

Dado que existe una fuerte evidencia de que el episodio índice (hipo)maníaco –tanto en la descendencia bipolar como en las cohortes comunitarias– suele estar precedido por otros síntomas afectivos o no afectivos (Mesman et al., 2013), los estudios longitudinales han tratado de aclarar si cualquiera de estas condiciones puede considerarse como un síntoma temprano del TB y ayudar a predecir la aparición futura de este.

Diagnóstico diferencial de los TB con trastornos esquizofrénicos y otros diagnósticos diferenciales importantes

Diagnóstico diferencial de los TB con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno delirante

Las psicosis endógenas probablemente constituyan el campo de las Neurociencias donde más controversias abundan en relación a la significación clínica y a la nosología, lo cual se encuentra representado, por un lado, por la ausencia de marcadores biológicos y, por el otro, por el hecho de que un síntoma o signo por sí solo no es suficiente para llegar al diagnóstico, siendo la agrupación de varios síntomas y su evolución en el tiempo los marcadores clínicos absolutamente necesarios para avanzar en la naturaleza del cuadro (Koppman, 2012). A decir de Hans Weitbrecht (Weitbrecht, 1970), en cuanto a la discusión reinante respecto de esta problemática: “No solo al principiante ofrece dificultades la comprensión de la naturaleza de las llamadas psicosis endógenas, ante todo las depresiones, manías y esquizofrenias, y también algunas otras formas (Kleist). Están en el centro de las discrepancias de opinión entre

las más diversas orientaciones de escuelas dentro de la Psiquiatría Clínica”. Dicho de otro modo, lo expresado hace más de cuarenta años aún permanece vigente.

Así, es sumamente importante profundizar en aquellos dominios fenomenológicos, fisiopatológicos, evolutivos y etiopatogénicos (Adler & Strakowski, 2003) que puedan ser útiles al momento de realizar el diagnóstico del TB, diferenciándolo de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos.

El criterio evolutivo probablemente sea uno de los más importantes al momento de diagnosticar un TB y diferenciarlo de la esquizofrenia y otros trastornos como el esquizoafectivo (Benaberre et al., 2001). El hecho de sobrestimar los síntomas detectables en forma transversal puede llevar a no diagnosticar el cuadro afectivo bipolar y entenderlo como un cuadro de corte esquizofrénico ya que, a menudo, los síntomas del estado de ánimo se hallan ocultos tras la existencia de las ideas delirantes o alucinaciones (Vieta & Salva, 1997). Fue Kraepelin, el primer gran maestro de la Psiquiatría, quien comprendió la importancia de la evolución para diferenciar lo que él postulaba como “demencia precoz” y “locura maníaco-depresiva” (Maier et al., 2006). No obstante esto, hasta la fecha, siguen existiendo grises fenomenológicos y clínicos que, sumados al hecho de no contar con innovadores conocimientos respecto de la neurobiología de estos trastornos ni de marcadores genéticos, y observar la tendencia a instrumentar diagnósticos dimensionales, determinan la existencia –desde lo taxonómico, nosológico y nosográfico– de divergencias de acuerdo con el sistema clasificatorio y autores, a tal punto que existen hipótesis de un posible *continuum* entre ambos cuadros (Grunze & Cetkovich-Bakmas, 2021).

En un escenario donde los exámenes complementarios colaboran de un modo insuficiente con el diagnóstico diferencial de enfermedades tan complejas como el TB, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, será necesario construir un “rompecabezas diagnóstico” donde cada componente tendrá una importancia significativa, ya sea de tipo fenomenológico, clínico, evolutivo, pronóstico y/o terapéutico. Lo referido hasta aquí compendia, en pocas líneas, la tarea cotidiana del especialista en Psiquiatría.

Por tanto, en este apartado se busca visibilizar los distintos aspectos que hacen al diagnóstico diferencial del TB, excediendo la mera enunciación de criterios de un sistema clasificatorio.

En líneas generales, se puede decir que los TB se caracterizan por un patrón de episodios afectivos recurrentes que incluyen aquellos de corte maníaco/hi-

pomaníaco, depresivo (en sus diferentes formas) y/o una combinación de ambos tipos de fenómenos. A su vez, la esquizofrenia está representada por una combinación de síntomas psicóticos y afectivos que incluyen delirios, alucinaciones, síntomas negativos y un curso de la enfermedad que muestra un declinar de su funcionamiento (Adler y Strawosky, 2003). En el caso del trastorno esquizoafectivo, las características clínicas están determinadas por manifestaciones observables en los TB y la esquizofrenia (Rink, 2016), mientras que en el trastorno delirante los componentes afectivos evidenciables giran en torno a la intensidad y al compromiso que genera en el paciente el fenómeno deliroide. Una mirada superficial de estas expresiones podría llevar a pensar que el diagnóstico de uno u otro será sencillo y con límites claros que los diferencian, lo cual no se corresponde con la realidad de la práctica diaria.

Si nos adentramos en el diagnóstico diferencial entre TB y esquizofrenia, buscando especificar la mirada clínica, inicialmente se subraya que Emil Kraepelin establece como una de las diferencias principales entre la esquizofrenia y la psicosis maníaco-depresiva que en la primera podía observarse deterioro cognitivo y en la última no, fundamento que no puede ser sostenido –por lo menos en todos los casos– al momento actual (Martínez et al., 2001). La evidencia sugiere que los perfiles cognitivos pueden servir como un fenotipo intermedio que permiten detectar las alteraciones neurobiológicas existentes en la base de los TB, la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo (Hill et al., 2013; Hochberger et al., 2017). Buscando precisar más claramente el diagnóstico diferencial de estos tres cuadros en función de los patrones cognitivos, distintos estudios muestran conclusiones enfrentadas, sin poder determinar con certeza una relación directa entre una alteración cognitiva específica y los trastornos mencionados (Chen et al., 2018). Si bien existen líneas de investigación (Hill et al., 2013) que visibilizan un impacto cognitivo mayor en la esquizofrenia que en los TB –y que, en este contexto, el trastorno esquizoafectivo se encuentra en una posición intermedia–, los estudios no son concluyentes y pueden ser refutados por otros en cuestión (Van Rheenen et al., 2016). De hecho, la hipótesis en torno a que el empeoramiento del estado de la mente podría ser un marcador de rasgo para diferenciar el espectro bipolar del espectro esquizofrénico no ha sido validada hasta el momento, considerándola reflejo de un déficit cognitivo subyacente más que un potencial marcador específico (Bora et al., 2009).

Sobre la base de lo mencionado, conviene señalar

que ya en la época previa a las descripciones fundamentales de Morel, Kahlbaum y Hecker –pilares constitutivos de los estudios de Kraepelin–, dominada por la tendencia iniciada por Zeller (1804-1877) y continuada por Griesinger (1817-1868), se consideraba la existencia de la llamada “psicosis única” como una variedad fenotípica atribuible a diferentes factores interrelacionados. A lo largo de la historia y en diferentes épocas esta tendencia ha resurgido –aunque no siempre bajo ese término– de la mano de distintos investigadores, y que en la actualidad se torna nuevamente vigente. Para reafirmar lo dicho, cabe recordar que, según Griesinger, existían cuatro formas de locura –la melancolía, la manía, la alienación y la demencia–, refiriendo que las anomalías afectivas serían exponentes de las etapas precoces, reversibles y curables, mientras que las etapas finales resultarían irreversibles e incurables (Chinchilla Moreno, 2007). Lo que evidencia este relato es que el mosaico afectivo-cognitivo que genera frecuentemente confusión diagnóstica está presente en las publicaciones a lo largo de la historia de la psicosis, sin poder ser dilucidado aún.

Asimismo, las exacerbaciones psicóticas de ambos cuadros pueden presentar características similares y ser difíciles de distinguir (Adler y Strawosky, 2003). Por tanto, la dificultad de delimitar, en forma precisa, una enfermedad de otra, motivó a que Kurt Schneider también postulara la existencia de síntomas de primero y segundo orden al momento de diagnosticar la esquizofrenia, aclarando expresamente que a aquellos llamados “de primer orden” los consideraba centrales frente al diagnóstico de ciclotimia (Chinchilla Moreno, 2007). En la *Tabla 7* se transcriben los síntomas de primero y segundo orden para el diagnóstico de esquizofrenia.

Retomando el concepto del trastorno esquizoafectivo, surge de las descripciones realizadas por Jacob Kasanin en 1933 quien incluyó en tal diagnóstico a pacientes con manifestaciones clínicas no coincidentes con los criterios que manejan actualmente los sistemas clasificatorios respecto a ese trastorno. En la práctica profesional, es habitual el tratamiento de pacientes con sintomatología psicótica cuyo diagnóstico no puede confirmarse por presentar sintomatología que correspondería tanto a la esquizofrenia como a los TB y con evoluciones distintas a las que habitualmente se esperan. Esta realidad genera que la patología esquizoafectiva sea objeto de investigaciones que abarcan lo clínico, epidemiológico, neurobiológico y genético, para dilucidar si es una variante de la esquizofrenia, parte de los trastornos afectivos, una entidad

Tabla 7. Síntomas de primero y segundo orden para el diagnóstico de esquizofrenia según Kurt Schneider (Chinchilla Moreno, 2007)

SÍNTOMAS DE PRIMER ORDEN	SÍNTOMAS DE SEGUNDO ORDEN
Sonorización del pensamiento	Otros trastornos de la senso-percepción
Voces comentadoras de la propia actividad de la persona	Depresión
Voces que discuten	Euforia
Vivencias de influencia corporal	Ocurrencias delirantes
Robo del pensamiento	Perplejidad
Pensamientos ajenos o inducidos	Empobrecimiento afectivo
Transmisión del pensamiento	
Percepción delirante	

independiente, o bien un nexo entre los trastornos afectivos y la esquizofrenia. Asimismo, y en virtud de los postulados actuales, se puede afirmar que el trastorno esquizoafectivo se define por un período continuo de enfermedad en el cual, en algún momento de la evolución, se evidencia un episodio de corte maníaco, depresivo o mixto que confluye con síntomas que cumplen el criterio A de la esquizofrenia. Los fenómenos delirantes y alucinatorios deben evidenciarse, por lo menos, durante dos semanas sin que se observen síntomas afectivos prominentes. A su vez, es necesario que los síntomas afectivos estén presentes por un período significativo en las fases activa y residual de la enfermedad. Entonces, el trastorno esquizoafectivo se divide en bipolar (si los síntomas afectivos son maníacos o mixtos), y unipolar (si se presenta con un episodio depresivo mayor) (Marneros, 2003).

Para finalizar este apartado, se hace mención a los rasgos distintivos entre trastorno delirante y TB. El primero se muestra como un trastorno psicótico que engloba a aquellos cuadros descritos por maestros de la Psiquiatría como Jaspers, Krestchmer, Clerembault y otros, donde lo que predomina como síntoma nuclear es el delirio y sus diferentes expresiones, sin que existan otros componentes psicóticos determinantes de la esquizofrenia, y tampoco las oscilaciones marcadas del ánimo que ocurren en el TB y que pueden acompañarse con fenómenos delirantes pero claramente secundarios a la exaltación o descenso del ánimo (catatimia).

Diagnóstico diferencial de depresión bipolar y unipolar

Otro escenario que puede entrañar confusión diagnóstica –y, por ende, implicancias terapéuticas– es aquel representado por el hecho ineludible y de extrema importancia clínica que conlleva el diagnóstico diferencial entre la depresión bipolar y la monopolar, más aún si se tiene en cuenta que la depresión es la forma de inicio más frecuente del TB y que la intervención con fármacos antidepressivos en pacientes jóvenes está fuertemente cuestionada debido al aumento del riesgo de ciclado a estados maníacos o hipomaníacos. Así, al detectar síntomas de corte depresivo en un adolescente, sería sensato pensar en la posibilidad de que tal estado es la expresión de un TB de base y no de una depresión monopolar (Vázquez et al., 2022). En la *Tabla 8* se observan las características distintivas más importantes entre ambos cuadros depresivos.

La ausencia de marcadores biológicos confiables requiere de herramientas diagnósticas que contemplen mayor cantidad de elementos que la mera presentación clínica, razón por la cual se postulan múltiples criterios con el objetivo de diagnosticar más precozmente cuadros del espectro bipolar (Vázquez et al., 2022). En la *Tabla 9* se conjugan aportes de distintos autores sobre las características indicativas del TB.

Diagnóstico diferencial entre los TB y el trastorno límite de la personalidad

La diferencia clínica entre los TB y el trastorno límite de la personalidad ha representado siempre un reto diagnóstico, sobre todo con el TB tipo II y con los cuadros subumbrales, lo cual abre un sesgo diagnóstico con las consiguientes repercusiones de un tratamiento inadecuado (Garza Guerra et al., 2022).

