

VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

Junio

Suplemento



1.



Biatrix

QUETIAPINA

VOLVER AL ENFOQUE REAL



- **Eficacia demostrada** en la depresión bipolar.
- **Reduce** significativamente los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia con mejor tolerabilidad.
- **Mejora** la ansiedad, el sueño, la calidad de vida y el funcionamiento de los pacientes con depresión bipolar.
- **Presentación XR** de liberación prolongada que **permite 1 toma al día**.
- **Bajo potencial de efectos extrapiramidales**.
- **Tolerabilidad óptima** en ancianos.

PRESENTACIONES

Biatrix
QUETIAPINA

25 mg	100 mg	200 mg	300 mg
10, 30 y 60 comp. recub. ran.	30 y 60 comp. recub. ran.	30 y 60 comp. recub. ran.	30 comp. recub. ran.

Biatrix XR
QUETIAPINA DE LIBERACION PROLONGADA

50 mg	200 mg	300 mg	400 mg
30 comp. de liberación prolongada			



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda

— 50 años —

www.baliarda.com.ar

REDACCIÓN.

Director

Juan Carlos Stagnaro
(Universidad de Buenos Aires).

Sub-directores

Santiago Levín
(Universidad de Buenos Aires).

Martín Nemirovsky
(Proyecto Suma).

Daniel Matusevich
(Hospital Italiano de Bs. As.).

Directores asociados

América Latina
Cora Luguercho.

Europa
Dominique Wintrebert,
Eduardo Mahieu, Martín Reca,
Federico Ossola.

EE. UU. y Canadá
Daniel Vigo.

Comité científico

Argentina: L. Almirón, M. Cetkovich Bakmas, A. Goldchluk, J. Nazar, J. Pellegrini, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, A. Ravenna, E. Rodríguez Echandía, A. Sassatelli, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, M. A. Vera, H. Vezzetti. **Bélgica:** J. Mendlewicz. **Brasil:** J. Mari. **Colombia:** R. N. Córdoba. **Chile:** A. Heerlein, F. Lolas Stepke. **España:** R. Huertas, V. Barembit. **Francia:** Th. Tremine, B. Odier. **Italia:** F. Rotelli. **México:** S. Villaseñor Bayardo. **Perú:** R. Alarcón. **Reino Unido:** G. Berrios. **Suecia:** L. Jacobsson. **Suiza:** Nelson Feldman **Uruguay:** H. Casarotti, A. Lista. **Venezuela:** C. Rojas Malpica.

Consejo de redacción

Martín Agrest (Proyecto Suma), **Norberto Aldo Conti** (Hospital “José T. Borda”), **Juan Costa** (Cesac 6 y 24, Hospital “P. Piñero”), **Natalia Fuertes** (Hospital Italiano de Buenos Aires), **Gabriela S. Jufe** (Consultor independiente), **Alexis Mussa** (Consultor independiente), **Esteban Toro Martínez** (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación), **Fabián Triskier** (PAMI e INECO).

Comité de lectura

Eduardo Leiderman, Ernesto Walhberg, Silvia Wikinski.

Comité de redacción

Secretario: Martín Nemirovsky.

Daniel Abadi, Adriana Bulacia, Julián Bustin, José Capece, Pablo Coronel, Sebastián Cukier, Irene Elenitza, Laura Fainstein, Aníbal Goldchluk, Sergio Halsband, Luis Herbst, Edith Labos, Elena Levy Yeyati, Silvina Mazaira, Mariana Moreno, Mariano Motuca, Nicolás Oliva, Federico Pavlovsky, Ramiro Pérez Martín, Eduardo Ruffa, Diana Zalzman, Judith Szulik, Juan Tenconi.

Corresponsales

México: María Dolores Ruelas Rangel. **Colombia:** Jairo González. **Venezuela:** Miguel Ángel De Lima Salas. **Francia:** Eduardo Mahieu. **Reino Unido:** Catalina Bronstein.

CONTENIDO.

1. INTRODUCCIÓN	4
2. DATOS DE PREVALENCIA	4
3. EDAD DE COMIENZO	4
4. CRITERIOS NOSOGRÁFICOS	4
5. DATOS SOBRE LA ETIOPATOGENIA	6
6. DIAGNÓSTICO	6
6.1. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:	
A. DEPRESIÓN UNIPOLAR	
B. TRASTORNO BIPOLAR Y TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD	
C. TRASTORNO BIPOLAR Y ESQUIZOFRENIA	
6.2. EL PROBLEMA DE LAS COMORBILIDADES	
7. CLÍNICA DE LOS ESTADOS MIXTOS	10
8. TRATAMIENTO	11
A. TRATAMIENTO DE LA MANÍA	
B. TRATAMIENTO DEL EPISODIO DEPRESIVO	
C. TRATAMIENTO DE LOS CUADROS MIXTOS	
D. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO	
E. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS	
F. NUEVAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS	
9. APÉNDICE I: SUICIDIO	15
10. APÉNDICE II: PANDEMIA DEL COVID-19 Y TRASTORNO BIPOLAR	16
11. CONCLUSIONES	16
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

Suplemento de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría,

Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.

Todos los derechos reservados.

© Copyright by VERTEX. VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación trimestral de Polemos SA.

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio, sin previo consentimiento de su Editor Responsable.

Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar

Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez mdpdiez@gmail.com

Imágenes de tapa: Génesis II (Schopfungsgeschichte II) (1914) Franz Marc - dominio público - www.rawpixel.com

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TRASTORNO BIPOLAR

El objetivo del presente trabajo es revisar, ordenar y jerarquizar el estado del conocimiento en torno a una entidad clínica compleja como lo es el Trastorno Bipolar (TB) o Enfermedad Maníaco Depresiva.

En ausencia del conocimiento de la etiología de este fenómeno (como del resto de los cuadros clínicos en Psiquiatría hasta el presente), intentando comprender y explicar la clínica a partir de la dilucidación de algunos mecanismos que intervienen en la patogenia, nos encontramos frente a una construcción teórica que ha demostrado solidez clínica y se ha mantenido como criterio nosográfico desde su conceptualización más cabal, con el trabajo de Kraepelin.

Hasta el presente, discutimos sus límites dimensionales y el solapamiento de sus características clínicas con otras entidades psicopatológicas, pero hay consenso en aceptar esta categoría como fenómeno psicopatológico definido. Su conceptualización continúa presente en todos los textos de nosografía psiquiátrica y en los manuales nosográficos más utilizados, como el DSM-5 TR y CIE 11.

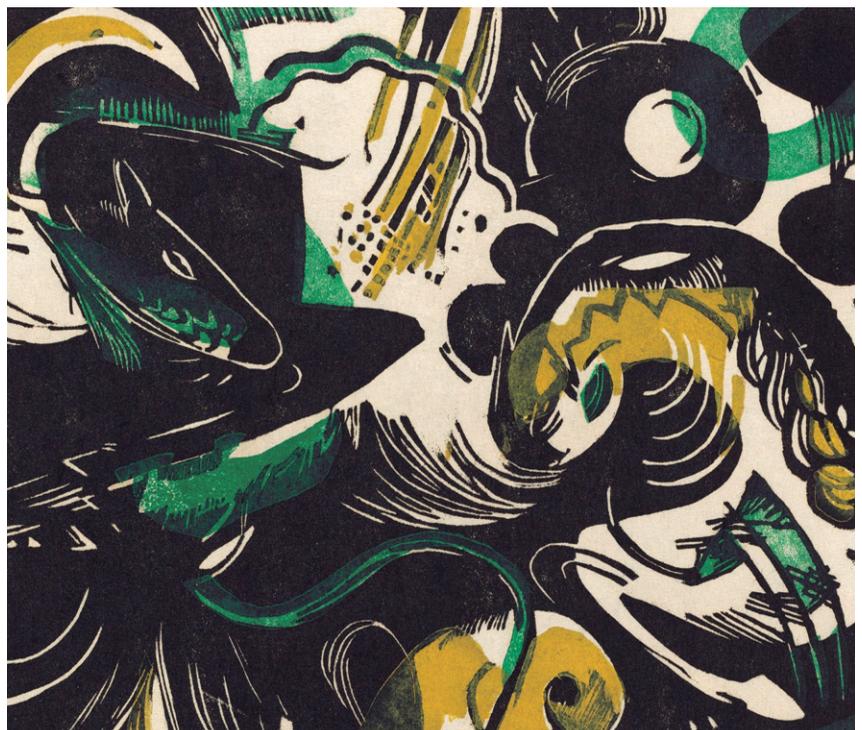
Revisamos entonces, el estado de conocimiento sobre este tema.

Gerardo García Bonetto

Médico especialista en Psiquiatría.
Licenciado en Psicología.
Presidente del Capítulo “*Trastornos Bipolares y otros trastornos del humor*” de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP).
Hospital Neuropsiquiátrico Provincial de Córdoba.

Daniel Sotelo

Médico especialista en Psiquiatría (Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba).
Magíster en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro).
Capítulo “*Trastornos Bipolares y otros trastornos del humor*”, Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP).
Investigador Principal en Neurociencias, Centro Médico Luquez.



1. Introducción

Las fluctuaciones anímicas son comunes como parte de la respuesta a estímulos o eventos estresantes o placenteros. Cuando estos cambios adquieren mayor severidad o duración, o determinan interferencia o deterioro del comportamiento, pueden corresponder a un trastorno afectivo. Estos trastornos se pueden clasificar dentro de un espectro que va desde depresiones unipolares hasta diferentes tipos de trastorno bipolar (Vieta et al., 2018).

El TB es una condición crónica y compleja del estado de ánimo que se caracteriza por una combinación de episodios maníacos, hipomaníacos y depresivos, con síntomas subsindrómicos existentes entre los episodios del estado de ánimo (Grande et al., 2016). Constituye una de las principales causas de discapacidad y morbilidad en todo el mundo (Whiteford et al., 2015) ubicándose en el puesto 17 entre las principales fuentes de discapacidad entre todas las enfermedades (Vigo et al., 2016). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) constituye la cuarta causa de incapacidad neuropsiquiátrica entre los 14 y los 44 años (López-Muñoz et al., 2018). El diagnóstico se realiza exclusivamente en base a la evaluación clínica de los pacientes, con el complemento de la información que puede aportar el entorno.

2. Prevalencia

Su prevalencia varía de acuerdo a los parámetros con los que se defina. Se estima que afecta al 1,5% de la población (Kendall & Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence, 2014). No obstante, cuando se tienen en cuenta expresiones menos evidentes propias del espectro bipolar, la prevalencia puede variar entre el 2,8 y el 6,5% de la población (López-Muñoz et al., 2018). El trastorno bipolar tipo 1 (TBI) parece tener la misma prevalencia entre hombres y mujeres (Merikangas et al., 2011) aunque algunos estudios señalan una presencia más elevada de episodios maníacos (por lo tanto, TBI) en hombres (Jain & Mitra, 2021) mientras que el trastorno bipolar tipo 2 (TBII) podría ser mayor en mujeres (Merikangas et al., 2011).

3. Edad de comienzo

Su edad de comienzo habitual varía entre los 13 y los 30 años (Miller, 2016), razón por la cual puede generar interferencias con la adquisición de metas en el desarrollo o resultados educativos y laborales (Miskowiak et al., 2018). Los inicios tempranos se asocian a peor pronóstico, episodios depresivos más graves y mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad, uso de sustancias y mayor retraso en el arribo al tratamiento (Joslyn et al., 2016). Esta situación es frecuente en la mayoría de los casos. Más del 70% de los pacientes manifiestan características clínicas de la enfermedad previo a los 25 años (Nowrouzi et al., 2016). De todas formas, la edad precisa de comienzo puede ser difícil de identificar debido al establecimiento de diagnósticos previos incorrectos o a la presencia de síntomas subsindrómicos (Tohen et al., 1990).

4. Criterios nosográficos

A 30 años de la entrada en vigencia de la CIE 10, la OMS publicó este año la nueva versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, edición N° 11 (CIE-11) con el objetivo de coordinar validez científica, utilidad clínica y aplicabilidad global (Reed et al., 2019).

Una de las intenciones de este nuevo manual fue generar una progresiva armonización con el DSM 5, aunque aún persistan diferencias (Angst et al., 2020).

En ambos manuales, los trastornos del estado de ánimo se subdividen en trastornos depresivos y trastornos bipolares.

El TB, a su vez, se subdivide en trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastornos ciclotímicos. DSM 5 y CIE 11 utilizan criterios diagnósticos similares (Severus, & Bauer, 2020). Esto marca una diferencia con la CIE 10, que no reconocía al TBII (de Dios et al., 2014).

Los estados maníacos expresan elevaciones patológicas en energía y estado de ánimo, disminución de la necesidad de dormir, aceleración del pensamiento y del discurso, grandiosidad y conductas extremas de riesgo (Greenwood, 2020). Los episodios hipomaníacos se conceptualizan como una forma atenuada de episodios maníacos en ausencia de un deterioro funcional significativo (Reed et al., 2019). Los criterios de episodio maníaco e hipomaníaco son casi idénticos en el DSM 5 y el

CIE 11, en cuanto a síntomas, duración, necesidad o no de hospitalización, presencia o ausencia de características psicóticas y deterioro en el funcionamiento social y ocupacional (Angst et al., 2020). En ambos casos, a diferencia de sus antecesores, además de euforia, expansividad o irritabilidad, se requiere para el diagnóstico, la presencia de aumento de la energía o de la actividad (Reed et al., 2019).

La CIE 11 resulta algo menos restrictiva que el DSM 5 sobre la cantidad de síntomas necesarios. No precisa un síntoma adicional cuando el ánimo es irritable pero no eufórico y no hay un punto de corte temporal para la duración de la hipomanía, a diferencia de los 4 días del DSM (Angst et al., 2020).

En ambos casos es posible diagnosticar un episodio maníaco, incluso si la duración de los síntomas es inferior a 1 semana debido al tratamiento, o diagnosticar TBI solo con episodios de manía. Además, son contemplados los episodios hipomaniacos, maníacos o mixtos desencadenados por el tratamiento antidepressivo (Severus et al., 2020).

Las pautas de diagnóstico para el episodio depresivo es uno de los pocos lugares en la CIE-11 donde se realiza un recuento de síntomas, necesitando un mínimo de cinco de diez (en lugar de los cuatro de nueve de la CIE10), lo que también apunta a la armonización con DSM 5 (Reed et al., 2019).

Estos episodios depresivos pueden estar presentes, pero no son obligatorios para el diagnóstico de TBI. Deben haber sido identificada su existencia para el diagnóstico de TBII, al igual que el episodio de hipomanía para ambos manuales (Severus et al., 2019).

Las diferencias principales entre ambos manuales se mantienen para los cuadros de características mixtas. En el CIE 11 se mantiene el episodio mixto, que remite a un trastorno bipolar tipo I (Reed et al., 2019; Severus et al., 2020; Angst et al., 2020). En cambio, el DSM 5 contempla un especificador para características mixtas que se define por presencia de síntomas de polaridad opuesta durante un episodio maníaco o depresivo, con exclusión de aquellos que se superponen entre uno y otro estado, por ejemplo: insomnio o agitación (McIntyre, et al., 2020).

En definitiva, tanto en DSM 5 como en CIE 11, el TBI se caracteriza por, al menos un episodio ma-

níaco, mientras que el TBII requiere al menos un episodio hipomaniaco más al menos un episodio depresivo mayor, en ausencia de antecedentes de episodios maníacos (Reed et al., 2019).

En ambos casos los episodios no deben haber sido provocados por el efecto de una sustancia, medicamento o condición médica. De ser el caso, se utiliza el diagnóstico TB y trastorno relacionado inducido por sustancias/medicamentos o "TB relacionado a otra afección médica, respectivamente (American Psychiatric Association, 2013).

El trastorno ciclotímico puede considerarse un análogo de la personalidad ciclotímica (Greenwood, 2020) teniendo un curso recurrente y crónico, con mayor oscilación sintomática pero de menor gravedad que la observada en los TBI y II (López-Muñoz et al., 2018).

A pesar de que la presencia de manía define el trastorno bipolar I, los episodios y síntomas depresivos dominan el curso longitudinal y representan de manera desproporcionada la morbilidad y la mortalidad en los trastornos bipolares (McIntyre et al., 2020).

Previo a la dicotomía unipolar/bipolar predominante en la actualidad, legitimada por los manuales de clasificación, se entendía a los trastornos del humor desde una perspectiva unitaria y dimensional, basada en las ideas de Emil Kraepelin (Akiskal & Vázquez, 2006).

La concepción de espectro bipolar puede entenderse como una dimensión de afectividad, temperamento y cognición, que varía desde rasgos subclínicos hasta el extremo de las psicosis afectivas presentes en el trastorno bipolar tipo I, definido por la presencia de episodios maníacos (Akiskal & Pinto, 1999; Ghaemi & Dalley, 2014; Greenwood, 2020). Esta perspectiva supone una posibilidad de expresión mucho mayor que la que permiten DSM y CIE, es decir, un arco de manifestaciones con estados claramente depresivos y maníacos en sus extremos que atraviesa un territorio donde las formas pueden adquirir características menos definidas y que pueden incluir cuadros de recurrencia depresiva con alternancias del polo opuesto, pero también formas temperamentales o depresiones con antecedentes familiares de enfermedad maníaco depresiva (Akiskal, et al., 2006; Ghaemi, 2013), "...un trazo continuo entre los estados maníacos y los depresivos donde se ubicaban casos de indudables características maníacas y/o de-

presivas pero también expresiones intermedias, entremezcladas, recurrencias depresivas y otras formas subclínicas” (Akiskal & Vázquez, 2006).

5. Datos sobre la etiopatogenia

Las estimaciones de la heredabilidad del trastorno bipolar oscilan entre el 70 y el 90% (Gordovez & McMahon, 2020) siendo la concordancia para gemelos monocigotos del 40-45% y en los dicigotos entre el 4 y el 6%. Los familiares de primer grado tienen 9 veces más riesgo de padecer la enfermedad en comparación con la población general (Barnett & Smoller, 2009). Los hijos de padres con TB elevan el riesgo de padecerlo en un 4 al 15% en contraposición de personas que no tienen padres con el trastorno, donde el riesgo es menor al 2,5 % (Kerner, 2015).

De todas maneras, las variantes genéticas involucradas están lejos de ser totalmente identificadas. Se han señalado numerosas regiones genómicas y genes candidatos vinculados a la patología (Greenwood, 2020).

Lo que mayor consenso tiene hoy es la naturaleza del mecanismo involucrado: el trastorno bipolar no es causado por un solo gen de gran efecto, sino que resulta de la combinación del efecto de múltiples genes, es decir, una herencia poligénica (Greenwood, 2020).

Existen genes candidatos a elevar el riesgo de padecer la enfermedad en virtud de la asociación con variantes fisiopatológicas y terapéuticas. Estos genes están relacionados con canales de calcio voltaje dependientes (CACNA1C, SCN2A), receptores de neurotransmisores (GRIN2A), proteínas involucradas en señales de transducción (p. ej., DGKH) y componentes de la sinapsis (ANK3) (Chen et al., 2013; Stahl et al., 2019).

De todas maneras, a pesar del avance ocurrido en la genética del trastorno, esto no permite aún contar con pruebas válidas o marcadores de rasgo concluyentes. El diagnóstico continúa siendo clínico.

La diferente fenomenología del TBI y II podría expresar también una base genética distinta. El trastorno bipolar I podría tener una asociación más estrecha con la esquizofrenia, mientras que el TBII, tendría una vinculación genética más cercana al trastorno depresivo mayor (McIntyre et al., 2020).

Entre las hipótesis sobre la génesis del trastorno bipolar se encuentra la inflamatoria. Existe evidencia de alteraciones en proteínas inmunitarias

centrales y periféricas, por ejemplo, la proteína C reactiva y algunas interleukinas (Rosenblat et al., 2014); sin embargo, se desconoce el rol preciso de estos sistemas (Husain et al., 2020).

Otra de las hipótesis que se postula es la de que el trastorno bipolar podría ser una patología neuroprogresiva, es decir, vinculada a la presencia de cambios neurobiológicos consecuentes a la duración de la patología y el número de episodios afectivos (McIntyre et al., 2020). No obstante, existen datos que la apoyan y otros que la descartan, controversia derivada tanto de resultados diferentes como de cuestionamientos metodológicos (Martino et al., 2016; Berk et al., 2017).

En cuanto a posibles factores ambientales involucrados, los antecedentes de experiencias traumáticas tempranas podrían jugar algún papel en el desencadenamiento más prematuro de la enfermedad. En un estudio de Garno y cols., el 50% de la muestra de pacientes con TB informó antecedentes infantiles adversos (Garno et al., 2005; Post et al., 2016) y esto se vincula a síntomas depresivos más severos, mayores tasas de suicidalidad y comorbilidades y menor respuesta al tratamiento (Post et al., 2015).

Otros factores ambientales que pueden actuar como desencadenantes de los episodios afectivos pueden ser el suicidio de un miembro de la familia e interrupciones en el ciclo del sueño (Proudfoot et al., 2011).

La elevada prevalencia de situaciones traumáticas infantiles y su vínculo con evoluciones más complicadas, sumada al conocimiento de alta heredabilidad del trastorno indican que tanto factores ambientales como genéticos están involucrados en la patogenia. Las variantes genéticas interactúan con factores de riesgo ambientales; sin embargo, los mecanismos implicados permanecen siendo en gran parte desconocidos (Misiaket al., 2018).

6. Diagnóstico

El diagnóstico del TB es eminentemente clínico

No existen hasta el presente, métodos de diagnóstico complementarios, análisis de laboratorio o imágenes (por ejemplo estudios de flujo sanguíneo cerebral) que permitan afirmar o excluir la presencia de un TB en un paciente determinado (Dimick et al., 2022).

Es absolutamente necesario utilizar todos los recursos de información disponibles, lo que incluye utilizar la información que pueda ser proporcionada por familiares y las personas allegadas al paciente.

Es necesario tener una visión “longitudinal” de la evolución de la sintomatología y no quedarse solo con el cuadro presente durante la entrevista.

En cuanto al tiempo que transcurre desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico correcto es alrededor de 9 años (Fritz, et al., 2017). Hasta en un tercio de las personas afectadas, no son diagnosticadas hasta 10 años después del inicio de los síntomas (Hirschfeld et al., 2003) y no se realiza el diagnóstico correcto hasta pasados más de 6 años luego del primer contacto con un profesional de la salud (Dagani et al., 2017).

Todo este tiempo perdido expone a los pacientes a tratamientos inadecuados o ineficientes, cuando no a su ausencia. Casi el 70% de ellos informo haber “transitado” más de 4 psiquiatras y más de 3 diagnósticos antes de arribar al de trastorno bipolar (Hirschfeld et al., 2003), siendo la equivocación más recurrente el diagnóstico de depresión.

A pesar del requisito de hipomanía o manía en el diagnóstico de los trastornos bipolares, la última década de investigación ha sugerido de manera convincente que los déficits duraderos en la cognición general, el procesamiento emocional cognitivo, la toma de decisiones basada en recompensas y la cronobiología son los principales mediadores de los resultados de salud.

La irritabilidad y la agitación son importantes como factores pronósticos que deben ser pesquisados en la depresión bipolar y su presencia orienta hacia la naturaleza mixta del episodio.