Los TB son esencialmente trastornos de la fluctuación del humor, caracterizados por depresión y exaltación del ánimo, mientras que el trastorno de personalidad límite es, fundamentalmente, un trastorno hiperreactivo/impulsivo con rasgos del estado de ánimo, más otros síntomas que afectan el pensamiento y la percepción, el concepto de sí mismo, las relaciones, etc. (Maggio, 2008), y donde la inestabilidad se focaliza sobre todo en lo emocional y no en lo anímico. En los pacientes con TB, esta fluctuación entre estados de ánimo –lo cual ya establece una diferencia en cuanto al tiempo que duran los fenómenos del humor, siendo aquí más persistentes– giran, como ya se expresó, entre los episodios depresivos (más frecuentes) y aquellos de corte maníaco o hipomaníaco.

En el trastorno de personalidad límite, sin embargo, las perturbaciones del humor involucran las dimensio-

Tabla 8. Diagnóstico diferencial entre depresión bipolar y unipolar (Akiskal, 2005; Baldessarini et al., 2010; Souery et al., 2012)

	DEPRESIÓN BIPOLAR	DEPRESIÓN UNIPOLAR
Abuso de sustancias	Muy frecuente	Moderado
Historia de hipomanía/mania	Sí	No
Temperamento	Ciclotímico	Distímico
Distribución por sexo	Mujeres=Hombres	Mujeres>Hombres
Edad de comienzo	Adolescencia, 20 y 30 años	30 a 50 años
Inicio del episodio	Generalmente agudo	Más insidioso
Cantidad de episodios	Numeroso	Menor
Duración de los episodios	3 a 6 meses	3 a 12 meses
Episodios de inicio postparto	Más frecuentes	Menos frecuentes
Episodios psicóticos	Más frecuentes	Menos frecuentes
Actividad psicomotora	Retardada>agitada	Agitada>retardada
Sueño	Hipersomnia>insomnio	Insomnio>hipersomnia
Historia familiar bipolar	Alta	Baja
Historia familiar unipolar	Alta	Alta

nes de ira y ansiedad, observándose patrones de impulsividad manifiesta y hostilidad que suelen desencadenar comportamientos autodestructivos como un intento de mitigar el sufrimiento que denotan (Mitropoulou et al., 2001). A este respecto, el rasgo autodestructivo en los TB se relaciona con un aumento notable de la autoestima y la desinhibición conductual que se vincula con un umbral reducido del temor.

En resumen, el trastorno de personalidad límite se caracteriza por un patrón persistente de inestabilidad en la regulación del afecto, del control de los impulsos, de las relaciones interpersonales y de la imagen de sí mismo. Los signos clínicos incluyen desregulación emocional, agresión impulsiva, autolesiones repetidas y tendencias suicidas crónicas (Maggio, 2008). Y si bien su etiopatogenia es multifactorial, los factores psicosocioambientales desempeñan un papel de importancia. Tanto es así que las intervenciones terapéu-

Tabla 9. Características indicativas de TB

	BIPOLAR	UNIPOLAR
Abuso de sustancias	Muy frecuente	Moderado
Historia familiar	Casi siempre	A veces
Primer episodio menor a los 25 años	Muy común	A veces
Enfermedad posparto	Muy común	A veces
Psicosis en mayores de 35 años	Muy predictivo	Poco común
Síntomas atípicos	Comunes	Ocasionales
Patrón rápido ON/OFF	Típico	Inusual
EDM recurrente (más de 3 veces)	Común	Inusual
EDM breve (menos de 3 meses)	Sugestivo	Poco común

EDM = episodio depresivo mayor (en inglés, *major depressive episode*, o simplemente MDE)(Bowden, 2001; Kaye, 2005; Baldessarini et al., 2010; Souery et al., 2012).

ticas más favorables en el trastorno límite son aquellas centradas en la psicoterapia y fundamentalmente en la terapia dialéctico conductual (en inglés, *dialectical behavior therapy* o DBT), mientras que la aproximación farmacoterapéutica juega un papel secundario y paliativo en el manejo de ciertos síntomas, permitiendo de esa forma una mayor penetrancia de la psicoterapia. Como ya es sabido, los TB evidencian una impronta genética marcada y los factores psicosocioambientales funcionan como desencadenantes. De este modo, la psicoterapia está indicada en los TB también, pero el tratamiento farmacológico es absolutamente indispensable.

Instrumentos de tamizaje y escalas de evaluación para el diagnóstico y el seguimiento de los TB

El cribado y el diagnóstico de los TB es, en cierta forma, complejo y secundario a dos variables de importancia. Por un lado, se encuentran las constantes revisiones acerca de la definición de TB; por otro lado, están los habituales fallos diagnósticos, sobre todo en la diferenciación con la depresión unipolar, en la cual los errores diagnósticos se acercan al 60 %, probablemente por la mayor incidencia y frecuencia de depresión durante la evolución del trastorno (McIntyre et al., 2019). De hecho, el arribo al diagnóstico correcto suele arrastrar unos 10 años y de uno a cuatro diagnósticos incorrectos previos con sus consecuentes fa-

llas terapéuticas (Scott et al., 2011).

Es importante mencionar nuevamente aquí que el diagnóstico de los TB es eminentemente clínico y evolutivo, al que se llega a través de una adecuada valoración. También es cardinal insistir en que, a la fecha, no se dispone de marcadores biológicos certeros respecto del diagnóstico y/o tratamientos y que los instrumentos que se citan son accesorios al diagnóstico clínico (Texeira et al., 2019).

El uso de escalas específicas ayuda a realizar un diagnóstico correcto, pero además permite evaluar la severidad del trastorno, considerando la incapacidad y las dificultades de la vida diaria. También incluyen la clasificación sintomática (es decir, permiten identificar distintos tipos de TB) para implementar planes de tratamiento y el seguimiento evolutivo. Por último, estas escalas contemplan la eficacia de los tratamientos instaurados.

Se revisan entonces dos tipos de escalas: a) aquellas que son para cribado y detección (CD); y b) aquellas que son para seguimiento y severidad (SS).

Se remarca que las escalas globales (CGI/MDQ) tienen la ventaja de reflejar una visión más general del todo el cuadro, siendo muchas veces más útiles para definir y decidir terapéuticas adecuadas. En muchas ocasiones, las escalas de síntomas específicos no capturan cambios “macro” del trastorno, aunque sí son útiles para lograr mayor especificidad.

CGI-BP (Escala de impresión clínica para el TB) (SS)

Esta escala se desarrolló como una modificación de la vieja escala de impresión clínica global (Guy, 1976), específicamente para el TB (Spearing et al., 1997). La adaptación consistió en desglosar los 7 ítems originales en tres dominios: a) manía; b) depresión; y c) síntomas generales, los cuales se evalúan tanto en gravedad como en cambio (es decir, en el corto y en el largo plazo). Sin embargo, resultó ser un poco confusa, extensa y mezclaba conceptos tales como gravedad y cambio.

Surgió entonces una adaptación más condensada y efectiva, tanto en la clínica como en la investigación: la CGI-BP-M (Vieta et al., 2002). Es importante remarcar que se trata de un instrumento que evalúa síntomas depresivos, maníacos, hipomaníacos y mixtos, midiendo la gravedad, el curso a largo plazo de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos.

Más detalladamente, la CGI-BP-M es administrada por el profesional y se compone de tres subescalas (de 7 ítems cada una, que van desde normal a muy

grave) que se muestran a continuación:

1. Gravedad de síntomas agudos de depresión
2. Gravedad de síntomas agudos de manía
3. Gravedad longitudinal de la enfermedad.

MDQ (del inglés mood disorder questionnaire) o cuestionario de trastornos del humor (CD)

Es un instrumento de detección del TB. Si bien no hace diferenciación entre los diversos tipos, es probable que sea más eficaz para TB I ya que puede fallar en la detección de episodios hipomaníacos.

Es un cuestionario autoadministrado que consta de tres secciones: la primera contiene 13 ítems estructurados en forma de pregunta para responder SÍ/NO, las cuales derivan del criterio DSM-IV para manía e hipomanía; una segunda sección que pregunta acerca de si los síntomas reportados en las preguntas anteriores ocurrieron en un mismo período; y por último, la tercera sección que consta de una pregunta que apunta a las dificultades funcionales que se generaron a partir de los síntomas (Hirschfeld et al., 2000).

Si al menos 7 de las primeras 13 preguntas son positivas, la probabilidad de padecer TB es alta, dada su buena sensibilidad y su alta especificidad. Sin embargo, la validación de esta escala en la Argentina ha normatizado un punto de corte de 5 preguntas positivas (y no de 7) (Zaratiegui et al., 2011).

BSDS (del inglés bipolar spectrum diagnostic scale) o escala de diagnóstico del espectro bipolar (CD)

Es un instrumento de *screening* para desórdenes del espectro bipolar, autoadministrado, posiblemente más efectivo para detectar TB II y TB no especificado que la MDQ, la cual es más sensible para TB I (Smith y Ghaemi, 2006).

Consiste en una narrativa de 19 frases relacionadas a síntomas y conductas en el TB. Es leída en forma completa por el paciente, quien luego define la similitud general del relato con su situación particular, para después tildar aquellas frases que individualmente son compatibles con el paciente. El corte es de 13 puntos, por encima de los cuales la probabilidad del diagnóstico del espectro bipolar es alta (Ghaemi et al., 2005).

En la Argentina, la escala fue validada y el corte no cambió.

Por las características de cada una de las escalas, MDQ y BSDS pueden ser combinadas para lograr una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del TB.

YMRS (del inglés Young mania rating scale) o escala de manía de Young (SS)

Se trata de una escala heteroaplicada de 11 ítems destinada a la medición de síntomas maníacos. Es uno de los instrumentos más ampliamente utilizados en investigación para cuantificar la eficacia de los agentes antimaniacos. Se debe tener presente que esta escala pesquiza solamente síntomas maníacos, pudiendo no detectar síntomas hipomaniacos y que sería difícil de aplicar en pacientes con importantes desórdenes del pensamiento.

Se explora cada uno de los ítems respecto a las últimas 48 h y se puntúa con una mezcla de: a) los reportes subjetivos del paciente; y b) la observación de su conducta durante la entrevista, que dura entre 15 y 30 minutos. La puntuación oscila entre 0 y 60, siendo mayor de 20 el puntaje requerido para *trials* en manía. Una puntuación menor a 12 es considerada una manía en remisión (Young et al., 1978).

Por último, esta escala presenta una versión validada en español (Colom et al., 2002).

HCL 32 (del inglés hypomania checklist) o lista de valoración de hipomanía 32 (CD)

Fue desarrollada en 2005 (Angst et al., 2005) y se trata de una escala clave para identificar pacientes con TB II y otros cuadros bipolares menores, como los síntomas hipomaniacos en pacientes distímicos. Es autoadministrada y su realización no demora más de 10 minutos.

La escala consta de un listado de 32 preguntas sobre síntomas hipomaniacos para contestar por SÍ o por NO, y además contempla otras 8 secciones que evalúan la gravedad e impacto de los síntomas en la vida del paciente. Esto es:

- Estado actual respecto al usual
- Estado actual comparado con el de otras personas
- Frecuencia de los episodios de hipomanía
- Impacto familiar, social y laboral de los episodios
- Reacciones y comentarios de los otros frente a los “subidones”
- Duración de los síntomas
- Episodios en el último año
- Cantidad de días sumados de hipomanía en el último año.

La puntuación se obtiene sumando las respuestas positivas sobre la lista de 32 síntomas de hipomanía, siendo el punto de corte de 14, con una sensibilidad del 0,85 y una especificidad de 0,79, superando a la escala MDQ –posiblemente más efectiva para detectar TB I– para la evaluación retrospectiva de episodios de hipomanía.

Es importante subrayar que esta escala está aceptada y validada al español (Vieta et al., 2007).

Escalas para depresión en los TB

En los TB existe una predominancia de las fases depresivas –sobre las fases maníacas o hipomaniacas– que están calculadas en 3 a 1 en el TB I y en 39 a 1 en el TB II. Por esta razón, el diagnóstico erróneo de depresión mayor en un TB puede superar el 60 % (Bahji et al., 2020). Sin embargo, la detección y el diagnóstico del episodio depresivo en el contexto del TB son también fundamentales para el diagnóstico de este último. Por tal motivo, es relevante el uso de escalas para el diagnóstico de los estados depresivos teniendo en cuenta que no son específicos del TB y que no puede diferenciarse una depresión monopolar de una bipolar si no son combinadas con las escalas de diagnóstico y tamizaje del TB. A continuación, se presentan brevemente dos escalas.

BDI-II: escala de depresión de Beck (CD-SS)

Son 21 ítems que se pueden calificar de 0 (ausente) a 3 (severo), excepto dos ítems (sueño y apetito) que incluyen 7 opciones. Cubre el rango de síntomas cognitivos, afectivos, somáticos y conductuales. Es útil para monitorear respuesta al tratamiento y menos efectiva para severidad. Es autoaplicada. Tiene una máxima puntuación de 63, siendo los valores mayores a 18 considerados como indicativos de depresión y mayores a 40 como depresión extrema (Beck et al., 1961).