Es probable que los pacientes con trastorno bipolar durante sus episodios de depresión manifiesten ansiedad, agitación, ira/irritabilidad y alteraciones en la atención (distractibilidad) (las cuatro A, por sus iniciales en inglés (*anxiety, agitation, anger-irritability, and attentional disturbances*), fenómenos sugestivos de rasgos mixtos.

La importancia del diagnóstico en atención primaria

Cerca de la mitad de los pacientes con patologías psiquiátricas recibe atención en entornos de atención primaria. (Lewis, Kass, & Klein, 2004) y muchos de ellos padecen trastornos afectivos. Este hecho vuelve necesario el adecuado reconocimiento de

estas patologías por parte de los profesionales.

Sin embargo, es común que el trastorno bipolar no sea identificado y casi el 80% de las veces es pasado por alto (Frye et al., 2005).

Entre el 30 al 40% de los pacientes asistidos en atención primaria por depresión o ansiedad padecen, en realidad, un trastorno bipolar (Manning, 2010), pero la mayoría de ellos reciben diagnóstico y tratamiento para otras patologías, principalmente, depresión unipolar (Das et al., 2005; Daveney, 2019; Carvalho et al., 2020).

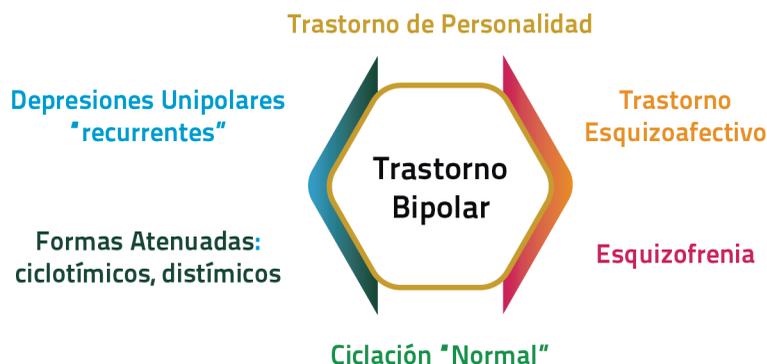
6.1. Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial es particularmente necesario para formas menores y atenuadas de ciclación anímica, con el trastorno límite de la personalidad (TBP), entre episodios maníacos con sintomatología psicótica y los episodios agudos en psicosis delirantes crónicas, con el Trastorno Esquizoafectivo y con episodios depresivos supuestamente monopulares pero recurrentes (*Cuadro 1*).

A. El problema de la Depresión Unipolar

La depresión es el episodio con el que comienza el trastorno bipolar en, al menos, la mitad de los pacientes (Mitchellet al., 2008). Estos episodios suelen tener una duración considerablemente mayor que los de manía o hipomanía, razón que incide en la dificultad diagnóstica (Zimmerman et al., 2008). Además, es probable que los pacientes no busquen atención cuando experimentan síntomas de hipomanía porque, a pesar de las posibles consecuencias negativas, el paciente puede considerarlo un estado deseable (Rainone & Mancini, 2018). Por lo tanto, es necesario preguntar puntualmente a los pacientes con depresión sobre antecedentes de manifestaciones de manía o hipomanía (Goldstein et al., 2017; Marzani & Price Neff, 2021). Aunque la clásica denominación de enfermedad maníaco depresiva coloca en primer lugar a las elevaciones del humor, en realidad, la mayoría de los pacientes se ven más afectados por síntomas de depresión (Sentissi et al., 2019) y es la depresión unipolar, por amplio margen, el principal desacierto que sucede a la hora del diagnóstico.

Existen algunas características que cuando ocurren durante un episodio de depresión, sin bien no son diagnósticas, pueden sugerir la presencia de trastorno bipolar. Estas son: edad de inicio temprana al inicio de la enfermedad, algunas características fenomenológicas como hiperfagia, hipersomnía



y síntomas psicóticos, una mayor frecuencia de episodios afectivos, presencia de comorbilidades (trastornos de ansiedad, consumo de sustancias, migrañas, por ejemplo), antecedentes familiares de psicopatología y tipo de respuesta a los antidepresivos (insuficiencia o mayor inestabilidad, disforia o irritabilidad (McIntyre & Calabrese, 2019; McIntyre et al., 2020). Es importante reconocer señales de una probable evolución bipolar en pacientes con depresión, para evitar los riesgos del tratamiento, en especial, la monoterapia con antidepresivos ya que es posible que el tratamiento con antidepresivos sea un factor de riesgo de conversión de depresión unipolar a trastorno bipolar (Joet et al., 2022). Como hemos señalado, gran parte de los pacientes son atendidos por profesionales de atención primaria y suelen realizar su primer contacto con el sistema de salud debido a síntomas de depresión. Por lo tanto, los profesionales deben estar muy atentos frente a cualquier paciente que manifiesta síntomas anímicos, aunque no cumpla de momento con los criterios diagnósticos de trastorno bipolar.

Otros cuadros donde existan depresión, impulsividad, inestabilidad afectiva, ansiedad, desorganización cognitiva y psicosis, serán objeto de diagnóstico diferencial con trastorno bipolar. Por lo tanto, el trastorno límite de la personalidad, el consumo de sustancias, déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la esquizofrenia pueden representar áreas de confluencia clínica. En todos ellos el ejercicio semiológico y evolutivo es determinante. Factores como la edad de comienzo más temprana y

la ausencia de antecedentes familiares de trastornos afectivos puede ser más indicativo de TDAH (McIntyre, 2020).

B. Trastorno Bipolar y Trastorno Límite de la Personalidad (TBP)

Como se señaló anteriormente, párrafo aparte para el solapamiento diagnóstico entre el TB y el Trastorno Límite de la Personalidad, donde los síntomas y la clínica se confunden de tal manera que muchas veces es muy difícil poder distinguir entre ambos y conviene hacer un doble diagnóstico (Bayes & Parker, 2017).

La distinción con el TLP es muy compleja. La alta frecuencia de co-ocurrencia de ambos trastornos promueve la inclusión de esa alternativa a la mera distinción entre uno y otro trastorno (Bayes et al., 2017). El trastorno bipolar suele tener mayor evidencia de heredabilidad y mayor ruptura biográfica en la emergencia de los episodios. Estos suelen ser menos reactivos, con un mayor predominio de tristeza, euforia y retardo psicomotor y menos ansiedad e irritabilidad. El trastorno bipolar muestra, además, una mejor respuesta a la psicofarmacoterapia (Román et al., 2016).

La comorbilidad entre patologías por consumo y trastorno bipolar es elevada. Entre el 50-60% de los pacientes que padecen trastorno bipolar tienen un trastorno por consumo de alcohol o de sustancias actual o de por vida o ambos a la vez (Messer et al., 2017). Este hecho es de suma importancia, ya que el abuso de alcohol, en sí mismo, puede representar un factor que eleva el riesgo de sui-

cidio propio del TB (Baldessarini et al., 2019). La existencia de sintomatología afectiva previa al comienzo de historia de consumo o durante periodos de abstinencia alienta la posibilidad de un trastorno bipolar primario. No obstante, del mismo modo que sucede con el TDAH y el TLP, el consumo de sustancias es una condición que ocurre con mucha frecuencia, simultáneamente con el trastorno bipolar (Mc Intyre et al., 2019; Cawkwell et al., 2020).

C. Trastorno Bipolar y Esquizofrenia

Diferenciar los trastornos bipolares de la esquizofrenia puede ser dificultoso, principalmente al inicio de la enfermedad, debido a que en ambos casos puede haber síntomas psicóticos y del estado de ánimo (Mcintyre et al., 2020). Aunque el TB es un cuadro fundamentalmente relacionado con variaciones en la afectividad, a menudo presenta síntomas de la esfera de la psicosis, sobre todo durante los episodios de manía. Más de la mitad de los pacientes con TB, exhiben síntomas psicóticos durante los episodios del estado de ánimo (Burton et al., 2018). En este sentido, la información sobre curso y evolución puede ser de mayor utilidad que los síntomas agudos.

Los déficits cognitivos pueden estar presentes en ambos cuadros, pero el patrón y la intensidad son diferentes siendo más severo en la esquizofrenia (Zanelli et al., 2010; Lewandowski et al., 2011). El bajo rendimiento cognitivo es un factor de riesgo para esta patología pero no lo es para TB (Lewandowski et al., 2011), donde es posible que ocurra lo contrario, es decir, los rendimientos elevados podrían ser un factor de riesgo para trastorno bipolar (MacCabe et al., 2010). Cuando existe déficit cognitivo en el trastorno bipolar se lo observa ligado a la sintomatología afectiva en curso (Kahn & Keefe, 2013). La presencia de síntomas negativos puede también ser un elemento que diferencie ambos cuadros y se vinculan fuertemente con la declinación funcional propia de la esquizofrenia (Kirkpatrick et al., 2017; Khan et al., 2019). Por otro lado, manifestaciones como parkinsonismo y discinesias espontáneas, síntomas neurológicos blandos, retraso en el desarrollo motor y presencia de precursores neuromotores resultan indicativos de esquizofrenia, constituyen el componente motor de la patología (Isohanni et al., 2004; Koning et al., 2010; Sørensen et al., 2010; Filatova et al., 2017) y reflejan la participación prominente del sistema motor en la fisiopatología de la enfermedad

(Grunze, & Cetkovich-Bakmas, 2021). A diferencia de los trastornos afectivos, tanto el déficit cognitivo como los síntomas negativos y las alteraciones motoras se evidencian previo al inicio de los síntomas psicóticos, a veces muchos años antes (Lewandowski et al., 2011; Ander Heiden, et al., 2016; Burton et al., 2016; Filatova et al., 2017). Finalmente, la evolución a largo plazo difiere notablemente. Mientras el deterioro es central en el caso de la esquizofrenia (Loch, 2019) la presencia y la magnitud de la neuroprogresión en el trastorno bipolar es motivo de controversia (Martino et al., 2016).

6.2. El problema de las comorbilidades

La realización del diagnóstico de TB sigue siendo un enorme desafío, en parte, por la alta frecuencia en que ocurre en comorbilidad con otras patologías, tanto psiquiátricas como clínicas (McIntyre et al., 2013; McIntyre & Calabrese, 2019) y también, como hemos visto, a la dificultad que presenta el diagnóstico diferencial, fundamentalmente, con la depresión unipolar (Jo et al., 2022). Además de la dificultad diagnóstica, el fenómeno de la comorbilidad es un hecho distintivo dentro de los pacientes con TB. Las enfermedades crónicas no transmisibles, por ejemplo, las patologías cardiovasculares, están expresadas de manera desproporcionada entre los pacientes y complejizan su evolución (Kleine-Budde et al., 2020).

Las tasas de otras patologías en los pacientes con trastorno bipolar pueden exceder enormemente a las que padece la población general (Carvalho, Firth, Vieta, 2020). La propia evolución de este trastorno afectivo, a menudo, se ve agravada por la presencia de una o más condiciones comórbidas, además de una serie de factores clínicos de larga duración de la enfermedad (Altamura et al., 2015), lo que lleva a un aumento de la carga de la enfermedad y un empeoramiento del pronóstico a largo plazo (Vieta & Carvalho, 2020). Esta elevada comorbilidad, muchas de ellas con patologías severas, puede conducir a mortalidad temprana, altos niveles de discapacidad funcional y compromiso en la calidad de vida de los pacientes (Blanco et al., 2017). Las tasas de mortalidad se asemejan a las que se observan en los pacientes con esquizofrenia con una pérdida de aproximadamente 10 a 20 años potenciales de vida (Kessing et al., 2015). Dentro de las comorbilidades psiquiátricas las más comunes son los trastornos de ansiedad y el abu-

so de sustancias. Se estima que la ansiedad se encuentra entre el 70 y el 90% de los pacientes con trastorno bipolar (Yapici Eser et al., 2018), mientras que el abuso de sustancias en un 56% (Krishnan, 2005; Carvalho et al., 2020), también es frecuente la concurrencia de trastornos de la personalidad y déficit de atención con hiperactividad (Carvalho et al., 2020).