El BDI-II presenta su validación al español (Sanz et al., 2005). Además, el BDI ha sido validado en la Argentina en 1998 (Bonicatto et al., 1998).

MADRS (del inglés Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (SS)

Es una escala para depresión de 10 ítems, cada uno de ellos puntuados de 0 (sin síntomas) a 6 (síntoma intenso), administrada por un entrevistador entrenado. Demanda entre 15 y 20 minutos. Está diseñada para evaluar la intensidad de los síntomas depresivos y es altamente sensible a los efectos de los tratamientos. La puntuación total oscila entre 0 y 60 (Montgomery y Asberg, 1979). Los valores de corte sugeridos son:

- Mayor a 9: depresión leve
- Mayor a 18: depresión moderada
- Mayor a 35: depresión severa.

Esta escala está validada en español (Lobo et al., 2002).

Por último, se considera valioso mencionar la existencia de tres escalas, que no se desarrollarán en el marco de este apartado, aunque son también acepta-

das y utilizadas ampliamente. Se trata de la escala de Hamilton para depresión (HDRS, del inglés *Hamilton Depression Rating Scale*) y las dos escalas de evaluación funcional FAST (del inglés *Face, Arms, Speech, Time*) y GAF (del inglés *Global Assessment of Functioning*).

Neurobiología de los TB

La investigación sobre los aspectos neurobiológicos de los TB constituye históricamente una preocupación constante dentro de los trastornos afectivos. En la actualidad existe consenso sobre la importancia que tiene la identificación de las bases fisiopatológicas de los TB y su impacto sobre la salud, los tratamientos más eficaces y la implementación de estrategias preventivas (Bauer et al., 2018).

La aparición de la enfermedad coincide con cambios profundos en el neurodesarrollo y en la transición hacia nuevos roles en la vida durante la adolescencia. Sin embargo, los mecanismos implicados en la asociación del riesgo y la resiliencia en el cerebro adolescente no son del todo conocidos (Manchia et al., 2020).

Si bien el objetivo principal de este consenso está dirigido al manejo de los TB, se realizará a continuación una somera revisión sobre los hallazgos reportados más sobresalientes en materia de neurobiología respecto de esta patología.

Genética de los TB

Los TB son enfermedades complejas que presentan porcentajes altos de heredabilidad (entre el 70 y el 80 %). Más precisamente, la arquitectura genética de los TB está determinada por la acción de múltiples genes que actúan en combinación con factores medioambientales (Sullivan et al., 2017).

Comparados con controles, los estudios genéticos en pacientes bipolares hallaron disfunciones de genes que codifican para proteínas sinápticas en ciertos tejidos cerebrales (Focking et al., 2016). Es así que, durante las últimas décadas, se han reportado alteraciones de genes involucrados en la función sináptica y en la señalización de receptores acoplados a proteínas G, canales iónicos y transportadores en la corteza orbitofrontal y en la corteza cingulada anterior de pacientes bipolares (Rayan et al., 2006).

Los estudios de asociación del genoma completo (en inglés, *genome-wide association study* o simplemente GWAS) han identificado múltiples loci de pequeño efecto relacionados con el TB. En una investigación reciente, 30 loci mostraron una asociación significativa en el TB, los cuales codifican para canales iónicos (CACNA1C, GRIN2A, SCN2A, SLC4A1, y KCNQ2), transportadores de neurotransmisores y componentes sinápticos (ANK3, RIMS1, SYNE1, ZNF804A, y ANKS1B) (Stahl et al., 2019; Zhang et al., 2021; Gordovez et al., 2020).

En un reciente metaanálisis de GWAS de 57 cohortes de pacientes bipolares –que reunió 41.917 casos y 371.549 controles de una población de ancestros europeos–, se reportaron 64 variantes de riesgo asociadas con TB, 33 de las cuales fueron nuevas y no identificadas en estudios anteriores. Los genes investigados están relacionados con las vías de señalización sináptica y se expresan en el cerebro, con alta especificidad en la corteza prefrontal y el hipocampo (Mullins et al., 2021).

El mapeo de los loci de rasgos cuantitativos de expresión (en inglés, *expression quantitative trait loci* o simplemente eQTL) es un proceso usado para identificar polimorfismos de nucleótido único (en inglés, *single nucleotide polymorphisms* o simplemente SNPs), los que desempeñan un papel importante en

Tabla 13. Instrumentos de evaluación para el TB

Tipo	Instrumento	Evalúa	Ítems	Administración	Tiempo
SS	CGI-BP-M	Gravedad de los síntomas depresivos, maníacos y cambios en el curso de la enfermedad	3	Profesional	5 min
CD	MDQ	Trastorno bipolar	13	Autoaplicada	5 min
CD	BSDS	Espectro bipolar (TB II)	19	Autoaplicada	10 min
SS	YMRS	Intensidad de manía	11	Heteroaplicada	15-30 min
CD	HCL-32	Episodios de hipomanía	32	Autoaplicada	10 min
CD SS	BDI-BDI II	Gravedad del cuadro depresivo	21	Autoaplicada	10 min
SS	MADRS	Gravedad del cuadro depresivo	10	Heteroaplicada	15-20 min

CD: cribado y detección; SS: seguimiento y severidad.

la expresión génica. En otras palabras, se trata de una importante herramienta para detectar elementos regulatorios transcripcionales a nivel genómico y a gran escala. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada para estudiar las bases genéticas de los trastornos complejos. El estudio de los eQTL proveniente del metaanálisis arriba mencionado reportó cómo las variaciones de elementos regulatorios modifican la expresión de genes que codifican para dianas farmacológicas, tales como HTR6, MCHR1, DCLK3 y FURIN (Mullins et al., 2021; Schloesse et al., 2012).

Inflamación en los TB

Los TB han sido relacionados con un incremento de los niveles, tanto de marcadores inflamatorios periféricos (Wang et al., 2016), como de marcadores de estado o de rasgo (Misial et al., 2020). Además, esta relación está sustentada por la elevada coexistencia de trastornos inflamatorios e inmunológicos en pacientes bipolares (Hamdani et al., 2013), como la psoriasis, la colitis ulcerosa, la artritis reumatoidea y la diabetes (Charoenngam et al., 2019; Cassidy et al., 1999; Eaton et al., 2010). A su vez, los estudios genéticos mostraron que los polimorfismos en los genes del factor de necrosis tumoral alfa (en inglés, *tumour necrosis factor alfa* o simplemente TNF- α) y de la interleuquina 1 (IL-1) están asociados con los TB y con la aparición temprana de la enfermedad (Czerski et al., 2008; Hamdani et al., 2013).

Una revisión sistemática y metaanalítica mostró que los niveles de proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral (en inglés, *soluble receptor 1 for tumor necrosis factor* o simplemente sTNF-R1) y TNF- α están incrementados en pacientes maníacos y depresivos bipolares, comparados no solo con controles sino también con pacientes bipolares eutímicos (Sayana et al., 2017).

El momento en el cual aparecen las alteraciones inmunológicas y su correlato con la fisiopatología de la enfermedad no están claros. Sin embargo, algunos estudios indican que las modificaciones en los parámetros inmunológicos (tales como TNF- α , IL-6, IL-8, e IL-18), que aparecen en los estadios tempranos de la enfermedad, podrían estar relacionados con la fisiopatología de los TB. De este modo, las citoquinas estarían vinculadas con la causa más que con los efectos tempranos. Por el contrario, las variaciones inmunológicas tardías indicarían que las citoquinas podrían ser el efecto relacionado al transcurso del tiempo de la enfermedad. Los resultados encontrados en la fase eutímica son más controversiales (Sayana et al., 2017).

La relación de la activación inflamatoria en el TB y el tratamiento también fue estudiada. Un revisión sistemática reportó que los estados de manía estaban relacionados con un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias en pacientes maníacos libres de medicación, y que los pacientes eutímicos y con tratamiento a largo plazo con litio mostraron niveles normales de estas proteínas (van den Ameele et al., 2016). Por otro lado, los antipsicóticos y el litio regulan hacia abajo los genes vinculados con la inflamación, los que, a su vez, están regulados hacia arriba en monocitos de los pacientes bipolares y en los hijos de los pacientes bipolares comparados con controles sanos (Knijff et al., 2007; Padmos et al., 2008).

Reportes recientes sobre inflamación en TB sustentan las diferencias halladas en la composición del microbioma intestinal en pacientes bipolares comparados con controles. Esto se podría interpretar tanto como el efecto o el resultado de un estado desinmune de la enfermedad (Sublette et al., 2021).

En particular, la inflamación puede empeorar la progresión de la enfermedad (Saccaro et al., 2021). En este sentido, el perfil proinflamatorio caracterizado por activación de la inmunidad celular y la inflamación sistémica –que podrían estar relacionados con los cambios de fases en el TB, con el deterioro clínico y el cognitivo– parecen desempeñar un papel importante en la neuroprogresión (Barichello et al., 2020).

Disfunción mitocondrial en los TB

La mitocondria regula diferentes actividades metabólicas, tales como el control de la apoptosis, la injuria neuronal mediada por la excitotoxicidad del glutamato y la actividad del estrés oxidativo. Asimismo, el ADN mitocondrial codifica genes que regulan la actividad sináptica relacionada con la producción de energía de larga duración (Quiroz, 2007). Por otro lado, ciertas patologías mitocondriales pueden presentar síntomas psicóticos, afectivos y cognitivos (Clay et al., 2011).

La disfunción mitocondrial en los TB podría estar relacionada con modificaciones morfológicas y funcionales de esta organela. Estudios *post mortem* de neuronas de la corteza prefrontal de pacientes con TB y de células periféricas de pacientes bipolares vivos mostraron modificaciones morfológicas tales como un mayor número de mitocondrias (pero de menor tamaño), una forma anormal de aglutinación y una marginalización de su distribución intracelular (Cataldo et al., 2010). Por otro lado, un importante número de estudios ha revelado alteraciones funcionales

mitocondriales tales como incremento de los niveles de lactato, reducción del pH intracelular, alteración de la regulación del estrés oxidativo, incluyendo la producción de especies reactivas de oxígeno (en inglés, *reactive oxygen species*, o simplemente ROS) y disminución de la capacidad antioxidante (Brown et al., 2014), además del paso a la producción glucolítica de energía y la alteración de la regulación mitocondrial del calcio en cerebros de pacientes bipolares (Scaini et al., 2016; Weber et al., 2013).

Uno de los marcadores de disfunción mitocondrial es la alteración de la regulación del estrés oxidativo. Si la homeostasis de las ROS está alterada, ya sea debido a un incremento de su producción o a una reducción de los agentes antioxidantes, las células progresan hacia un estado denominado estrés oxidativo, caracterizado por un desbalance entre los agentes prooxidantes y antioxidantes a favor de los primeros (Pizzin et al., 2017). Así, numerosos estudios evidenciaron alteraciones en la regulación del estrés oxidativo, incluyendo la producción de las ROS y una disminución de la capacidad antioxidante. Igualmente, un metaanálisis mostró niveles significativos de marcadores tales como peroxidación lipídica, daño del ADN y ARN mitocondriales y óxido nítrico en pacientes bipolares (Brown et al., 2014).

El paso a la producción glucolítica de energía, otro marcador relacionado con una disfunción en la mitocondria, está vinculado con la muerte celular programada. En efecto, la producción de ATP a partir de la glucólisis es menos eficiente energéticamente para mantener el normal funcionamiento de la bomba de sodio y potasio (Na/K ATPasa) en neuronas, induciendo de este modo un gran flujo de calcio intracelular, seguido por la excitotoxicidad del glutamato y la apoptosis neuronal. El exceso de calcio intracelular produce cambios en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, de modo que esta organela se hincha y luego se rompe (Belosludtsev et al., 2019).

Además, se han reportado ciertas mutaciones en el ADN y deleciones en el ARN mitocondriales, lo que podría conducir a una alteración del metabolismo del calcio en pacientes con TB (Wang et al., 2018). Algunos estudios han informado daño del material genético mitocondrial causado por el estrés oxidativo en pacientes bipolares. De este modo, una disfunción mitocondrial podría desempeñar un papel importante en la neurodegeneración en estos pacientes (Belosludtsev et al., 2019).

La información que proviene de los estudios de neuronas derivadas de células pluripotenciales inducidas (en inglés, *induced pluripotent stem cells* o sim-

plemente iPSCS) de pacientes con TB reportaron hiperexcitabilidad neuronal asociada a una regulación hacia arriba de genes mitocondriales, un incremento del potencial de la membrana y un menor tamaño de estas organelas (Mertens et al., 2015).

Todos estos datos sugieren que la disfunción mitocondrial es un factor crítico en los TB y que puede estar ligado al tratamiento, a la progresión y a la severidad de la enfermedad (Scaini et al., 2021).

Respuesta al litio

Una de cada tres personas diagnosticadas con TB presenta una mejoría significativa respecto de la frecuencia y la severidad de los episodios afectivos cuando se le prescribe litio, mientras que otro tercio exhibe algún tipo de mejoría (Grof et al., 2009). Mediante el uso de modelos celulares, estudios recientes respaldan la idea que los pacientes que responden diferencialmente al litio ostentan bases neurobiológicas distintas.

Es importante señalar que el litio es el fármaco con mayor evidencia de efectividad en todas las fases y a largo plazo del TB, así como el único que demostró efectividad en la prevención del suicidio. A este respecto, los datos indican que ningún otro trastorno psiquiátrico muestra tal especificidad al litio, sugiriendo de este modo la existencia de factores genéticos únicos relacionados con su farmacodinamia. Así, los diferentes subtipos de TB pueden ser identificados, al menos en parte, por la respuesta al fármaco (Smith y Cipriani, 2017). Algunos GWAS de respuesta al litio han sido publicados, pero con resultados divergentes hasta el momento (Song et al., 2017).

El litio podría tener un efecto neuroprotector sobre la corteza prefrontal de los pacientes bipolares (Hajek et al., 2012), y existe evidencia para indicar que regula los factores de crecimiento y la muerte celular programada (apoptosis y autofagia). En efecto, el litio disminuye la apoptosis a través de la inhibición de la glucógeno sintasa quinasa 3 (en inglés, *glycogen synthase kinase 3* o simplemente GSK-3) (Snitow et al., 2021). Además, la administración crónica de este principio activo aumenta el factor neurotrófico derivado de cerebro (en inglés, *brain-derived neurotrophic factor* o simplemente BDNF) (Fukumoto et al., 2001). Por último, el litio también demostró ejercer acciones metabólicas cerebrales, ya que, comparados con controles, los pacientes tratados con este principio activo revelaron un aumento de los niveles de N-acetilaspártato (NAA) (Hajek et al., 2012).

Diversos estudios reportaron cambios neuroanatómicos en pacientes bipolares tratados con litio, tales

como aumento de la densidad de la sustancia gris, de la corteza prefrontal y de la corteza cingulada anterior subgenual (Moore et al., 2009), además de incrementos del volumen del hipocampo (Yucel et al., 2008; Yucel et al., 2007). No obstante, otros pacientes tratados con este principio activo mostraron volúmenes de hipocampo similar al de los controles. Por el contrario, aquellos que no tuvieron exposición al litio exhibieron volúmenes de hipocampo menores comparados con controles (Hajek et al., 2014; Hajek et al. 2012). Finalmente, el estudio ENIGMA reportó que los pacientes tratados con litio presentan un incremento del espesor cortical, comparados con aquellos no tratados con esta sustancia (Hibar et al., 2018).

Factores neurotróficos y TB

Los factores neurotróficos –también conocidos genéricamente como neurotrofinas– son una familia de moléculas que estimulan el crecimiento axonal y promueven el establecimiento de conexiones sinápticas en las células diana. En este contexto, el factor de crecimiento neuronal (en inglés, *nerve growth factor* o simplemente NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (en inglés, *brain-derived neurotrophic factor* o simplemente BDNF), el factor neurotrófico derivado de la glía (en inglés, *glial-cell-derived neurotrophic factor* o simplemente GDNF), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4 (NT-4) son los más estudiados.

Respecto de su mecanismo de acción, las neurotrofinas se unen y activan receptores de la familia de tirosina quinasa y, de este modo, promueven la neuromodulación. Dado que son esenciales para la función y la supervivencia neuronales, se asume que la viabilidad de las células nerviosas puede estar afectada por una persistente reducción de las neurotrofinas en el sistema nervioso central (Scaini et al., 2020).

En modelos animales de depresión y manía se han observado alteraciones en el nivel de expresión del BDNF (Cunha, 2006). En efecto, se informó una significativa disminución de los niveles de esta proteína durante los episodios de depresión y manía, y en muchos casos fueron relacionados con la severidad de los síntomas y la respuesta al tratamiento (Machado-Vieira et al., 2007).

Ciertos estudios clínicos encontraron que la concentración de la NT-3 y la NT-4 está elevada en la fase depresiva, mientras que se observa una disminución en la fase maníaca de pacientes bipolares (Kapczinski et al., 2008; Soeiro-de-Souza et al., 2012). Algunos estudios preclínicos demostraron, además, que el uso

crónico de antidepresivos y estabilizadores del ánimo –como ácido valproico y el litio– incrementan los niveles del NGF, BDNF y GDNF en el cerebro de ratas (de Sousa et al., 2011).

En resumen, los estudios preclínicos y clínicos mencionados sugieren que los cambios en los niveles de los factores neurotróficos pueden explicar la disminución de la plasticidad neuronal observada en el TB. Estos cambios estarían asociados al daño cerebral, los cuales empeoran los episodios anímicos y conducen a un déficit cognitivo y a un deterioro de la funcionalidad en pacientes bipolares (Scaini et al., 2020).

Neuroimágenes en los TB

El objetivo de la investigación de las neuroimágenes en psiquiatría es medir, a través de la resonancia magnética nuclear (RMN), la estructura y la función del cerebro, y vincular los resultados con la fenomenología, el curso, la evaluación, el pronóstico, la respuesta al tratamiento, la genética y el comportamiento (Ching et al., 2022).

Recientemente, el estudio ENIGMA mostró que los TB están asociados con una disminución bilateral del espesor cortical en regiones frontales, parietales y temporales, áreas donde se asientan circuitos relacionados con la emoción y el procesamiento de la recompensa. Al mismo tiempo, este estudio reveló que los pacientes bipolares presentan un déficit estructural, en términos de disminución del espesor cortical, en la región temporal inferior, la fusiforme y la parietal. Estas áreas, ligadas a la integración sensitivomotora y al lenguaje, también podrían estar vinculadas con las alteraciones de la percepción de las emociones y de la fluctuación del humor (Hibar et al., 2021).

Finalmente, ciertas alteraciones subcorticales –tales como un aumento de los ventrículos laterales y una disminución del tálamo, del núcleo caudado y de la amígdala– fueron reportadas en pacientes bipolares comparados con controles (Hibar et al., 2016).

Neuropatología de los TB

Mientras los mecanismos neuropatológicos de los TB continúan sin ser esclarecidos por completo, existe evidencia que indica que habría un deterioro de la función neuronal, especialmente en la plasticidad sináptica (Akula et al., 2016).

En una reciente revisión sistemática sobre neuropatología de los TB, Harrison y colaboradores encontraron evidencia que da cuenta de una disminución en la corteza cingulada anterior, de la corteza motora prefrontal y de la amígdala. Más en detalle, se reportó

una disminución del espesor cortical y de la densidad de las células de la glía en la corteza cingulada anterior subgenual, así como una reducción de la densidad neuronal en tres núcleos de la amígdala: el lateral, el basal y el basal accesorio. Por otro lado, también se reportó una disminución de la densidad de neuronas positivas para calbindina (en inglés, *calbindin-positive neurons* o neuronas CB positivas) en algunas capas de la corteza prefrontal. Existe evidencia consistente pero no concluyente respecto de una reducción de las neuronas no piramidales en el hipocampo, especialmente de neuronas positivas para parvalbúmina (en inglés, *parvalbumin-positive neurons* o neuronas PV positivas) (Harrison et al., 2020).

Como en otras patologías psiquiátricas, la gliosis no es una característica del TB, de manera que no es concebido como una enfermedad neurodegenerativa sino, en principio, como un trastorno del neurodesarrollo, aunque la evidencia a favor de esta conclusión surge de los datos epidemiológicos y de la genética funcional más que de la neuropatología (Cotter et al., 2001; Harrison et al., 2020).

Neuroprogresión en los TB

En los últimos años ha habido un interés creciente en los estudios que relacionan los TB y neuroprogresión. Más precisamente, este último es un concepto que engloba cambios biológicos y clínicos que, en teoría, conducen a un deterioro funcional marcado. Las alteraciones observadas en neuroimágenes y en marcadores biológicos (tales como neurotrofinas, procesos inflamatorios y mediadores del estrés oxidativo) son frecuentemente observados como evidencia de la neuroprogresión (Singh et al., 2021).

La neuroprogresión es el resultado de una serie de anormalidades en la actividad inmune, las vías oxidativas y la función mitocondrial, las cuales podrían causar una disfunción neuronal que afecta a la neuroplasticidad, la función sináptica y la señalización neuronal. Así pues, el proceso culmina con la muerte celular (Berk et al., 2011).

Los mecanismos que intervienen en la neuroprogresión podrían contribuir a una alta prevalencia de patologías médicas no psiquiátricas que coexisten con los TB, así como a una muerte prematura (Morris et al., 2019).

El curso y la evolución de los TB son muy variables y no todos los pacientes progresan de la misma forma. Esto es debido a que la neuroprogresión no es la regla en el curso de los TB: mientras que un subgrupo de

pacientes preserva la función cognitiva y la productividad en el transcurso de la enfermedad, otro subgrupo (con diferentes grados de severidad, factores de riesgo, carga genética, factores protectores y factores demográficos) podría presentar una evolución distinta (Kapczinski et al., 2014; Kato, 2019).

El uso de modelos de integración multimodal de datos, como los de aprendizajes automatizados (en inglés, *machine learning*) podrían ayudar a identificar, a través de la combinación de los factores mencionados, la progresión de un subtipo clínico de pacientes en particular. La incorporación de estos modelos de aprendizaje automatizado tendrían un impacto positivo en la implementación de tratamientos personalizados, en la predicción de una evolución desfavorable y, por último, en los desarrollos de nuevas intervenciones destinadas a inhibir los mecanismos involucrados en la neuroprogresión y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Passos et al., 2016).

Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

Anormalidades en el eje HPA fueron asociadas con el curso clínico de los TB y podrían contribuir al incremento del riesgo de recaídas, seguidas de intensos eventos estresantes (Belvedere Murriss et al., 2016). Las variaciones descritas en este eje varían dependiendo de la fase clínica de los TB: aunque algunos datos indican que la hiperactividad del eje parece ser más prominente en las fases maníacas de la enfermedad, esta hiperactividad podría persistir durante la fase de remisión. Sin embargo, los datos hallados en la fase depresiva son más contradictorios. Una explicación que justifica esto es la heterogeneidad clínica de la depresión, con altos niveles de cortisol reportados en la melancolía, y niveles normales o bajos de esta hormona en la depresión atípica (Takahashi et al., 2009).

Lee y colaboradores han descrito que ciertos pacientes bipolares con pobre rendimiento cognitivo mostraban niveles elevados de cortisol. Por otro lado, algunos familiares de primer grado de pacientes bipolares tienen niveles elevados de cortisona y alteraciones en la respuesta de la prueba de dexametasona/hormona liberadora de corticotropina (prueba DEX/CRH), lo que refuerza la hipótesis de que las alteraciones del eje HPA pueden ser un rasgo predisponente para un trastorno afectivo (Lee et al., 2018; Ellebogem et al., 2006). Los pacientes con TB, particularmente en etapas tardías, presentan un incremento del cortisol salival post dexametasona, seguido de una reducción de receptores de glucocorticoides (ex vivo) y también

de incrementos basales de los niveles de la proteína de unión a FK506 51 (en inglés, *51-binding-protein FK506*), una chaperona que desensibiliza los receptores de glucocorticoides en las células mononucleares periféricas (Fries et al., 2014).

Necesidades no cubiertas en los TB

A pesar de los adelantos en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos afectivos, muchos de estos avances no alcanzan para resolver todos los requerimientos de los pacientes con TB. Por tanto, surge la urgencia de comprender en profundidad las diversas necesidades no cubiertas y buscar estrategias más precisas para el tratamiento integral de estas patologías. En el siguiente apartado se plantean estas necesidades y sus posibles abordajes.

Identificación de la población en riesgo

Para las patologías psiquiátricas en general, y para los TB en particular, identificar la población que está en riesgo ha sido una tarea históricamente dificultosa (Bauer et al., 2018). La aproximación más útil hasta ahora es el seguimiento de los niños y de los adolescentes que tienen parientes que sufren TB. Sin embargo, todavía es difícil diferenciar los síntomas inespecíficos que pueden presentarse como parte del desarrollo normal de quienes luego padecerán un TB (Hafeman et al., 2016).

Intervenciones tempranas

El objetivo de las intervenciones tempranas apunta a postergar el curso de la enfermedad (Bauer, 2018). Sin embargo, el efecto clínico de estas intervenciones ha sido escasamente investigado. Por lo tanto, existe una real necesidad de llevar a cabo estudios multicéntricos de pacientes con primer episodio de TB y comparar el efecto de los distintos estabilizadores del ánimo –fundamentalmente del litio– en las fases tempranas de la enfermedad. Además, la investigación en intervenciones tempranas no solo debe enfocarse en mejorar el resultado del curso de esta patología sino también disminuir el riesgo de las comorbilidades médicas no psiquiátricas, que son una causa importante de muerte en pacientes bipolares (Kessing, 2015).