Tres de cada cuatro pacientes con trastorno bipolar tienen antecedentes de tres afecciones de salud mental adicionales y concurrentes, más comúnmente trastornos de ansiedad, del control de impulsos, déficit de atención/hiperactividad y trastornos por uso de sustancias, que están asociados con peores resultados (Merikangas et al., 2007; Goodwin et al., 2016).

La alta frecuencia con que ocurren las comorbilidades en pacientes con trastorno bipolar determina la necesidad de evaluarlos cuidadosamente para identificar la posible ocurrencia de otras patologías que complejizan su manejo y evolución.

En cuanto a las comorbilidades con patologías médicas no psiquiátricas son comunes el síndrome metabólico, la migraña, la obesidad y la diabetes tipo II (Carvalho et al., 2020), con tasas de ocurrencia en la población de pacientes con TB del 37%, 35%, 21% y 14%, respectivamente (Krishnan, 2005; Vancampfort et al., 2013; Fornaro & Stubbs, 2015; Vancampfort et al., 2016). El trastorno bipolar es, en sí mismo, un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (Goldstein et al., 2015). La concurrencia de estos factores, además del suicidio, se relaciona con el aumento de riesgo de muerte de los pacientes (Hayes et al., 2015; Kessing et al., 2015).

La alta asociación del trastorno bipolar con patologías no psiquiátricas requiere un cuidado general de la salud. Además de los objetivos inherentes a lograr la estabilización del humor, el cuidado de la salud física debe ser también un objetivo principal, promoviendo el control de las patologías crónicas y fomentando hábitos saludables relacionados a alimentación, actividad física y tratamiento de las comorbilidades como el consumo de alcohol y tabaco (McIntyre et al., 2020). Los enfoques de estilo de vida activo incluyen una buena nutrición, ejercicio, higiene del sueño y control adecuado del peso (Marzani & Price Neff, 2021). En resumen, la presencia de comorbilidades se vincula con una presentación más compleja, tasas de suicidio más elevadas, menor respuesta al tratamiento y

pronóstico menos favorable, por lo que es primordial la necesidad de un abordaje integral para la evaluación y el manejo de este grupo de pacientes (McIntyre et al., 2020).

7. Clínica de los Estados Mixtos

La conceptualización de los estados mixtos dentro de los trastornos bipolares tiene un origen dimensional a partir de los trabajos de Weygandt y Kraepelin (Salvatore et al., 2002; Chakrabarty et al., 2020). En este modelo, los estados mixtos derivan de diferentes combinaciones de afecto, pensamiento y actividad motora (Salvatore et al., 2002) y son de presentación frecuente. Alrededor de un tercio de los casos agudos los episodios maníacos y depresivos en el trastorno bipolar cumplen con criterios del DSM 5 para características mixtas (Vázquez et al., 2018).

Los manuales de clasificación, fueron desestimando estas observaciones y, especialmente desde el DSM IV, adoptaron una perspectiva opuesta requiriendo, para su identificación la presencia de criterios diagnósticos simultáneos de manía y depresión (Mason et al., 2016). Esta exigencia que deja de lado a estados mixtos consistentes en la presencia de algunos (pero no todos) síntomas de la polaridad opuesta subestima la prevalencia y la particularidad de estas presentaciones (Vieta & Valentí, 2013). Para subsanar esta dificultad, el DSM 5 adoptó una definición más flexible, definiendo las "características mixtas" a través de un especificador que puede agregarse a un episodio maníaco, hipomaníaco o depresivo (American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), 2013), donde indica que debe haber tres o más síntomas (no superpuestos) del polo opuesto, lo cual amplía el estrecho rango planteado por el DSM IV.

Los episodios con características mixtas muestran tasas más altas de uso de sustancias comórbidas y trastornos de ansiedad (Goldberg et al., 2009; McIntyre et al., 2015; Tohen et al., 2017), edad de inicio más temprana (Shim et al., 2015) tasas más altas de ideación suicida y/o conductas suicidas (Goldberg et al., 2009; Seo et al., 2016), más tiempo sintomático durante el seguimiento a largo plazo (Miller et al., 2016) y peor respuesta al tratamiento (Goldberg et al., 2009), por lo cual pueden ser considerados una variante más severa de los episodios de humor "clásicos" (Chakrabarty et al., 2020).

8. Tratamiento

En general, el tratamiento del trastorno bipolar puede ser complejo, ya que las intervenciones que actúan sobre los episodios maníacos/hipomaníacos pueden conducir a un episodio depresivo y el uso de antidepresivos puede causar episodios maníacos o hipomaníacos del estado de ánimo (Juruena et al., 2021).

En el TB, el diagnóstico puede ser la primera medida terapéutica. Conociendo el retraso a su arribo, la identificación y la puesta en marcha del tratamiento adecuado, de forma oportuna, colaboran en obtener mejores resultados. De este modo, es posible reducir el riesgo de recaída y duplicar la tasa de respuesta a la psicofarmacoterapia (Berk et al., 2011). Los objetivos terapéuticos son: tratamiento de los episodios afectivos (hipomanía, manía y depresión) y la prevención de las recaídas. Asimismo, deben incluirse promover una buena adherencia, disminuir los síntomas interepisódicos; normalizar de los ritmos de sueño y vigilia; mejorar y preservar la función cognitiva; abordar la comorbilidad psiquiátrica y médica (incluyendo las patologías por consumo) y los efectos adversos de la medicación y reducir de la suicidalidad (McIntyre et al., 2020; Marzani, 2021).

El tratamiento debe sustentarse sobre la base de la psicofarmacoterapia, psicoterapia y psicoeducación.

El abordaje farmacológico es el pilar principal dentro de la estrategia terapéutica. Los factores que determinan la elección son muchos y complejos y

dependen de la etapa en que se encuentra la patología, la gravedad y variables propias del paciente como respuesta a tratamientos anteriores, comorbilidades, etc. (Yatham et al., 2018; Marzali 2021).

Es conveniente incluir en el manejo de los pacientes a clínicos y otros especialistas que puedan valorar el conjunto de comorbilidades propias de la patología y los posibles efectos adversos.

Las nuevas tecnologías pueden ser una herramienta que aporte al proceso diagnóstico y al manejo de la patología, aunque la valoración de sus alcances está en pleno desarrollo. Programas de computadoras y aplicaciones de smartphones pueden ser útiles en los procesos de detección, diagnóstico, seguimiento de síntomas, psicoeducación y tratamiento en los trastornos bipolares (McIntyre et al., 2020) y podrían mejorar los resultados informados por los pacientes y la vigilancia de síntomas (Faurholt-Jepsen et al., 2019; Nierenberg et al., 2019) (*ver Cuadro 2*).

A. Tratamiento de la Manía

La manía es una urgencia y debe ser tratada en un contexto adecuado por personal entrenado y con experiencia en este tipo de circunstancias.

Existen diferentes fármacos con evidencia de eficacia para el tratamiento de los estados maníacos, especialmente, litio, valproato, carbamazepina y los antipsicóticos (McIntyre et al., 2020).

Es frecuente la presencia de síntomas psicóticos, de un estado de agitación y de trastornos severos en el sueño. Por lo tanto, inicialmente, el tratamien-

Cuadro 2.



Recomendaciones de tratamiento de monoterapia de primera línea en el espectro bipolar. (Stahl et al., 2017)

to se enfoca al manejo de esa problemática. En tal caso, es posible que los antipsicóticos puedan tener alguna ventaja respecto de los estabilizadores respecto del tiempo que demanda la reducción sintomática (Cipriani et al., 2011), como contrapartida, su uso prolongado se puede vincular a problemas de tolerabilidad tales como aumento de peso, hiperprolactinemia, sedación, síntomas extrapiramidales y prolongación del intervalo QT, según cada agente farmacológico (Yildiz et al., 2015).

El litio sigue siendo el “gold standard” en el tratamiento del TB, por sus efectos antimaníacos y también por sus propiedades como estabilizador del humor y su efecto en los estados depresivos (McIntyre et al., 2020). Su efectividad se pone de manifiesto también por la aparición de recurrencia anímica temprana luego de su interrupción, que parece ser mayor para aquellos pacientes que padecen TBI (Baldessarini et al., 2022). Son buenos predictores para su respuesta: episodios bien definidos de manía y depresión separados por períodos de remisión completa, ausencia de ciclados rápidos, estados de ánimo mixtos y síntomas psicóticos, antecedentes familiares de trastornos bipolares, corta duración de la enfermedad antes administración de litio, edad de inicio tardía y bajo índice de masa corporal (Hui et al., 2019). Por otro lado, las precauciones para su utilización incluyen las consecuencias de la sobredosis, su rango terapéutico estrecho, el potencial teratogénico, la interferencia con la función tiroidea y la posible toxicidad renal, aunque el riesgo de enfermedad renal crónica y severa es insignificante. Sus efectos adversos más comunes son temblores, poliuria, deterioro cognitivo y aumento de peso (Kessing et al., 2015).

Ventajas adicionales del litio son su efecto anti-suicida (Cipriani et al., 2013), la disminución de la incidencia de demencia (Hampel et al., 2019) y de la osteoporosis (Köhler-Forsberg et al., 2022) en pacientes con trastorno bipolar.

Es probable que el inicio precoz de tratamiento con litio, luego del diagnóstico a partir de un episodio de manía o hipomanía podría alterar la progresión neurobiológica de los trastornos bipolares (Grande et al., 2016). En cuanto al divalproato existe evidencia de su efectividad en el tratamiento de la manía, pero no en depresión y prevención de la recurrencia a largo plazo. La posibilidad de su rápida titulación puede ser una ventaja para este fármaco (Kerner, 2015). Sus problemas de tole-

rabilidad incluyen alteraciones menstruales, asociación con ovario poliquístico, hepatotoxicidad, pancreatitis y teratogenicidad, temblor, aumento de peso, sedación, deterioro cognitivo y problemas metabólicos (McIntyre et al., 2020). La carbamacepina tiene efectividad sólo en episodios de manía aguda. Entre los problemas relacionados a su utilización destacan las erupciones cutáneas, temblores, teratogenicidad, Síndrome de Steven Johnson (McIntyre et al., 2020). La falta de respuesta a los tratamientos descritos puede ser utilizada la terapia electroconvulsiva (Perugi et al., 2020).

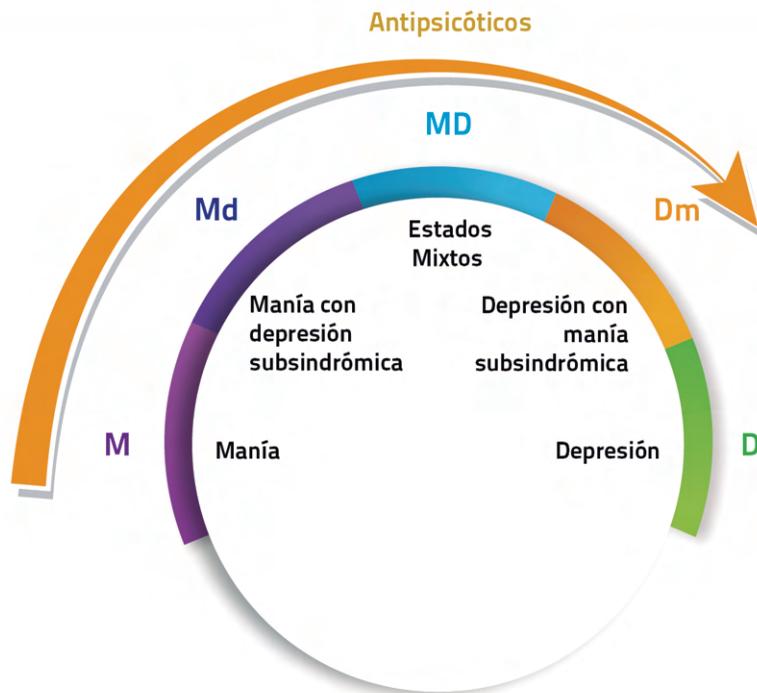
La elección del tratamiento para el episodio de manía debe basarse en los medicamentos señalados, ya que cuentan con evidencia de efectividad. La utilización de uno u otro, o la posibilidad de combinaciones surgen de una cuidadosa historia clínica que tenga en cuenta el estado actual, los antecedentes, las comorbilidades y la posibilidad de interacciones, apuntando a una terapéutica personalizada para cada caso. La manía es un cuadro severo en el que existen riesgos para el paciente o para su entorno, por lo que es recomendable realizar una hospitalización (Marzani et al., 2021) (*ver Cuadro 3*).