Diagnóstico

El 70 % de los pacientes con TB no recibe un tratamiento adecuado durante el primer año desde su primer episodio, y solo el 35 % de ellos había recibido un diagnóstico correcto después de los 10 años (Lish et

al., 1994). Existen verdaderas dificultades en diagnosticar las formas menos graves en los pacientes jóvenes; no obstante, el retraso en el diagnóstico persiste también luego del primer contacto con el servicio de salud. El problema podría persistir ya que el diagnóstico psiquiátrico está basado solo en la clínica y los marcadores biológicos aún no tienen utilidad en la práctica (Fountoulakis, 2017).

Por otro lado, la evidencia reciente sobre los estudios de neuroimágenes –en particular los resultados del consorcio ENIGMA– refleja la existencia de sutiles anormalidades en diversas áreas cerebrales en pacientes con TB. En un futuro, es factible que la combinación de neuroimágenes, estudios genéticos, proteómicos y neurocognitivos puedan ser útiles en la práctica clínica (Machia et al., 2017; Sthal et al., 2017; Hibar et al., 2018).

Tratamiento de la depresión bipolar

Actualmente, el tratamiento de la depresión bipolar constituye un desafío en la práctica clínica diaria. Los pacientes con TB pasan la mayor parte del tiempo en depresión, existen escasos tratamientos para la fase depresiva y el tiempo de remisión es largo.

Cicladores rápidos

Hay poca evidencia respecto del tratamiento de pacientes que son cicladores rápidos. No obstante, la premisa más importante es que los antidepresivos deben ser evitados. En este subgrupo de pacientes, es probable que la monoterapia (ya sea con litio, ácido valproico o lamotrigina) no funcione. Una opción terapéutica podría ser la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción (Post, 2016; Kemp, 2012; Carvalho et al., 2014).

Predicción de la respuesta al tratamiento

Otro desafío es la predicción de la respuesta terapéutica a través de la medicina personalizada. Recientemente, algunos investigadores han examinado variantes genéticas de riesgo relacionadas con los TB, así como variantes genéticas de riesgo vinculadas con la respuesta al litio. Para esclarecer ciertas cuestiones en el campo de la medicina personalizada, es necesario contemplar nuevos aportes de la estadística y de la ciencia de datos (Kessing et al., 2017).

Signos tempranos de alarma y prevención de recaídas

La habilidad de detectar síntomas prodrómicos y cambios en el comportamiento que predigan el desarrollo de un episodio completo es esencial para: a) la pre-

vención de recaídas; b) evitar las hospitalizaciones; y c) postergar o detener el deterioro cognitivo a largo plazo y la incapacidad (Papovic et al., 2013). Idealmente, la psicoeducación debería combinarse con estrategias destinadas a la detección temprana de las fases prodrómicas. Además, se sugiere aumentar la información sobre los efectos perjudiciales del uso de sustancias ilegales, mejorar la adherencia al tratamiento e incrementar buenos hábitos relacionados con el sueño, la dieta y el ejercicio físico (Breuer et al., 2018).

Eficacia y efectividad de las opciones terapéuticas

Algunos fármacos son eficaces en todas las fases de los TB. En este sentido, es importante mencionar que el litio es el único fármaco que demostró efectividad en todas las fases y a largo plazo, así como en la prevención del suicidio. Teniendo en cuenta que los episodios agudos comprenden un tiempo relativamente corto del total de la enfermedad, es necesario enfocar los esfuerzos de los tratamientos a largo plazo en el contexto de la inclusión de los síntomas subclínicos ya que estos últimos causan un importante deterioro, incapacidad y carga de la enfermedad (Bauer et al., 2010). La identificación de las fluctuaciones anímicas interepisódicas ha sido una de las necesidades clave no cubiertas en el objetivo terapéutico ya que muchos pacientes no presentan episodios de manía y depresión claramente diferenciados (Geddes et al., 2013).

Si bien la mayoría de los tratamientos producen una mejoría en las escalas de evaluación comúnmente usadas, estas gradaciones desatienden otros aspectos importantes de la enfermedad, tales como la discapacidad, la calidad de vida, la carga de la enfermedad y los problemas económicos. La escasa efectividad de las opciones terapéuticas para la depresión bipolar, los cicladores rápidos, los síntomas residuales y el declive funcional impactan sobre la calidad de vida e incrementan la mortalidad por comorbilidades (Morgan et al., 2005).

Hasta la fecha, existe información limitada sobre los tratamientos combinados y en altas dosis. Si bien la polifarmacia es la regla y no la excepción en los TB, los datos sobre esta práctica son débiles. Lo propio ocurre con la utilización de dosis altas de medicamentos, lo cual constituye un hecho habitual en la clínica diaria (Fountoulakis et al., 2016).

Pobre adherencia al tratamiento

La pobre adherencia al tratamiento es uno de los mayores problemas en psiquiatría y está inevitablemente

asociado a resultados poco satisfactorios. Aproximadamente, de uno a dos tercios de los pacientes con TB no son adherentes al tratamiento (Johnson y McFarland, 1996; Murru et al., 2013). Los efectos adversos de los fármacos constituyen uno de los principales motivos por los cuales los pacientes no mantienen los tratamientos farmacoterapéuticos por periodos prolongados. Además, algunos pacientes encuentran que los episodios maníacos o hipomaníacos (fundamentalmente los productivos) son beneficiosos. Al mismo tiempo, la falta de adherencia podría estar asociada al estigma del diagnóstico y de algunas terapias, incluyendo el litio. Por último, es frecuente que los pacientes y sus familiares no comprendan en forma acabada la enfermedad, los objetivos del tratamiento y la necesidad del seguimiento en los servicios que brindan atención específica (Lish et al., 1994).

Fragmentación de los TB

En diversos estudios, los TB no son considerados como un único trastorno sino, más bien, como una patología con fases independientes o separadas, lo cual originó verdaderos problemas para su análisis. Idealmente, las opciones terapéuticas deberían ser probadas para todas las fases y características clínicas de los TB, y aquellas drogas que cuentan con una eficacia comprobada deberían recibir prioridad en estudios clínicos y en esquemas farmacoterapéuticos (Fountoulakis et al., 2016).

Diseños de estudios farmacológicos controlados y aleatorizados poco satisfactorios

Incluir muchas escalas de evaluación en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (en inglés, *randomized controlled trials* o simplemente RCT) entraña o supone un importante problema para completarlos. No obstante, estas escalas deben haber sido probadas para la práctica clínica del día a día. La información no solo debe incluir datos generales sino también características diagnósticas particulares (por ejemplo, polaridad predominante) y especificadores que respondan a un tratamiento determinado. Al mismo tiempo, es deseable la inclusión de resultados más realistas que cuantifiquen el deterioro general, la función cognitiva y la calidad de vida social y ocupacional (Vieta y Cruz, 2012).

Estrategias para disminuir la excesiva mortalidad

En los pacientes bipolares, la expectativa de vida está disminuida entre 8 y 12 años. Las causas de muerte son las comorbilidades asociadas a la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (Kessing et al., 2015). Asimismo, el tabaco, las drogas ilegales, el alcohol, la baja calidad nutricional en la alimentación, la disminución en la actividad física, los efectos adversos de los fármacos, la disparidad en el acceso al sistema de salud y los factores biológicos (por ejemplo, la aceleración del envejecimiento) incrementan la mortalidad por comorbilidades (Kay-Lambkin et al., 2016; Rizzo et al., 2014). Los futuros estudios en el campo del TB no solo deberán incluir una mejoría en los resultados de esta patología sino también una disminución de la mortalidad debido a las comorbilidades médicas no psiquiátricas (Crump et al., 2013).

Suicidio

Las personas con trastornos del estado de ánimo tienen 10 veces más probabilidad de suicidarse que la población que no sufre enfermedades psiquiátricas. A este respecto, las personas con TB tienen de 15 a 30 veces más riesgo de suicidarse que la población en general, y esto se incrementa con las comorbilidades. Además, el consumo de alcohol es el mayor factor de riesgo de suicidio en pacientes bipolares (Latalova et al., 2014). Por último, el litio ha demostrado tener un significativo efecto antisuicida y debe ser considerado como la primera opción para pacientes con alto riesgo de cometer suicidio (Malhi et al., 2015).

Conflicto de intereses: los autores declaran haber recibido honorarios como consultores, investigadores o conferencistas con el siguiente detalle, Andrea Abadi de Tecnofarma-Asofarma-Raffo; Julián Bustin de Megalabs; Sebastián Camino no refiere; Marcelo Cetkovich-Bakmas, de Abbott, Janssen-Cilag, Pfizer, Raffo, Tecnofarma, Novo-Nordisk, Gador, Lundbeck y GSK; Ricardo Corral Speaker o consultor de Lilly, Novartis, GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Indeco, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Servier, Bagó, Sanofy Aventis, Pharmastar, Chobet, Baliarda, Lundbeck, Teva y Casasco; Alejo Corrales de Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco y honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aarhus, Dinamarca; Gerardo Garcia Bonetto de Janssen, Lundbeck, Pfizer, Boehringer, Sunovion, Otsuka, Baliarda, Teva y Sunovion. Luis Herbst de Janssen, Astra, Raffo y Gador; Eliana Marengo de Elea; Tomás Maresca de Lilly, Gador, Abbott, Pfizer, Casasco y Novo Nordisk; Carlos Morra de Abbot, Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, Bristol Myers Squibb, Astrazeneca, Pfizer, GSK, Servier, Lundbeck, Boeringer Ingelheim, Lilly, Novartis,

GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Bagó, Chobet, Baliarda, Lundbeck y Teva; Juan Pessio no refiere; Daniel Sotelo de Janssen, GSK y Baliarda; Sergio Strejilevich de Baliardia, Elea, TEVA, GSK, Janssen; Fernando Torrente no refiere; Gustavo Vázquez de AbbVie, Allergan, CANMAT, Elea/Phoenix, Eurofarma, Gador, Janssen, Lundbeck, NeonMind Biosciences, Tecnofarma, Raffo, Otsuka, Psicofarma y Sunovion, y subvenciones para investigación de CAN-BIND, CIHR, PCH, KHSC y Queen's University; Juan José Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador, Pfizer, Pharmadorf y Bago; Manuel Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador y Montpellier.

Agradecimientos: los autores agradecen especialmente a la Mgtr. Amalia Beatriz Dellamea y al Dr. Diego Canseco, por sus aportes como editores científicos.

Referencias bibliográficas

- Adler, C., Strawosky, S. (2003). Boundaries of schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am*, 26 1–23.
- Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 517–534. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70093-9](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70093-9)
- Akiskal, H. S., Walker, P., Puzantian, V. R., King, D., Rosenthal, T. L., & Dronon, M. (1983). Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *Journal of Affective Disorders*, 5(2), 115–128. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(83\)90004-6](https://doi.org/10.1016/0165-0327(83)90004-6)
- Akula, N., Wendland, J. R., Choi, K. H., & McMahon, F. J. (2016). An Integrative Genomic Study Implicates the Postsynaptic Density in the Pathogenesis of Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(3), 886–895. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.218>.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (3rd ed., revised). American psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Sección II*, (123-150). 5ª Ed. Médica Panamericana.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: Epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73(1–2), 133–146. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00322-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00322-1)
- Bahji, A., Ermacora, D., Stephenson, C., Hawken, E. R., & Vázquez, G. (2020). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 269, 154-184.
- Barbuti, M., Pacchiarotti, I., Vieta, E., Azorin, J. M., Angst, J., Bowden, C. L., Mosolov, S., Young, A. H., & Perugi, G. (2017). Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *Journal of Affective Disorders*, 219, 187–192. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.05.035>
- Barichello, T., Giridharan, V. V., Bhatti, G., Sayana, P., Doifode, T., Macedo, D., & Quevedo, J. (2021). Inflammation as a Mechanism of Bipolar Disorder Neuroprogression. *Current topics in behavioral neurosciences*, 48, 215–237. https://doi.org/10.1007/7854_2020_173.
- Barroilhet, S. A., Ghaemi, S. N. (2020). Psychopathology of Mixed States. *Psychiatr Clin North Am*, 43(1), 27-46.

- Bauer, M., Andreassen, O. A., Geddes, J. R., Vedel Kessing, L., Lewitzka, U., Schulze, T. G., & Vieta, E. (2018). Areas of uncertainties and unmet needs in bipolar disorders: clinical and research perspectives. *The lancet. Psychiatry*, 5(11), 930–939. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30253-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30253-0)
- Bauer, M., Andreassen, O. A., Geddes, J. R., Vedel Kessing, L., Lewitzka, U., Schulze, T. G., & Vieta, E. (2018). Areas of uncertainties and unmet needs in bipolar disorders: clinical and research perspectives. *The lancet. Psychiatry*, 5(11), 930–939. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30253-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30253-0)
- Bauer, M., Glenn, T., Grof, P., Schmid, R., Pfennig, A., & Whybrow, P. C. (2010). Subsyndromal mood symptoms: a useful concept for maintenance studies of bipolar disorder? *Psychopathology*, 43(1), 1–7. <https://doi.org/10.1159/000255957>
- Bebbington, P., Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*; 30: 279–292.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4(6), 561–571.
- Belosludtsev, K. N., Dubinin, M. V., Belosludtseva, N. V., & Mironova, G. D. (2019). Mitochondrial Ca²⁺ Transport: Mechanisms, Molecular Structures, and Role in Cells. *Biochemistry. Biokhimiia*, 84(6), 593–607. <https://doi.org/10.1134/S0006297919060026>
- Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respingo, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., & Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 327–342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>
- Benaberre A, et al. (2001). Trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia: diferencias epidemiológicas clínicas y de pronóstico. *Eur Psychiatry Ed. Esp.*; 8: 311–317.
- Berk, M., Hallam, K., Malhi, G. S., Henry, L., Hasty, M., MacNeil, C., Yucel, M., Pantelis, C., Murphy, B., Vieta, E., Dodd, S., & McGorry, P. D. (2010). Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *Journal of Mental Health (Abingdon, England)*, 19(2), 113–126. <https://doi.org/10.3109/09638230903469111>
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C. S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P. V., Amminger, P., McGorry, P., & Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
- Bessonova, L., Ogden, K., Doane, M. J., O'Sullivan, A.K., Tohen, M. (2020). The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *Clinico Econ Outcomes Res*. Sep 7;12:481–497.
- Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M., & Alati, R. (2016). Predicting spectrums of adult mania, psychosis and depression by prospectively ascertained childhood neurodevelopment. *Journal of Psychiatric Research*, 72, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsyres.2015.10.013>
- Blanco, C., Compton, W. M., Saha, T.D. (2017). Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions - III. *J Psychiatr Res*; 84: 310–317.
- Brown, N. C., Andreazza, A. C., & Young, L. T. (2014). An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry research*, 218(1–2), 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.005>
- Carvalho, A. F., Dimellis, D., Gonda, X., Vieta, E., McIntyre, R. S., & Fountoulakis, K. N. (2014). Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(6), e578–e586. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08905>
- Cassidy, F., Ahearn, E., & Carroll, B. J. (1999). Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *The American journal of psychiatry*, 156(9), 1417–1420. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1417>
- Cataldo, A. M., McPhie, D. L., Lange, N. T., Punzell, S., Elmiligy, S., Ye, N. Z., Fromowitz, M. P., Hassinger, L. C., Menesale, E. B., Sargent, L. W., Logan, D. J., Carpenter, A. E., & Cohen, B. M. (2010). Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *The American journal of pathology*, 177(2), 575–585. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.081068>
- Charoenngam, N., Ponvilawan, B., & Ungprasert, P. (2019). Patients with rheumatoid arthritis have a higher risk of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, 282, 112484. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112484>
- Ching, C. R. K., Hibar, D. P., Gurholt, T. P., Nunes, A., Thomopoulos, S. I., Abé, C., Agartz, I., Brouwer, R. M., Cannon, D. M., de Zwart, S. M. C., Eyley, L. T., Favre, P., Hajek, T., Haukvik, U. K., Houenou, J., Landén, M., Lett, T. A., McDonald, C., Nabulsi, L., Patel, Y., ... ENIGMA Bipolar Disorder Working Group (2022). What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Human brain mapping*, 43(1), 56–82. <https://doi.org/10.1002/hbm.25098>
- Clay, H. B., Sullivan, S., & Konradi, C. (2011). Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 29(3), 311–324. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.08.007>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., ... & Salamero, M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*, 119(10), 366–371.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., Parramon, G., & Corominas, J. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of general psychiatry*, 60(4), 402–407. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.402>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso Argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg de Psiquiatr, Volumen XXXI, Suplemento especial segundo semestre 2020*.
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Hönig, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXI(154), 49–85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Cotter, D. R., Pariante, C. M., & Everall, I. P. (2001). Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain research bulletin*, 55(5), 585–595. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00527-5](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00527-5)
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA psychiatry*, 70(9), 931–939. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- Cunha, A. B., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Goi, J. D., Rosa, A. R., Gonçalves, C. A., Santin, A., & Kapczinski, F. (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience letters*, 398(3), 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.085>
- Czerski, P. M., Rybakowski, F., Kapelski, P., Rybakowski, J. K., Dmitrzak-Weglarz, M., Leszczyńska-Rodziewicz, A., Słopień, A., Skibińska, M., Kaczmarekiewicz-Fass, M., & Hauser, J. (2008). Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiology*, 57(1–2), 88–94. <https://doi.org/10.1159/000135642>
- De Sousa, R. T., van de Bilt, M. T., Diniz, B. S., Ladeira, R. B., Portela, L. V., Souza, D. O., Forlenza, O. V., Gattaz, W. F., & Machado-Vieira, R. (2011). Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipo-

- lar mania: a preliminary 4-week study. *Neuroscience letters*, 494(1), 54–56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.02.054>
- Eaton, W. W., Pedersen, M. G., Nielsen, P. R., & Mortensen, P. B. (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar disorders*, 12(6), 638–646. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x>
- Egeland, J. A., Endicott, J., Hostetter, A. M., Allen, C. R., Pauls, D. L., & Shaw, J. A. (2012). A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *Journal of Affective Disorders*, 142(1–3), 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.023>
- Eisner, L. R., Johnson, S. L., Youngstrom, E. A., & Pearlstein, J. G. (2017). Simplifying profiles of comorbidity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 220, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.045>
- Ellenbogen, M. A., Hodgins, S., Walker, C. D., Couture, S., & Adam, S. (2006). Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), 1164–1180. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.08.004>
- Föcking, M., Dicker, P., Lopez, L. M., Hryniewiecka, M., Wynne, K., English, J. A., Cagney, G., & Cotter, D. R. (2016). Proteomic analysis of the postsynaptic density implicates synaptic function and energy pathways in bipolar disorder. *Translational psychiatry*, 6(11), e959. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.224>
- Fountoulakis, K. N., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Grunze, H., Blier, P., Moeller, H. J., & Kasper, S. (2017). The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 4: Unmet Needs in the Treatment of Bipolar Disorder and Recommendations for Future Research. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(2), 196–205. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw072>
- Fountoulakis, K. N., Young, A., Yatham, L., Grunze, H., Vieta, E., Blier, P., Moeller, H. J., & Kasper, S. (2017). The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and Methods of the Development of Guidelines. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(2), 98–120. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw091>
- Fries, G. R., Vasconcelos-Moreno, M. P., Gubert, C., dos Santos, B. T., Sartori, J., Eisele, B., Ferrari, P., Fijtman, A., Rüegg, J., Gassen, N. C., Kapczynski, F., Rein, T., & Kauer-Sant'Anna, M. (2014). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(1), pyu043. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu043>
- Fukumoto, T., Morinobu, S., Okamoto, Y., Kagaya, A., & Yamawaki, S. (2001). Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology*, 158(1), 100–106. <https://doi.org/10.1007/s002130100871>
- Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 381(9878), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
- Geddes, J. R., Cipriani, A., & Horne, R. (2014). Communicating the harmful effects of medicines. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g4047. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4047>
- Gershon, E. S., Hamovit, J., Guroff, J. J., Dibble, E., Leckman, J. F., Sceery, W., Targum, S. D., Nurnberger, J. L., Goldin, L. R., & Bunney, W. E. (1982). A Family Study of Schizoaffective, Bipolar I, Bipolar II, Unipolar, and Normal Control Proband. *Archives of General Psychiatry*, 39(10), 1157–1167. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1982.04290100031006>
- Ghaemi, S. N., Miller, C. J., Berv, D. A., Klugman, J., Rosenquist, K. J., & Pies, R. W. (2005). Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *Journal of affective disorders*, 84(2–3), 273–277.
- Ghaemi, S. N., Wingo, A. P., Filkowski, M. A., & Baldessarini, R. J. (2008). Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(5), 347–356. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01257.X>
- Ghaemi, S. N. (2013). Bipolar spectrum: A review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry Investigation*, 10(3), 218–224. <https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.3.218>
- Godman, B., Grobler, C., Van-De-Lisle, M., Wale, J., Barbosa, W. B., Masseur, A., Opondo, P., Petrova, G., Tachkov, K., Sefah, I., Abdulsalim, S., Alrasheedy, A. A., Unnikrishnan, M. K., Garuoliene, K., Bamitale, K., Kibuule, D., Kalemeera, F., Fadare, J., Khan, T. A., Hussain, S., ... Barbui, C. (2019). Pharmacotherapeutic interventions for bipolar disorder type II: addressing multiple symptoms and approaches with a particular emphasis on strategies in lower and middle-income countries. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20(18), 2237–2255. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1684473>
- Gordovez, F., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 25(3), 544–559. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Grunze, H., & Cetkovich-Bakmas, M. (2021). "Apples and pears are similar, but still different things." Bipolar disorder and schizophrenia- discrete disorders or just dimensions? *Journal of affective disorders*, 290, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.064>
- Guy, W. (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
- Hafeman, D. M., Merranko, J., Axelson, D., Goldstein, B. I., Goldstein, T., Monk, K., Hickey, M. B., Sakolsky, D., Diler, R., Iyengar, S., Brent, D., Kupfer, D., & Birmaher, B. (2016). Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. *The American Journal of Psychiatry*, 173(7), 695–704. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2015.15040414>
- Hajek, T., Bauer, M., Simhandl, C., Rybakowski, J., O'Donovan, C., Pfennig, A., König, B., Suwalska, A., Yucel, K., Uher, R., Young, L. T., MacQueen, G., & Alda, M. (2014). Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychological medicine*, 44(3), 507–517. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001165>
- Hajek, T., Cullis, J., Novak, T., Kopecek, M., Höschl, C., Blagdon, R., O'Donovan, C., Bauer, M., Young, L. T., MacQueen, G., & Alda, M. (2012). Hippocampal volumes in bipolar disorders: opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar disorders*, 14(3), 261–270. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01013.x>
- Hamdani, N., Doukhan, R., Kurtlucan, O., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2013). Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. *Current psychiatry reports*, 15(9), 387. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0387-y>
- Harrison, P. J. (2002). The neuropathology of primary mood disorder. *Brain: a journal of neurology*, 125(Pt 7), 1428–1449. <https://doi.org/10.1093/brain/awf149>
- Harrison, P. J., Colbourne, L., Harrison, C. H. (2020). The neuropathology of bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 25(8):1787–1808. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0213-3>
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C., Versace, A., Bilderbeck, A. C., Uhlmann, A., Mwangi, B., Krämer, B., Overs, B., Hartberg, C. B., Abé, C., Dima, D., Grotegerd, D., Sprooten, E., Boen, E., Jimenez, E., Howells, F. M., ... Andreassen, O. A. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 23(4), 932–942. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G., Rasmussen, J., Leonardo, C. D., Faskowitz, J., Haukvik, U. K., Hartberg, C. B., Doan, N. T., Agartz, I., Dale, A. M., Gruber, O., Krämer, B., Trost, S., Liberg, B., Abé, C., Ekman, C. J., Ingvar, M., Landén, M., Fears, S. C., ... Andreassen, O. A. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 21(12), 1710–1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G., Rasmussen, J., Leonardo, C. D., Faskowitz, J., Haukvik, U. K., Hartberg, C. B., Doan, N. T., Agartz, I., Dale, A. M., Gruber, O., Krämer, B., Trost, S., Liberg, B., Abé, C., Ekman, C. J.,