B. Tratamiento del Episodio Depresivo

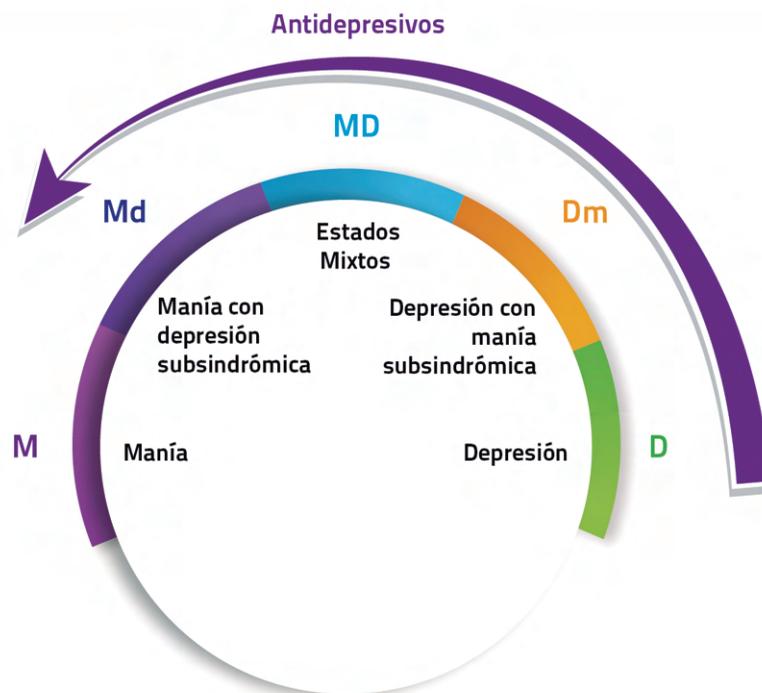
En el caso del tratamiento del episodio depresivo en un paciente con trastorno bipolar se puede utilizar, según cada caso: quetiapina, cariprazina y lurasidona, olanzapina/fluoxetina, en combinación con estabilizadores como litio o valproato (Yatham et al., 2018). La utilización de litio también se recomienda, pero su eficacia parece ser menor que en los estados de manía (Manchia et al., 2019).

El uso de antidepresivos es controvertido, por su eventual riesgo de viraje a la manía, desestabilización del humor y producción de disforia (McIntyre et al., 2020). Se reservan cuando los tratamientos anteriores son insuficientes, deben siempre ser utilizados en combinación con estabilizadores y optar por aquellos que tengan menos índice de inducción de estados maníacos, como bupropión o inhibidores de la recaptación de serotonina (Post et al., 2006). Su uso debería limitarse a pacientes con episodios estables de depresión bipolar, sin antecedentes de ciclado rápido o desestabilización por antidepresivos o características mixtas (Pacchiarotti et al., 2013). En cada caso deberá ser evaluada la posibilidad de hospitalización debido al riesgo de suicidio vinculado a los estados depresivos severos. (*ver Cuadro 4*).

Cuadro 3.



Cuadro 4.



C. Tratamiento de los Estados Mixtos

La presencia de síntomas de la esfera maníaca en simultáneo con manifestaciones de depresión precisa consideraciones particulares. Es una variante clínica común que requiere una identificación rápida y un tratamiento intensivo (Chakrabarty et al., 2020).

El rol del litio no está del todo definido. Existen trabajos que postulan su eficacia en los estados mixtos (Hui et al., 2019), pero también evidencia de que no beneficiaría a los pacientes con características mixtas (Butler et al., 2018), pudiendo ser menos efectivo que divalproato u olanzapina en el tratamiento de los estados mixtos (Tohen et al., 2016). Los antipsicóticos atípicos, en monoterapia o como coadyuvantes de los estabilizadores del ánimo, fueron más efectivos que el placebo en el tratamiento de los síntomas maníacos y depresivos (Muralidharan et al., 2013; Chakrabarty et al., 2020). Los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de los estados mixtos son: aripiprazol, asenapina, cariprazina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y carbamacepina (Butler et al., 2018; Yatham et al., 2018). La Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP) encontró evidencia para olanzapina, paliperidona y aripiprazol en el tratamiento de síntomas maníacos en estados mixtos agudos. Para el tratamiento de mantenimiento luego de un episodio de mixto, quetiapina, litio y olanzapina (monoterapia o adyuvante) (Grunze et al., 2018). Cariprazina y lurasidona parecieron mejorar los síntomas de depresión en la depresión aguda con características mixtas (Chakrabarty et al., 2020). La monoterapia con antidepresivos no se recomienda (Tondo, et al., 2018; Marzani 2021) y su uso como coadyuvante es controvertido. Es posible que aun como coadyuvantes no promuevan una recuperación más rápida de la depresión con características mixtas y podrían empeorar los síntomas maníacos (Chakrabarty et al., 2020). En resumen, la evidencia sugiere considerar a los antipsicóticos atípicos y el divalproato para el tratamiento de los episodios mixtos (Chakrabarty et al., 2020).

D. Tratamiento de mantenimiento

El trastorno bipolar requiere un tratamiento a largo plazo, por lo cual es menester tener en cuenta una serie de variables tales como la prevención o el manejo de las comorbilidades, la promoción de

una buena adherencia al tratamiento y realizar una adecuada psicoterapia y psicoeducación sobre las características del trastorno y de su terapéutica. No son numerosos los fármacos que demostraron eficacia en esta etapa, previniendo la aparición de episodios afectivos. Algunos pueden retrasar el inicio de los cuadros maníacos como la quetiapina, risperidona o aripiprazol y otros la recurrencia en depresión, como la lamotrigina (McIntyre et al., 2020). El litio ha demostrado también eficacia en prevenir la recaída en depresión y manía (Miura, et al., 2014). Hay que tener en cuenta que el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar será prolongado o indefinido en el tiempo. En ese sentido es importante tener en cuenta probables complicaciones del uso crónico de los psicofármacos, especialmente los antipsicóticos y antidepresivos (McIntyre et al., 2020). Los antidepresivos, ampliamente prescritos, pueden asociarse a desestabilización general del cuadro, especialmente en esta etapa del tratamiento (McIntyre et al., 2020). Es indispensable la psicoeducación de los pacientes, para promover mejor adherencia y establecer objetivos a largo plazo, principalmente la prevención de recaídas y el manejo de las conductas suicidas (Marzani et al., 2021) (*Ver Tabla 1*)

E. Tratamientos no farmacológicos

Además del tratamiento farmacológico es necesario que los pacientes reciban psicoeducación y realicen psicoterapia. La terapia cognitiva conductual, complementa el tratamiento con psicofármacos (incluso se vincula a reducir su necesidad), colaboran en la función social y disminuyen el número de internaciones y recaídas (Griswold & Pessar, 2000; Yatham et al., 2018; Marziani et al., 2021).

La intervención del entorno familiar en el tratamiento puede tener ventajas clínicas y terapéuticas. Aquellos pacientes que cuentan con soporte familiar y social es probable que reconozcan prematuramente signos de probable descompensación, evidencian un mejor funcionamiento y tienen menor riesgo de recaída e internación (Justo et al.; Morriss et al., 2007).

Es fundamental la estimulación de cuidados generales de la salud promoviendo hábitos nutricionales y físicos saludables (Bauer et al., 2016).

F. Nuevas intervenciones terapéuticas

Las líneas de investigación sobre nuevas intervenciones en el TB son diversas e incluyen antibióticos, prebióticos, probióticos, óxido nítrico, insulina, anti-

Tabla 1. Fármacos aprobados por FDA para el tratamiento del TB

Fármaco/Indicación	Manía	Mantenimiento/Prevención	Depresión Bipolar
Litio	X	X	
Valproato	X		
Carbamacepina	X		
Lamotrigina		X	
Clorpromazina	X		
Olanzapina	X	X	X (*)
Risperidona	X	X	
Quetiapina	X	X	X
Ziprasidona	X	X	
Aripiprazol	X	X	
Asenapina	X		
Cariprazina	X		X
Lurasidona			X
Lumateperona			X

(*) en combinación con Fluoxetina

Adaptado de López-Muñoz et al., 2018; Stahl et al., 2020; Drugs.com., 2022)

inflamatorios no esteroideos (AINE), coenzima Q10 o N-acetilcisteína (McIntyre et al., 2020).

La disponibilidad de los llamados tratamientos de inicio rápido (p. ej., ketamina) y tratamientos que podrían mitigar las tendencias suicidas es crucial para los entornos clínicos.

Existe evidencia sobre la eficacia de la ketamina racémica, un antagonista del receptor glutamatérgico NMDA, en el TB (McIntyre et al., 2020) que incluyen ventajas como una rápida atenuación de los síntomas, eficacia en depresión severa y resistente y posible efecto antisuicida (Rybakowski et al., 2017; Wilkowska et al., 2020). La tasa de respuesta es elevada, alrededor del 70% y muestra buena tolerabilidad, siendo los síntomas disociativos su efecto adverso más frecuente (Jurueña et al., 2021). Aunque los efectos antidepressivos de la ketamina son transitorios, la respuesta puede mantenerse con infusiones repetidas (Diamond et al., 2014).

La próxima década verá la prueba de nuevos agentes farmacológicos para los trastornos bipolares dirigidos al glutamato, los sistemas GABAérgicos, los sistemas inmuno inflamatorios, las vías

metabólicas, la función mitocondrial, los sistemas de orexina y las cascadas intracelulares neurotróficas y de neuroplasticidad.

9. APÉNDICE I: Suicidio

El suicidio es una de las principales causas de mortalidad en el trastorno bipolar. La tasa de suicidio en estos pacientes es entre 20 y 30 veces mayores que las que suceden en la población general.

Tanto los intentos como los suicidios consumados se vinculan fuertemente a la presencia de síntomas depresivos o mixtos (McIntyre et al., 2020), siendo más frecuente la tasa de suicidio en el grupo de pacientes con trastorno bipolar tipo II que tipo I (Plans et al., 2019).

El problema del suicidio incluso puede ser más grave dentro de los trastornos bipolares que en la propia depresión unipolar. Tanto la ideación suicida como los intentos y los suicidios consumados suceden con más frecuencia en el trastorno bipolar (Baldessarini et al., 2019).

De los 5 factores independientes asociados al suicidio dos son específicamente del TB (el diagnóstico de TB y las características mixtas). Otros que también podrían serlo son: internación, depresión en el momento del ingreso, edad de inicio ≤ 25 años (Baldessarini et al., 2019).

De hecho, las personas con trastornos bipolares mueren por suicidio con más frecuencia que las personas con todos los demás trastornos mentales (Dong et al., 2019).

Hasta la mitad de los pacientes tienen intentos a lo largo de sus vidas y entre el 15 y el 20% de las personas que padecen trastorno bipolar fallecen por suicidio (Dong et al., 2019), siendo el momento posterior a la internación el momento de mayor riesgo. El 26% de los suicidios ocurren dentro de las seis semanas posteriores al alta hospitalaria (Schaffer et al., 2018).