- Ingvar, M., Landén, M., Fears, S. C., ... Andreassen, O. A. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 21(12), 1710–1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Hill, S. K., Reilly, J. L., Keefe, R. S., Gold, J. M., Bishop, J. R., Gershon, E. S., Tammimga, C. A., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2013). Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1275–1284. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101298>
- Hirschfeld, R. M., Williams, J. B., Spitzer, R. L., Calabrese, J. R., Flynn, L., Keck, P. E., Jr, Lewis, L., McElroy, S. L., Post, R. M., Rappaport, D. J., Russell, J. M., Sachs, G. S., & Zajecka, J. (2000). Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *The American journal of psychiatry*, 157(11), 1873–1875. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1873>
- Hjorthøj, C., Østergaard, M. L., Benros, M. E., Toftdahl, N. G., Erlangsen, A., Andersen, J. T., & Nordentoft, M. (2015). Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *The lancet. Psychiatry*, 2(9), 801–808. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00207-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00207-2)
- Hochberger, W. C., Combs, T., Reilly, J. L., Bishop, J. R., Keefe, R. S. E., Clementz, B. A., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Tamminga, C. A., Hill, S. K., & Sweeney, J. A. (2018). Deviation from expected cognitive ability across psychotic disorders. *Schizophrenia research*, 192, 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.019>
- Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Abel, M. B., Øhlenschläger, J., Christensen, T., Krarup, G., Jørgensen, P., & Nordentoft, M. (2008). The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 38(8), 1157–1166. <https://doi.org/10.1017/S003329170800344>
- Johnson, K. R., & Johnson, S. L. (2014). Cross-national prevalence and cultural correlates of bipolar I disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 49(7), 1111–1117. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0797-5>
- Joyce, K., Thompson, A., & Marwaha, S. (2016). Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0060-6>
- Kapczinski, F., Frey, B. N., Kauer-Sant'Anna, M., & Grassi-Oliveira, R. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(7), 1101–1113. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.7.1101>
- Kapczinski, F., Magalhães, P. V., Balanzá-Martinez, V., Dias, V. V., Frangou, S., Gama, C. S., Gonzalez-Pinto, A., Grande, I., Ha, K., Kauer-Sant'Anna, M., Kunz, M., Kupka, R., Leboyer, M., Lopez-Jaramillo, C., Post, R. M., Rybakowski, J. K., Scott, J., Strejilevitch, S., Tohen, M., Vazquez, G., ... Berk, M. (2014). Staging systems in bipolar disorder: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 354–363. <https://doi.org/10.1111/acps.12305>
- Kato T. (2019). Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(9), 526–540. <https://doi.org/10.1111/pcn.12852>
- Kay-Lambkin, F. J., Thornton, L., Lappin, J. M., Hanstock, T., Sylvia, L., Jacca, F., Baker, A. L., Berk, M., Mitchell, P. B., Callister, R., Rogers, N., Webster, S., Dennis, S., Oldmeadow, C., MacKinnon, A., Doran, C., Turner, A., & Hunt, S. (2016). Study protocol for a systematic review of evidence for lifestyle interventions targeting smoking, sleep, alcohol/other drug use, physical activity, and healthy diet in people with bipolar disorder. *Systematic reviews*, 5(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0282-9>
- Kemp, D. E., Gao, K., Fein, E. B., Chan, P. K., Conroy, C., Obral, S., Ganocy, S. J., & Calabrese, J. R. (2012). Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 14(7), 780–789. <https://doi.org/10.1111/bdi.12013>
- Chen, C. K., Lee, C. Y., Lee, Y., Hung, C. F., Huang, Y. C., Lee, S. Y., Huang, M. C., Chong, M. Y., Chen, Y. C., & Wang, L. J. (2018). Could schizoaffective disorder, schizophrenia and bipolar I disorder be distinguishable using cognitive profiles? *Psychiatry research*, 266, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.062>
- Kessing, L. V., Munkholm, K., Faurholt-Jepsen, M., Miskowiak, K. W., Nielsen, L. B., Frikke-Schmidt, R., Ekstrøm, C., Winther, O., Pedersen, B. K., Poulsen, H. E., McIntyre, R. S., Kapczinski, F., Gattaz, W. F., Bardram, J., Frost, M., Mayora, O., Knudsen, G. M., Phillips, M., & Vinberg, M. (2017). The Bipolar Illness Onset study: research protocol for the BIO cohort study. *BMJ open*, 7(6), e015462. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015462>
- Kessing, L. V., Vradi, E., & Andersen, P. K. (2015). Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17(5), 543–548. <https://doi.org/10.1111/bdi.12296>
- Kessing, L. V., Vradi, E., McIntyre, R. S., & Andersen, P. K. (2015). Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 180, 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027>
- Kim W, Kim H, Citrome L, Akiskal HS, Goffin KC, Miller S, Holtzman JN, Hooshmand F, Wang P. W., Hill, S. J., Ketter, T. A. (2016). More inclusive bipolar mixed depression definitions by requiring fewer non-overlapping mood elevation symptoms. *Acta Psychiatr Scand*, 134(3), 189-198.
- Kleine-Budde, K., Touil, E., Moock, J., Bramesfeld, A., Kawohl, W., Rössler, W. (2014). Cost of illness for bipolar disorder: a systematic review of the economic burden. *Bipolar Disord*, 16, 337–53.
- Knijff, E. M., Breunis, M. N., Kupka, R. W., de Wit, H. J., Ruwhof, C., Akkerhuis, G. W., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2007). An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar disorders*, 9(7), 743–753. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00444.x>
- Koppman A. Sobre el diagnóstico de bipolaridad. *Rev. Med. Clin. Condes - 2012*; 23(5) 543-551.
- Koukopoulos, A., Albert, M. J., Sani, G., Koukopoulos, A. E., & Girardi, P. (2005). Mixed depressive states: Nosologic and therapeutic issues. *International Review of Psychiatry*, 17(1), 21–37. <https://doi.org/10.1080/09540260500064744>
- Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A. E., Manfredi, G., Pacchiarotti, I., & Girardi, P. (2007). Melancholia agitata and mixed depression. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 115(433), 50–57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00963.x>
- Kraepelin, E. (2012). La locura Maníaco Depresiva. Edición Alienistas del Pisuerga, 51-70.
- Kroon, J. S., Wohlfarth, T. D., Dieleman, J., Sutherland, A. L., Storosum, J. G., Denys, D., de Haan, L., & Sturkenboom, M. C. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar disorders*, 15(3), 306–313. <https://doi.org/10.1111/bdi.12058>
- Latalova, K., Kamaradova, D., & Prasko, J. (2014). Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatria Danubina*, 26(2), 108–114.
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2007). Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(6), 899–907. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0612>
- Lee, H. H., Chang, C. H., Wang, L. J., Wu, C. C., Chen, H. L., Lu, T., Lu, R. B., & Lee, S. Y. (2018). The correlation between longitudinal changes in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis activity and changes in neurocognitive function in mixed-state bipolar II disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 2703–2713. <https://doi.org/10.2147/NDT.S173616>
- Leonhard, K., & Robins, E. (1979). *The classification of endogenous psychoses*. 5th edition, Halsted Press; 452.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clínica*, 118(13), 493-499.

- Machado-Vieira, R., Dietrich, M. O., Leke, R., Cereser, V. H., Zanatto, V., Kapczinski, F., Souza, D. O., Portela, L. V., & Gentil, V. (2007). Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biological psychiatry*, 61(2), 142–144. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.070>
- Maier, W., et al. (2006). Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry*, 19:165–170.
- Malhi, G. S. (2015). Lithium therapy in bipolar disorder: a balancing act? *Lancet* (London, England), 386(9992), 415–416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62123-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62123-1)
- Malhi, G. S., Das, P., Gessler, D., Outhred, T., & Fritz, K. (2015). The mixed features of DSM-5. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(9), 842–843. <https://doi.org/10.1177/0004867415602069>
- Malhi, G. S., Irwin, L., Hamilton, A., Morris, G., Boyce, P., Mulder, R., & Porter, R. J. (2018). Modelling mood disorders: An ACE solution? *Bipolar disorders*, 20 Suppl 2, 4–16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12700>
- Malhi, G. S., Outhred, T., & Irwin, L. (2019). Bipolar II Disorder Is a Myth. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 64(8), 531–536. <https://doi.org/10.1177/0706743719847341>
- Manchia, M., Vieta, E., Smeland, O. B., Altimus, C., Bechdolf, A., Bellivier, F., Bergink, V., Fagiolini, A., Geddes, J. R., Hajek, T., Henry, C., Kupka, R., Lagerberg, T. V., Licht, R. W., Martinez-Cengotitabengoa, M., Morken, G., Nielsen, R. E., Pinto, A. G., Reif, A., Rietschel, M., ... European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Bipolar Disorders Network (2020). Translating big data to better treatment in bipolar disorder - a manifesto for coordinated action. *European Neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 36, 121–136. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.006>
- Goodwin, F. K., & Jamison K. R. (2007). *Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd Edition. Oxford University Press.
- Martínez-Arán, A., Goodwin G. M., Vieta, E. (2001). El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el Trastorno Bipolar. En *Trastorno Bipolares: avances clínicos y terapéuticos*. Panamericana.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(5), 497–502. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.60.5.497>
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). *Bipolar disorders. Lancet* (London, England), 396(10265), 1841–1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- McIntyre, R. S., & Calabrese, J. R. (2019). Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Current medical research and opinion*, 35(11), 1993–2005.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, 64(5), 543–552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 68(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Mesman, E., Nolen, W. A., Reichart, C. G., Wals, M., & Hillegers, M. H. J. (2013). The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 170(5), 542–549. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2012.12030401>
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. A. R. I. E. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382–389.
- Morgan, V. A., Mitchell, P. B., & Jablensky, A. V. (2005). The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar disorders*, 7(4), 326–337. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00229.x>
- Morris, G., Puri, B. K., Walker, A. J., Maes, M., Carvalho, A. F., Bortolasci, C. C., Walder, K., & Berk, M. (2019). Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107, 862–882. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.025>
- Müller, J. K., & Leweke, F. M. (2016). Bipolar disorder: clinical overview. *Klinik bipolarer Erkrankungen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 39(9), 363–369.
- Mullins, N., Forstner, A. J., O'Connell, K. S., Coombes, B., Coleman, J., Qiao, Z., Als, T. D., Bigdeli, T. B., Børte, S., Bryois, J., Charney, A. W., Drange, O. K., Gandal, M. J., Hagenaars, S. P., Ikeda, M., Kamitaki, N., Kim, M., Krebs, K., Panagiotaropoulou, G., Schilder, B. M., ... Andreassen, O. A. (2021). Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nature genetics*, 53(6), 817–829. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
- Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2009). Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 166(9), 980–991. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2009.09030312>
- Nowrouzi, B., McIntyre, R. S., MacQueen, G., Kennedy, S. H., Kennedy, J. L., Ravindran, A., Yatham, L., & De Luca, V. (2016). Admixture analysis of age at onset in first episode bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 201, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.006>
- Pacchiarotti, I., Kotzalidis, G. D., Murre, A., Mazzarini, L., Rapinesi, C., Valenti, M., Anmella, G., Gomes-da-Costa, S., Gimenez, A., Llach, C., Perugi, G., Vieta, E., & Verdolini, N. (2020). Mixed Features in Depression: The Unmet Needs of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.006>
- Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., González-Pinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altshuler, L. L., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1249–1262. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2013.13020185>
- Padmos, R. C., Hillegers, M. H., Knijff, E. M., Vonk, R., Bouvy, A., Staal, F. J., de Ridder, D., Kupka, R. W., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2008). A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of general psychiatry*, 65(4), 395–407. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.395>
- Passos, I. C., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., & Kapczinski, F. (2016). Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 134(2), 91–103. <https://doi.org/10.1111/acps.12581>
- Perris, C. (1966). A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 194, 9–14. <https://europepmc.org/article/med/5229234>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Popovic, D., Reinares, M., Scott, J., Nivoli, A., Murru, A., Pacchiarotti, I., Vieta, E., & Colom, F. (2013). Polarity index of psychological interventions in maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*, 82(5), 292–298. <https://doi.org/10.1159/000348447>
- Post, R. M., Altshuler, L., Leverich, G., Nolen, W., Kupka, R., Grunze, H., Frye, M., Suppes, T., McElroy, S., Keck, P., & Rowe, M. (2013). More stressors prior to and during the course of bipolar illness in patients from the United States compared with the Netherlands and Germany. *Psychiatry Research*, 210(3), 880–886. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.08.007>