10. APÉNDICE II: La pandemia del covid-19 y los trastornos bipolares

La vinculación del trastorno bipolar con factores del entorno debe alertar a los profesionales y los sistemas de salud sobre las consecuencias de la pandemia de COVID-19 sobre la salud mental de los pacientes, especialmente en el riesgo de recaída (Rajkumar, 2020), más aún si se tiene en cuenta que las consecuencias de la pandemia sobre la salud mental probablemente persistan durante meses y años y alcancen su punto máximo después de la pandemia real (Fitzpatrick et al., 2020).

En este sentido, el curso del TB es sensible a factores que alteran los ritmos biológicos y sociales (Crowe et al., 2020), por lo tanto, el estrés general asociado al posible contagio propio y de familiares, y la disminución del acceso al tratamiento sumado al aislamiento, pueden conducir a una alteración de los ritmos circadianos, de los patrones de sueño y vigilia y de la sociabilidad de los pacientes y promover el consumo de sustancias. Esto puede tener una influencia perjudicial en el riesgo de recaídas maníacas y depresivas (Rajkumar, 2020).

La eventualidad de padecer una patología psiquiátrica puede determinar un mayor impacto del estrés experimentado en la pandemia, debido a que los pacientes podrían contar con estrategias de afrontamiento menos saludables (Solé et al., 2021).

Además, las enfermedades infecciosas pueden afectar de manera desproporcionada a las perso-

nas con enfermedades mentales severas (EMS) como el TB (Hassan et al., 2021). Particularmente en países de bajos y medianos ingresos las enfermedades infecciosas pueden asociarse a un aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con EMS (Hughes et al., 2015).

En conclusión, las consecuencias de la pandemia sobre la salud mental general no son del todo conocidas y, probablemente, aún no hayan llegado a su máxima expresión. Los pacientes con enfermedades mentales severas, como el TB, podrían representar una población especialmente vulnerable a los efectos del estrés de la pandemia, por lo que la necesidad de atención puede aumentar significativamente, siendo necesario reforzar los servicios de atención de salud mental (Vieta et al., 2020).

11. Conclusiones

El TB es una patología (o un grupo de patologías) del estado del ánimo severa y crónica. Su identificación precisa y oportuna continúa siendo un desafío de la clínica.

Existe un importante retraso en arribar al diagnóstico correcto, lo que expone a los pacientes a las consecuencias de la evolución natural, cuando no a la exposición a tratamientos inadecuados. Disminuir esta latencia es una condición para aspirar a mejores resultados.

El TB representa una elevada carga y se asocia, con alta frecuencia, a otras patologías psiquiátricas y no psiquiátricas. Este hecho complejiza su evolución, su pronóstico y junto con el suicidio produce una elevada morbilidad y una disminución en la expectativa y la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento debe ser amplio e integral. Es tan importante reparar en las variables anímicas como en la salud física de los pacientes realizando evaluaciones sistemáticas y de ser necesario, abordando el tratamiento concomitante de las frecuentes patologías clínicas y del consumo de alcohol o sustancias.

Los próximos años podrán otorgar solidez a diversas líneas de investigación que están comenzando a utilizarse tanto para la mejor comprensión de la patogenia cuanto para el manejo del trastorno bipolar. La utilización de nuevas tecnologías, como aplicaciones en smartphones, podrían mejorar el seguimiento y la detección de síntomas o episodios afectivos de forma precoz.

Hay líneas novedosas de tratamiento farmacológico (ya señaladas en el apartado correspondiente), que apuntan sobre objetivos farmacológicos diferentes de los estabilizadores y antipsicóticos atípicos disponibles hasta hoy y que se encuentran en pleno desarrollo. Podrán ser nuevas herramientas en el futuro.

La fenomenología clínica continúa siendo tributaria de los trabajos de Kraepelin. Las sistematizaciones posteriores como los trabajos de Goodwin y Jamison deben contribuir al mejor diagnóstico.

Las fallas en el diagnóstico oportuno y la pobre adherencia al tratamiento siguen siendo las dificultades a mejorar.



Referencias bibliográficas

- Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *The Psychiatric clinics of North America*, 22(3), 517–vii. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70093-9](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70093-9).
- Akiskal, H. S., & Vázquez, G. H. (2006). Una expansión de las fronteras del trastorno bipolar: validación del concepto de espectro [Widening the borders of the bipolar disorder: validation of the concept of bipolar spectrum]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 17(69), 340–346.
- Altamura, A. C., Dell’Osso, B., Berlin, H. A., Buoli, M., Bassetti, R., & Mundo, E. (2010). Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 260(5), 385–391. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0085-2>
- American Psychiatric Association (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *The American journal of psychiatry*, 159(4 Suppl), 1–50.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- An der Heiden, W., Leber, A., & Häfner, H. (2016). Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 266(5), 387–396. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0697-2>
- Angst, J., Ajdacic-Gross, V., & Rössler, W. (2020). Bipolar disorders in ICD-11: current status and strengths. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0165-9>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Pinna, M., Nuñez, N., & Vázquez, G. H. (2019). Suicidal risk factors in major affective disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.167>
- Barnett, J. H., & Smoller, J. W. (2009). The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 164(1), 331–343. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.080>
- Bauer, I. E., Gálvez, J. F., Hamilton, J. E., Balanzá-Martínez, V., Zunta-Soares, G. B., Soares, J. C., & Meyer, T. D. (2016). Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of psychiatric research*, 74, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.006>
- Bayes, A. J., & Parker, G. B. (2017). Clinical vs. DSM diagnosis of bipolar disorder, borderline personality disorder and their co-occurrence. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(3), 259–265. <https://doi.org/10.1111/acps.12678>
- Berk, M., Post, R., Ratheesh, A., Gliddon, E., Singh, A., Vieta, E., Carvalho, A. F., Ashton, M. M., Berk, L., Cotton, S. M., McGorry, P. D., Fernandes, B. S., Yatham, L. N., & Dodd, S. (2017). Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(3), 236–244. <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
- Blanco, C., Compton, W. M., Saha, T. D., Goldstein, B. I., Ruan, W. J., Huang, B., & Grant, B. F. (2017). Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III. *Journal of psychiatric research*, 84, 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
- Burton, B. K., Hjorthøj, C., Jepsen, J. R., Thorup, A., Nordentoft, M., & Plessen, K. J. (2016). Research Review: Do motor deficits during development represent an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 57(4), 446–456. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12479>
- Burton, C. Z., Ryan, K. A., Kamali, M., Marshall, D. F., Harrington, G., McInnis, M. G., & Tso, I. F. (2018). Psychosis in bipolar disorder: Does it represent a more “severe” illness?. *Bipolar disorders*, 20(1), 18–26. <https://doi.org/10.1111/bdi.12527>
- Butler, M., Urosevic, S., Desai, P., Sponheim, S. R., Popp, J., Nelson, V. A., Thao, V., & Sunderlin, B. (2018). Treatment for Bipolar Disorder in Adults: A Systematic Review. Agency for Health care Research and Quality (US).
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar Disorder. *The New England journal of medicine*, 383(1), 58–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
- Cawkwell, P. B., Bolton, K. W., Karmacharya, R., Öngür, D., & Shinn, A. K. (2020). Two-year diagnostic stability in a real-world sample of individuals with early psychosis. *Early intervention in psychiatry*, 14(6), 751–754. <https://doi.org/10.1111/eip.12930>
- Chakrabarty, T., Keramatian, K., & Yatham, L. N. (2020). Treatment of Mixed Features in Bipolar Disorder: an Updated View. *Current psychiatry reports*, 22(3), 15. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1137-6>
- Chen, D. T., Jiang, X., Akula, N., Shugart, Y. Y., Wendland, J. R., Steele, C. J., Kassem, L., Park, J. H., Chatterjee, N., Jamain, S., Cheng, A., Leboyer, M., Muglia, P., Schulze, T. G., Cichon, S., Nöthen, M. M., Rietschel, M., BiGS, McMahon, F. J., Farmer, A., ... Strauss, J. (2013). Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 18(2), 195–205. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.157>
- Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spinelli, L. M., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 378(9799), 1306–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60873-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60873-8)
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Crowe, M., Inder, M., Swartz, H. A., Murray, G., & Porter, R. (2020). Social rhythm therapy-A potentially translatable psychosocial intervention for bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 22(2), 121–127. <https://doi.org/10.1111/bdi.12840>
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Mental disorders and risk of accidental death. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 203(3), 297–302. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.123992>
- Dagani, J., Signorini, G., Nielssen, O., Bani, M., Pastore, A., Girolamo, G., & Large, M. (2017). Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 62(4), 247–258. <https://doi.org/10.1177/0706743716656607>

- Das, A. K., Olfson, M., Gameroff, M. J., Pilowsky, D. J., Blanco, C., Feder, A., Gross, R., Neria, Y., Lantigua, R., Shea, S., & Weissman, M. M. (2005). Screening for bipolar disorder in a primary care practice. *JAMA*, 293(8), 956–963. <https://doi.org/10.1001/jama.293.8.956>
- Daveney, J., Panagioti, M., Waheed, W., & Esmail, A. (2019). Unrecognized bipolar disorder in patients with depression managed in primary care: A systematic review and meta-analysis. *General hospital psychiatry*, 58, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.03.006>
- de Dios, C., Goikolea, J. M., Colom, F., Moreno, C., & Vieta, E. (2014). Bipolar disorders in the new DSM-5 and ICD-11 classifications. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 7(4), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.07.005>
- Diamond, P. R., Farmery, A. D., Atkinson, S., Haldar, J., Williams, N., Cowen, P. J., Geddes, J. R., & McShane, R. (2014). Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(6), 536–544. <https://doi.org/10.1177/0269881114527361>
- Dimick, M. K., Toma, S., MacIntosh, B. J., Grigorian, A., Fiksenbaum, L., Youngstrom, E. A., Robertson, A. D., & Goldstein, B. I. (2022). Cerebral Blood Flow and Core Mood Symptoms in Youth Bipolar Disorder: Evidence for Region-Symptom Specificity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, S0890-8567(22)00209-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.04.010>
- Dong, M., Lu, L., Zhang, L., Zhang, Q., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Yuan, Z., Xiang, Y., Wang, G., & Xiang, Y. T. (2019). Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29, e63. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000593>
- Drugs.com. (s/d). *FDA Approves Expanded Use of Vraylar (cariprazine) in the Treatment of Bipolar Depression*. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-expanded-vraylar-cariprazine-bipolar-depression-4983.html>. Último acceso: 1 de junio de 2022.
- Faurholt-Jepsen, M., Frost, M., Busk, J., Christensen, E. M., Bardram, J. E., Vinberg, M., & Kessing, L. V. (2019). Is smartphone-based mood instability associated with stress, quality of life, and functioning in bipolar disorder? *Bipolar disorders*, 21(7), 611–620. <https://doi.org/10.1111/bdi.12796>
- Fekadu, A., Medhin, G., Kebede, D., Alem, A., Cleare, A. J., Prince, M., Hanlon, C., & Shibre, T. (2015). Excess mortality in severe mental illness: 10-year population-based cohort study in rural Ethiopia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 206(4), 289–296. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.149112>
- Filatova, S., Koivumaa-Honkanen, H., Hirvonen, N., Freeman, A., Ivandic, I., Hurtig, T., Khandaker, G. M., Jones, P. B., Moilanen, K., & Miettunen, J. (2017). Early motor developmental milestones and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 188, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.029>
- Fitzpatrick, K. M., Harris, C., & Drawve, G. (2020). How bad is it? Suicidality in the middle of the COVID-19 pandemic. *Suicide & life-threatening behavior*, 50(6), 1241–1249. <https://doi.org/10.1111/sltb.12655>
- Fornaro, M., & Stubbs, B. (2015). A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 178, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.032>
- Fritz, K., Russell, A., Allwang, C., Kuiper, S., Lampe, L., & Malhi, G. S. (2017). Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar disorders*, 19(5), 396–400. <https://doi.org/10.1111/bdi.12499>
- Frye, M. A., Calabrese, J. R., Reed, M. L., Wagner, K. D., Lewis, L., McNulty, J., & Hirschfeld, R. M. (2005). Use of health care services among persons who screen positive for bipolar disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 56(12), 1529–1533. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.12.1529>
- 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>
- Ghaemi, S. N., & Dalley, S. (2014). The bipolar spectrum: conceptions and misconceptions. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 48(4), 314–324. <https://doi.org/10.1177/0004867413504830>
- Goldberg, J. F., Perlis, R. H., Bowden, C. L., Thase, M. E., Miklowitz, D. J., Marangell, L. B., Calabrese, J. R., Nierenberg, A. A., & Sachs, G. S. (2009). Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *The American journal of psychiatry*, 166(2), 173–181. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050746>
- Goldstein, B. I., Carnethon, M. R., Matthews, K. A., McIntyre, R. S., Miller, G. E., Raghuvier, G., Stoney, C. M., Wasiak, H., McCrindle, B. W., American Heart Association Atherosclerosis, & Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young (2015). Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 132(10), 965–986. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000229>
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorta, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hilligers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*, 19(7), 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
- Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., Coghill, D. R., Fazel, S., Geddes, J. R., Grunze, H., Holmes, E. A., Howes, O., Hudson, S., Hunt, N., Jones, I., Macmillan, I. C., McAllister-Williams, H., Miklowitz, D. R., Morriss, R., Munafò, M., ... Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., & Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 186, 121–125. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.121>
- 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>
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). *Bipolar disorder*. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Greenwood, T. A. (2020). Creativity and Bipolar Disorder: A Shared Genetic Vulnerability. *Annual review of clinical psychology*, 16, 239–264. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095449>

- Griswold, K. S., & Pessar, L. F. (2000). Management of bipolar disorder. *American family physician*, 62(6), 1343–1358.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Azorin, J. M., Yatham, L., Mosolov, S., Möller, H. J., Kasper, S., & Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2018). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 19(1), 2–58. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>
- 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>
- Hampel, H., Lista, S., Mango, D., Nisticò, R., Perry, G., Avila, J., Hernandez, F., Geerts, H., Vergallo, A., & Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI) (2019). Lithium as a Treatment for Alzheimer’s Disease: The Systems Pharmacology Perspective. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, 69(3), 615–629. <https://doi.org/10.3233/JAD-190197>
- Hassan, L., Peek, N., Lovell, K., Carvalho, A. F., Solmi, M., Stubbs, B., & Firth, J. (2021). Disparities in COVID-19 infection, hospitalisation and death in people with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a cohort study of the UK Biobank. *Molecular psychiatry*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01344-2>
- Hayes, J. F., Miles, J., Walters, K., King, M., & Osborn, D. P. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 131(6), 417–425. <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
- Hirschfeld, R. M., Lewis, L., & Vornik, L. A. (2003). Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(2), 161–174.
- Hughes, E., Bassi, S., Gilbody, S., Bland, M., & Martin, F. (2016). Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 3(1), 40–48. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00357-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00357-0)
- Hui, T. P., Kandola, A., Shen, L., Lewis, G., Osborn, D., Geddes, J. R., & Hayes, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(2), 94–115. <https://doi.org/10.1111/acps.13062>
- Husain, M. I., Chaudhry, I. B., Khoso, A. B., Husain, M. O., Hodson, J., Ansari, M. A., Naqvi, H. A., Minhas, F. A., Carvalho, A. F., Meyer, J. H., Deakin, B., Mulsant, B. H., Husain, N., & Young, A. H. (2020). Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multicentre, factorial design randomised controlled trial. *The lancet. Psychiatry*, 7(6), 515–527. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30138-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30138-3)
- Isohanni, M., Isohanni, I., Koponen, H., Koskinen, J., Laine, P., Lauronen, E., Miettunen, J., Mäki, P., Riala, K., Räsänen, S., Saari, K., Tienari, P., Veijola, J., & Murray, G. (2004). Developmental precursors of psychosis. *Current psychiatry reports*, 6(3), 168–175. <https://doi.org/10.1007/s11920-004-0061-5>
- Jain, A., & Mitra, P. (2021). *Bipolar Affective Disorder*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Jo, Y. T., Joo, S. W., Kim, H., Ahn, S., Choi, Y. J., Choi, W., Park, S. Y., & Lee, J. (2022). Diagnostic conversion from unipolar to bipolar affective disorder-A population-based study. *Journal of affective disorders*, 301, 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.082>
- Joslyn, C., Hawes, D. J., Hunt, C., & Mitchell, P. B. (2016). Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar disorders*, 18(5), 389–403. <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Maser, J., Rice, J. A., Solomon, D. A., & Keller, M. B. (2003). The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *Journal of affective disorders*, 73(1-2), 19–32. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00324-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00324-5)
- Juruena, M. F., Jelen, L. A., Young, A. H., & Cleare, A. J. (2021). New Pharmacological Interventions in Bipolar Disorder. *Current topics in behavioral neurosciences*, 48, 303–324. https://doi.org/10.1007/7854_2020_181
- Justo, L. P., Soares, B. G., & Calil, H. M. (2007). Family interventions for bipolar disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(4), CD005167. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005167.pub2>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA psychiatry*, 70(10), 1107–1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kendall, T., Morriss, R., Mayo-Wilson, E., Marcus, E., & Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence (2014). Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 349, g5673. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5673>
- Kerner, B. (2015). Toward a Deeper Understanding of the Genetics of Bipolar Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 6, 105. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00105>
- 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>
- Kessing, L. V., Gerds, T. A., Feldt-Rasmussen, B., Andersen, P. K., & Licht, R. W. (2015). Use of Lithium and Anticonvulsants and the Rate of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Population-Based Study. *JAMA psychiatry*, 72(12), 1182–1191. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1834>
- Khan, A., Atkins, A., & Keefe, R. S. (2019). Virtual reality assessment of functional capacity in people with Schizophrenia: Associations with reduced emotional experience and prediction of functional outcomes. *Psychiatry research*, 277, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.045>
- Köhler-Forsberg, O., Rohde, C., Nierenberg, A. A., & Østergaard, S. D. (2022). Association of Lithium Treatment With the Risk of Osteoporosis in Patients With Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, 10.1001/jamapsychiatry.2022.0337.
- Kirkpatrick, B., Mucci, A., & Galderisi, S. (2017). Primary, Enduring Negative Symptoms: An Update on Research. *Schizophrenia bulletin*, 43(4), 730–736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx064>



- Harvey, P. D., Kishi, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Mishima, K., & Iwata, N. (2021). Recurrence rates in stable bipolar disorder patients after drug discontinuation v. drug maintenance: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 51(15), 2721–2729. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003505>
- 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 disorders*, 16(4), 337–353. <https://doi.org/10.1111/bdi.12165>
- Koning, J. P., Tenback, D. E., van Os, J., Aleman, A., Kahn, R. S., & van Harten, P. N. (2010). Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 36(4), 723–731. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn146>
- Krishnan, K. R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*, 67(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Ongur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological medicine*, 41(2), 225–241. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001042>
- Lewis, F. T., Kass, E., & Klein, R. M. (2004). An overview of primary care assessment and management of bipolar disorder. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 104(6 Suppl 6), S2–S8.
- Loch, A. A. (2019). Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. *Frontiers in psychiatry*, 10, 328. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00328>
- López-Muñoz, F., Shen, W. W., D'Ocon, P., Romero, A., & Álamo, C. (2018). A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 2143. <https://doi.org/10.3390/ijms19072143>
- MacCabe, J. H., Lambe, M. P., Cnattingius, S., Sham, P. C., David, A. S., Reichenberg, A., Murray, R. M., & Hultman, C. M. (2010). Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 196(2), 109–115. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.060368>
- Malhi, G. S., Fritz, K., Elangovan, P., & Irwin, L. (2019). Mixed States: Modelling and Management. *CNS drugs*, 33(4), 301–313. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00609-3>
- Manchia, M., Rybakowski, J. K., Sani, G., Kessing, L. V., Murru, A., Alda, M., & Tondo, L. (2019). Lithium and bipolar depression. *Bipolar disorders*, 21(5), 458–459. <https://doi.org/10.1111/bdi.12781>
- Manning J. S. (2010). Tools to improve differential diagnosis of bipolar disorder in primary care. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 12(Suppl 1), 17–22. <https://doi.org/10.4088/PCC.9064su1c.03>
- Martino, D. J., Samamé, C., Marengo, E., Igoa, A., & Strejilevich, S. A. (2016). A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. *Psychiatry research*, 235, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.012>
- Marzani, G., & Price Neff, A. (2021). Bipolar Disorders: Evaluation and Treatment. *American family physician*, 103(4), 227–239.
- Mason, B. L., Brown, E. S., & Croarkin, P. E. (2016). Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 6(3), 14. <https://doi.org/10.3390/bs6030014>
- McIntyre, R. S., Konarski, J. Z., & Yatham, L. N. (2004). Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Human psychopharmacology*, 19(6), 369–386. <https://doi.org/10.1002/hup.612>
- McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Cha, D. S., Woldeyohannes, H. O., Dale, R. S., Alsuwaidan, M. T., Gallagher, L. A., Mansur, R. B., Muzina, D. J., Carvalho, A., & Kennedy, S. H. (2015). The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined “mixed feature specifier” in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Journal of affective disorders*, 172, 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.026>
- 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. <https://doi.org/10.1080/030079.95.2019.1636017>
- 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., Lipsitz, O., Rodrigues, N. B., Lee, Y., Cha, D. S., Vinberg, M., Lin, K., Malhi, G. S., Subramaniapillai, M., Kratiuk, K., Fagiolini, A., Gill, H., Nasri, F., Mansur, R. B., Suppes, T., Ho, R., & Rosenblat, J. D. (2020). The effectiveness of ketamine on anxiety, irritability, and agitation: Implications for treating mixed features in adults with major depressive or bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 22(8), 831–840. <https://doi.org/10.1111/bdi.12941>
- 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>
- Messer, T., Lammers, G., Müller-Siecheneder, F., Schmidt, R. F., & Latifi, S. (2017). Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 253, 338–350. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.067>
- Miller T. H. (2016). Bipolar Disorder. *Primary care*, 43(2), 269–284. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.02.003>
- Miller, S., Suppes, T., Mintz, J., Helleman, G., Frye, M. A., McElroy, S. L., Nolen, W. A., Kupka, R., Leverich, G. S., Grunze, H., Altshuler, L. L., Keck, P. E., Jr, & Post, R. M. (2016). Mixed Depression in Bipolar Disorder: Prevalence Rate and Clinical Correlates During Naturalistic Follow-Up in the Stanley Bipolar Network. *The American journal of psychiatry*, 173(10), 1015–1023. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091119>
- Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martínez-Aran, A., Bonnin, C. M., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., Gallagher, P., Lafer, B., López-Jaramillo, C., Sumiyoshi, T., McIntyre, R. S., Schaffer, A., Porter, R. J., Purdon, S., Torres, I. J., Yatham, L. N., Young, A. H., Kessing, L. V., & Vieta, E. (2018). Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar disorders*, 20(3), 184–194. <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>