- Post, R. M., Leverich, G. S., Kupka, R., Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Altschuler, L. L., Frye, M. A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., & Nolen, W. A. (2016). Clinical correlates of sustained response to individual drugs used in naturalistic treatment of patients with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 66, 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.01.009>
- Preuss, U. W., Schaefer, M., Born, C., & Grunze, H. (2021). Bipolar Disorder and Comorbid Use of Illicit Substances. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(11), 1256. <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>
- Quidé, Y., Bortolasci, C. C., Spolding, B., Kidnapillai, S., Watkeys, O. J., Cohen-Woods, S., Carr, V. J., Berk, M., Walder, K., & Green, M. J. (2021). Systemic inflammation and grey matter volume in schizophrenia and bipolar disorder: Moderation by childhood trauma severity. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 105, 110013. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110013>
- Quiroz, J. A., Gray, N. A., Kato, T., & Manji, H. K. (2008). Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(11), 2551–2565. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301671>
- Rink, L., Pagel, T., Franklin, J., & Baethge, C. (2016). Characteristics and heterogeneity of schizoaffective disorder compared with unipolar depression and schizophrenia - a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 191, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.045>
- Rizzo, L. B., Costa, L. G., Mansur, R. B., Swardfager, W., Belangero, S. I., Grassi-Oliveira, R., McIntyre, R. S., Bauer, M. E., & Brietzke, E. (2014). The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 42, 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.004>
- Roshanaei-Moghaddam, B., & Katon, W. (2009). Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 60(2), 147–156. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.2.147>
- Ryan, M. M., Lockstone, H. E., Huffaker, S. J., Wayland, M. T., Webster, M. J., & Bahn, S. (2006). Gene expression analysis of bipolar disorder reveals downregulation of the ubiquitin cycle and alterations in synaptic genes. *Molecular psychiatry*, 11(10), 965–978. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001875>
- Saccaro, L. F., Schilliger, Z., Dayer, A., Perroud, N., & Pigué, C. (2021). Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 127, 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.017>
- Sani, G., Vöhringer, P. A., Napoletano, F., Holtzman, N. S., Dalley, S., Girardi, P., Nassir Ghaemi, S., & Koukopoulos, A. (2014). Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: A validation study. *Journal of affective disorders*, 164, 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.054>
- Sanz, J., Vera, M. P. G., Espinosa, R., Fortún, M., & Valverde, C. V. (2005). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y salud*, 16(2), 121.
- Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., Giridharan, V. V., Teixeira, A. L., Quevedo, J., & Barichello, T. (2017). A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*, 92, 160–182. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018>
- Scaini, G., Andrews, T., Lima, C., Benevenuto, D., Streck, E. L., & Quevedo, J. (2021). Mitochondrial dysfunction as a critical event in the pathophysiology of bipolar disorder. *Mitochondrion*, 57, 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.12.002>
- Scaini, G., Valvassori, S. S., Diaz, A. P., Lima, C. N., Benevenuto, D., Fries, G. R., & Quevedo, J. (2020). Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Revista brasileira de psiquiatria*, 42(5), 536–551. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
- Schloesser, R. J., Martinowich, K., & Manji, H. K. (2012). Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action. *Trends in neurosciences*, 35(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.009>
- Schloesser, R. J., Martinowich, K., & Manji, H. K. (2012). Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action. *Trends in neurosciences*, 35(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.009>
- Scott, J., & Leboyer, M. (2011). Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encephale*, 37 Suppl 3, S173–S175. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(11\)70048-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(11)70048-3)
- Shen, H., Zhang, L., Xu, C., Zhu, J., Chen, M., & Fang, Y. (2018). Analysis of Misdiagnosis of Bipolar Disorder in An Outpatient Setting. *Shanghai archives of psychiatry*, 30(2), 93–101. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217080>
- Shim, I. H., Bae, D. S., & Bahk, W. M. (2016). Anxiety or agitation in mood disorder with mixed features: A review with a focus on validity as a dimensional criterion. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 28(3), 213–220.
- Singh, B., Romo-Nava, F., & Cuellar-Barboza, A. B. (2021). Editorial: Neurobiological Underpinnings of Bipolar Disorder and Its Treatment. *Frontiers in psychiatry*, 12, 726362. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.726362>
- Smith, D. J., & Ghaemi, S. N. (2006). Hypomania in clinical practice. *Advances in Psychiatric Treatment*, 12(2), 110–120.
- Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar disorders*, 19(7), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bdi.12543>
- Snitow, M. E., Bhansali, R. S., & Klein, P. S. (2021). Lithium and Therapeutic Targeting of GSK-3. *Cells*, 10(2), 255. <https://doi.org/10.3390/cells10020255>
- Soeiro-de-Souza, M. G., Dias, V. V., Figueira, M. L., Forlenza, O. V., Gattaz, W. F., Zarate, C. A., Jr, & Machado-Vieira, R. (2012). Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 126(5), 332–341. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01889.x>
- Solé E, Garriga M, Valentí M, Vieta E. (2017). Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr*, 22(2), 134-140.
- Song, J., Bergen, S. E., Di Florio, A., Karlsson, R., Charney, A., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., Members of the International Cohort Collection for Bipolar Disorder (ICCBD), Chambert, K. D., Moran, J. L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Green, E. K., Jones, I., Jones, L., Scolnick, E. M., Sklar, P., Smoller, J. W., Lichtenstein, P., Hultman, C., ... Belliveau, R. A. (2016). Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 21(9), 1297. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.165>
- Spearing, M. K., Post, R. M., Leverich, G. S., Brandt, D., & Nolen, W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry research*, 73(3), 159–171. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)00123-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00123-6)
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research Diagnostic Criteria: Rationale and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, 35(6), 773–782. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1978.01770300115013>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., Agerbo, E., ... Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature genetics*, 51(5), 793–803. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
- Starzer, M. S. K., Nordentoft, M., & Hjorthøj, C. (2018). Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 175(4), 343–350. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2017.17020223>

- Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V., & Silove, D. (2014). The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *International journal of epidemiology*, 43(2), 476-493. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Strejilevich, S., Retamal Carrasco, P. (2003). Percepción del impacto y el proceso diagnóstico del trastorno bipolar en personas en tratamiento en centros de Argentina y Chile [Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentine and Chile]. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 14(54), 245-252.
- Strejilevich, S., Vázquez, G., García Bonetto, G., Zaratiegui, R., Vilapriño, J. J., Herbst L., Silva, A., Lupo, C., Cetkovich-Bakmas, M. (2010). II Consenso argentino sobre el tratamiento de los trastornos bipolares 2010 [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*; 21 Suppl II, 3-55. Spanish. <https://doi.org/10.1267/science.040579197>
- Sublette, M. E., Cheung, S., Lieberman, E., Hu, S., Mann, J. J., Uhlemann, A. C., & Miller, J. M. (2021). Bipolar disorder and the gut microbiome: A systematic review. *Bipolar disorders*, 23(6), 544-564. <https://doi.org/10.1111/bdi.13049>
- Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børglum, A. D., Breen, G., Cichon, S., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Gelernter, J., Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Smoller, J. W., O'Donovan, M. C., & Psychiatric Genomics Consortium (2018). Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *The American journal of psychiatry*, 175(1), 15-27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030283>
- Sylvia, L. G., Shelton, R. C., Kemp, D. E., Bernstein, E. E., Friedman, E. S., Brody, B. D., McElroy, S. L., Singh, V., Tohen, M., Bowden, C. L., Ketter, T. A., Deckersbach, T., Thase, M. E., Reilly-Harrington, N. A., Nierenberg, A. A., Rabideau, D. J., Kinrys, G., Kocsis, J. H., Bobo, W. V., Kamali, M., ... Calabrese, J. R. (2015). Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar disorders*, 17(2), 212-223. <https://doi.org/10.1111/bdi.12243>
- Takahashi, T., Malhi, G. S., Wood, S. J., Walterfang, M., Yücel, M., Lorenzetti, V., Soulsby, B., Suzuki, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2009). Increased pituitary volume in patients with established bipolar affective disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(7), 1245-1249. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.012>
- Teixeira, A. L., Colpo, G. D., Fries, G. R., Bauer, I. E., & Selvaraj, S. (2019). Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead. *Expert review of neurotherapeutics*, 19(1), 67-81.
- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2017). Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Current neuropharmacology*, 15(3), 353-358. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606210811>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., Pinna, M., Vaccotto, P. A., & Baldessarini, R. J. (2018). Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 243-252. <https://doi.org/10.1111/acps.12911>
- Tsuchiya, K. J., Byrne, M., Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar disorder*; 5: 231-242.
- Van den Amele, S., van Diermen, L., Staels, W., Coppens, V., Dumont, G., Sabbe, B., & Morrens, M. (2016). The effect of mood-stabilizing drugs on cytokine levels in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 203, 364-373. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.016>
- Van Rheenen, T. E., et al. (2016). Does cognitive performance map to categorical diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder? *Journal of affective disorders*, 192, 109 - 115.
- Vázquez G, Strejilevich S, García Bonetto G, Cetkovich-Bakmas M, Zaratiegui R, Lagomarsino A, Goldchuk A, Kalina E, Herbst L, Gutierrez B. (2005). Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 16, Suppl:3-24.
- Vázquez, G. H., Kahn, C., Schiavo, C. E., Goldchuk, A., Herbst, L., Piccione, M., Saidman, N., Ruggeri, H., Silva, A., Leal, J., Bonetto, G. G., Zaratiegui, R., Padilla, E., Vilapriño, J. J., Calvo, M., Guerrero, G., Strejilevich, S. A., Cetkovich-Bakmas, M. G., Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2008). Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the "endophenotype" and "subaffective" theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *Journal of affective disorders*, 108(1-2), 25-32. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2007.09.011>
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2013). Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(7), 1673-1685. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000023>
- Vieta, E., Salva, J. (1997). *Diagnóstico diferencial de los trastornos bipolares*. In: Vieta, E., Gasto, C., (Eds.) pp. 175-93. Trastornos bipolares. Springer-Verlag.
- Vieta, E., & Colom, F. (2011). Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of medicine*, 43(7), 512-530. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.583675>
- Vieta, E., & Cruz, N. (2012). Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(11), 800-803. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.011>
- Vieta, E., Salagre, E., Grande, I., Carvalho, A. F., Fernandes, B. S., Berk, M., Birmaher, B., Tohen, M., & Suppes, T. (2018). Early intervention in Bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 5(175), 411-426. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>
- Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Bulbena, A., Chamorro, L., Ramos, J. L., Artal, J., Pérez, F., Oliveras, M. A., Valle, J., Lahuerta, J., Angst, J., & EDHIPO (Hypomania Detection Study) Group (2007). 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). *Journal of affective disorders*, 101(1-3), 43-55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.040>
- Vieta Pascual, E., Torrent Font, C., Martínez-Arán, A., Colom Victoriano, F., Reinares Gabnepén, M., Benabarre Hernández, A., Comes Forastero, M., & Goikolea Alberdi, J. M. (2002). Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M [A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M]. *Actas españolas de psiquiatría*, 30(5), 301-304.
- Vilapriño, J. J., Vázquez, G. A. (2018). *Comorbilidad de difícil manejo: Depresión Bipolar y Trastorno Bipolar de Difícil Manejo*. En: J. J. Vilapriño, M. Vilapriño Duprat, M. Motuca (Ed), (pp 143-170). Depresión de difícil manejo. Ed. Polemos.
- Wals, M., Hillegers, M. H. J., Reichart, C. G., Verhulst, F. C., Nolen, W. A., & Ormel, J. (2005). Stressful life events and onset of mood disorders in children of bipolar parents during 14-month follow-up. *Journal of affective disorders*, 87(2-3), 253-263. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2005.04.006>
- Wang, D., Li, Z., Liu, W., Zhou, J., Ma, X., Tang, J., & Chen, X. (2018). Differential mitochondrial DNA copy number in three mood states of bipolar disorder. *BMC psychiatry*, 18(1), 149. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1717-8>
- Wang, T. Y., Lee, S. Y., Chen, S. L., Chung, Y. L., Li, C. L., Chang, Y. H., Wang, L. J., Chen, P. S., Chen, S. H., Chu, C. H., Huang, S. Y., Tzeng, N. S., Hsieh, T. H., Chiu, Y. C., Lee, I. H., Chen, K. C., Yang, Y. K., Hong, J. S., & Lu, R. B. (2016). The Differential Levels of Inflammatory Cytokines and BDNF among Bipolar Spectrum Disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(8), pyw012. <https://doi.org/10.1093/ijnpp/pyw012>
- Weber, W. A., Dudley, J., Lee, J. H., Strakowski, S. M., Adler, C. M., & DelBello, M. P. (2013). A pilot study of alterations in high energy phosphoryl compounds and intracellular pH in unmedicated adolescents with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 150(3), 1109-1113. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.047>
- Weitbrecht, H. Jörg. (1970). *Las Psicosis Endógenas*. En Manual de Psiquiatría. Ed. Gredos.
- Woodruff, R., Goodwin, D., & Guze, S. (1974). *Psychiatric diagnosis*. Oxford Univ Press.

- Yapici Eser, H., Kacar, A. S., Kilciksiz, C. M., Yalçınay-Inan, M., & Ongur, D. (2018). Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Frontiers in psychiatry*, 9, 229. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00229>
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*, 133(5), 429-435.
- Yucel, K., McKinnon, M. C., Chahal, R., Taylor, V. H., Macdonald, K., Joffe, R., & Macqueen, G. M. (2008). Anterior cingulate volumes in never-treated patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3157-3163. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.40>
- Yucel, K., Taylor, V. H., McKinnon, M. C., Macdonald, K., Alda, M., Young, L. T., & Macqueen, G. M. (2008). Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(2), 361-367. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301405>
- Zaratiegui, R., Lorenzo, L. S., & Vázquez, G. H. (2011). Validation of the Argentine version of the Mood Disorder Questionnaire. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 22(97), 165-171.
- Zhang, C., Xiao, X., Li, T., & Li, M. (2021). Translational genomics and beyond in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 26(1), 186-202. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0782-9>
- Zivanovic, O., & Nedic, A. (2012). Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: One hundred years later. *Journal of affective disorders*, 137(1-3), 15-24. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2011.03.032>