- Misiak, B., Stramecki, F., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Szaśiadek, M. M., Moustafa, A. A., & Frydecka, D. (2018). Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Molecular neurobiology*, 55(6), 5075–5100. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0708-y>
- Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., & Hirschfeld, R. M. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar disorders*, 10(1 Pt 2), 144–152. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
- Miura, T., Noma, H., Furukawa, T. A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., Salanti, G., Motomura, K., Shimano-Katsuki, S., Leucht, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., & Kanba, S. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 1(5), 351–359. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70314-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1)
- Morriss, R. K., Faizal, M. A., Jones, A. P., Williamson, P. R., Bolton, C., & McCarthy, J. P. (2007). Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(1), CD004854. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004854.pub2>
- Muralidharan, K., Ali, M., Silveira, L. E., Bond, D. J., Fountoulakis, K. N., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2013). Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Journal of affective disorders*, 150(2), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.032>
- Nierenberg, A. A., Rakhilin, M., Deckersbach, T. (2019). Objective smartphone data as a potential diagnostic marker of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*; 53: 171–72.
- 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., 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., Calabrese, J. R., ... 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>
- Perugi, G., Medda, P., Barbuti, M., Novi, M., & Tripodi, B. (2020). The Role of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Severe Bipolar Mixed State. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.010>
- Pini, S., de Queiroz, V., Pagnin, D., Pezawas, L., Angst, J., Casano, G. B., & Wittchen, H. U. (2005). Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 15(4), 425–434. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.011>
- Plans, L., Barrot, C., Nieto, E., Rios, J., Schulze, T. G., Papiol, S., Mitjans, M., Vieta, E., & Benabarre, A. (2019). Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Journal of affective disorders*, 242, 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054>
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Leverich, G. S., Frye, M. A., Nolen, W. A., Kupka, R. W., Suppes, T., McElroy, S., Keck, P. E., Denicoff, K. D., Grunze, H., Walden, J., Kitchen, C. M., & Mintz, J. (2006). Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 189, 124–131. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.013045>
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Kupka, R., McElroy, S. L., Frye, M. A., Rowe, M., Leverich, G. S., Grunze, H., Suppes, T., Keck, P. E., Jr, & Nolen, W. A. (2015). Verbal abuse, like physical and sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17(3), 323–330. <https://doi.org/10.1111/bdi.12268>
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Kupka, R., McElroy, S. L., Frye, M. A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., Keck, P. E., Jr, Leverich, G. S., & Nolen, W. A. (2016). Age of onset of bipolar disorder: Combined effect of childhood adversity and familial loading of psychiatric disorders. *Journal of psychiatric research*, 81, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.008>
- Proudfoot, J., Doran, J., Manicavasagar, V., & Parker, G. (2011). The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: a review. *Journal of affective disorders*, 133(3), 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.10.051>
- Rainone, A., & Mancini, F. (2018). When positive emotions lead to feeling bad. The role of secondary evaluation and affect as information in hypomania and mania. *Rivista di psichiatria*, 53(6), 317–323. <https://doi.org/10.1708/3084.30765>
- Rajkumar R. P. (2020). Bipolar disorder, COVID-19, and the risk of relapse. *Bipolar disorders*, 22(6), 640. <https://doi.org/10.1111/bdi.12947>
- Reed, G. M., First, M. B., Kogan, C. S., Hyman, S. E., Gureje, O., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D. J., Maercker, A., Tyrer, P., Claudino, A., Garralda, E., Salvador-Carulla, L., Ray, R., Saunders, J. B., Dua, T., Poznyak, V., Medina-Mora, M. E., Pike, K. M., Ayuso-Mateos, J. L., ... Saxena, S. (2019). Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(1), 3–19. <https://doi.org/10.1002/wps.20611>
- Román, Y. E., Garcia-Toro, M., Gili, M., & Roca, M. (2016). Key clinical data in the differential diagnosis between onset of Bipolar Disorder and Borderline Personality Disorder. *Actas españolas de psiquiatría*, 44(4), 153–156.
- Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 53, 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.01.013>
- Rybakowski, J. K., Permoda-Osip, A., & Bartkowska-Sniatkowska, A. (2017). Ketamine augmentation rapidly improves depression scores in inpatients with treatment-resistant bipolar depression. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 21(2), 99–103. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1297834>
- Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Centorrino, F., Egli, S., Albert, M., Gerhard, A., & Maggini, C. (2002). Weygandt's On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harvard review of psychiatry*, 10(5), 255–275. <https://doi.org/10.1080/10673220216283>



- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Azorin, J. M., Cassidy, F., Goldstein, T., Rihmer, Z., Sinyor, M., Tondo, L., Moreno, D. H., Turecki, G., Reis, C., Kessing, L. V., Ha, K., Weizman, A., Beautrais, A., Chou, Y. H., Diazgranados, N., Levitt, A. J., Zarate, C. A., Jr, & Yatham, L. (2015). A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder: Part II of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(11), 1006–1020. <https://doi.org/10.1177/000486741559442812>
- Sentissi, O., Popovic, D., Moeglin, C., Stukalin, Y. B., Mosheva, M., Vieta, E., Serretti, A., & Souery, D. (2019). Predominant polarity in bipolar disorder patients: The COPE bipolar sample. *Journal of affective disorders*, 250, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.053>
- Seo, H. J., Wang, H. R., Jun, T. Y., Woo, Y. S., & Bahk, W. M. (2016). Factors related to suicidal behavior in patients with bipolar disorder: the effect of mixed features on suicidality. *General hospital psychiatry*, 39, 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.12.005>
- Severus, E., & Bauer, M. (2020). Diagnosing bipolar disorders: ICD-11 and beyond. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0177-5>
- Sher L. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 113(10), 707–712. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202>
- Shim, I. H., Woo, Y. S., & Bahk, W. M. (2015). Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder “with mixed features” as defined by DSM-5. *Journal of affective disorders*, 173, 120–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.061>
- Solé, B., Verdolini, N., Amoretti, S., Montejo, L., Rosa, A. R., Hogg, B., Garcia-Rizo, C., Mezquida, G., Bernardo, M., Martinez-Aran, A., Vieta, E., & Torrent, C. (2021). Effects of the COVID-19 pandemic and lockdown in Spain: comparison between community controls and patients with a psychiatric disorder. Preliminary results from the BRIS-MHC STUDY. *Journal of affective disorders*, 281, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.099>
- Sørensen, H. J., Mortensen, E. L., Schiffman, J., Reinisch, J. M., Maeda, J., & Mednick, S. A. (2010). Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophrenia research*, 118(1-3), 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.029>
- Stahl, S. M., Morrissette, D. A., Faedda, G., Fava, M., Goldberg, J. F., Keck, P. E., Lee, Y., Malhi, G., Marangoni, C., McElroy, S. L., Ostacher, M., Rosenblatt, J. D., Solé, E., Suppes, T., Takeshima, M., Thase, M. E., Vieta, E., Young, A., Zimmerman, M., & McIntyre, R. S. (2017). Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS spectrums*, 22(2), 203–219. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000165>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetsky, 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>
- Stahl, S. M., Laredo, S., & Morrissette, D. A. (2020). Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 10, 2045125320905752. <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
- Tietbohl-Santos, B., Chiamenti, P., Librenza-Garcia, D., Cassidy, R., Zimmerman, A., Manfro, G. G., Kapczinski, F., & Passos, I. C. (2019). Risk factors for suicidality in patients with panic disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and behavioral reviews*, 105, 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2019.07.022>
- Tohen, M., Mintz, J., & Bowden, C. L. (2016). Analysis of bipolar maintenance treatment with lithium versus olanzapine utilizing Multi-state Outcome Analysis of Treatments (MOAT). *Bipolar disorders*, 18(3), 282–287. <https://doi.org/10.1111/bdi.12383>
- Tohen, M., Gold, A. K., Sylvia, L. G., Montana, R. E., McElroy, S. L., Thase, M. E., Rabideau, D. J., Nierenberg, A. A., Reilly-Harrington, N. A., Friedman, E. S., Shelton, R. C., Bowden, C. L., Singh, V., Deckersbach, T., Ketter, T. A., Calabrese, J. R., Bobo, W. V., & McInnis, M. G. (2017). Bipolar mixed features - Results from the comparative effectiveness for bipolar disorder (Bipolar CHOICE) study. *Journal of affective disorders*, 217, 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.070>
- 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>
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., & De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry*, 170(3), 265–274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Galling, B., Probst, M., De Hert, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Lally, J., & Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 15(2), 166–174. <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
- Vázquez, G. H., Gonda, X., Zaratiegui, R., Lorenzo, L. S., Akiskal, K., & Akiskal, H. S. (2010). Hyperthymic temperament may protect against suicidal ideation. *Journal of affective disorders*, 127(1-3), 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.015>
- Vázquez, G. H., Lolich, M., Cabrera, C., Jokic, R., Kolar, D., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 225, 756–760. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.006>
- Vieta, E., & Valentí, M. (2013). Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *Journal of affective disorders*, 148(1), 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.007>
- Vieta, E., Pérez, V., & Arango, C. (2020). Psychiatry in the aftermath of COVID-19. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 13(2), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.04.004>
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The lancet. Psychiatry*, 3(2), 171–178. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)

Whiteford, H. A., Ferrari, A. J., Degenhardt, L., Feigin, V., & Vos, T. (2015). The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PloSone*, 10(2), e0116820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116820>

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>

Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R. S., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>

Yildiz, A., Nikodem, M., Vieta, E., Correll, C. U., & Baldessarini, R. J. (2015). A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychological medicine*, 45(2), 299–317. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001305>

Wilkowska, A., Szalach, Ł., & Cubala, W. J. (2020). Ketamine in Bipolar Disorder: A Review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 2707–2717. <https://doi.org/10.2147/NDT.S282208>

Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., Morgan, C., Zanelli, C., Demjaha, A., Jones, P. B., Doody, G. A., Kapur, S., & Murray, R. M. (2010). Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *The American journal of psychiatry*, 167(1), 78–85. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09010118>

Zimmerman, M., Ruggero, C. J., Chelminski, I., & Young, D. (2008). Is bipolar disorder overdiagnosed? *The Journal of clinical psychiatry*, 69(6), 935–940. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0608>



LATRIGIN

Lamotrigina

Eficacia y seguridad en el tratamiento
de la EPILEPSIA y TRASTORNO BIPOLAR



- Adecuado como monoterapia y en terapia combinada en el tratamiento de la epilepsia.
- Recomendado por la AAN y la AES para el tratamiento de nuevos casos de epilepsia.
- Menor tasa de abandono por efectos adversos.
- No produce aumento de peso corporal ni trastornos metabólicos.

- Adecuada como monoterapia y en terapia combinada.
- Mayores beneficios en la fase depresiva del trastorno bipolar.
- Ideal como tratamiento de mantenimiento en cicladores rápidos.
- Opción de primera línea para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar y la depresión bipolar tipo I aguda.



FÓRMULA: Latrigin 25/50/100/200 : Cada comprimido dispersable ranurado contiene: Lamotrigina 25/50/100/200 mg.

PRESENTACIÓN: Latrigin 25/50/100/200 : Envases con 30 comprimidos dispersables ranurados.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda

— 50 —
años

www.baliarda.com.ar

Caripral

CARIPRAZINA 1,5 • 3 • 6 mg

EL RETORNO A LA ESTABILIDAD

- **Nuevo agonista parcial de receptores dopaminérgicos D2 - D3.**
- **Eficacia clínica a corto y largo plazo** en pacientes con esquizofrenia.
- **Brinda beneficios** clínicos sobre los **síntomas negativos de la esquizofrenia.**
- **Eficacia en el manejo de los episodios maníacos** con amplio aval científico.
- **Mejoría demostrada** en depresión bipolar.
- **Opción terapéutica segura** para pacientes con factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico.
- **Bajo riesgo de efectos adversos** cardiometabólicos, endocrinológicos y anticolinérgicos.
- **Elevada adherencia terapéutica.**
- **Cómoda posología:** una vez al día.

POSOLOGÍA

INDICACIÓN TERAPÉUTICA	DOSIS DE INICIO	DOSIS RECOMENDADA
Esquizofrenia	1,5 mg/día	1,5 a 6 mg/día
Depresión bipolar	1,5 mg/día	1,5 a 3 mg/día
Manía bipolar	1,5 mg/día	3 a 6 mg/día

Se ingiere con o sin alimentos.



Presentación: 30 cápsulas.

Caripral 1,5 / 3 / 6 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda

50 años

www.baliarda.com.ar