



---

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
MEDICINA CLÍNICA Y SALUD  
PÚBLICA**

---

**NUEVOS ESPECIFICADORES  
DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO  
BIPOLAR**

---

**TESIS DOCTORAL**

---

Doctorando: Jesús García Jiménez

Director de Tesis: Dr. Luis Gutiérrez Rojas

2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Jesús García Jiménez  
ISBN: 978-84-1117-345-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/74970>



---

# **NUEVOS ESPECIFICADORES DEL TRASTORNO BIPOLAR**

---

**Memoria para optar al grado de Doctor**

**presentada por**

**Jesús García Jiménez**

Licenciado en Medicina, médico especialista en psiquiatría

**Dirigida por el**

**Dr. Luis Gutiérrez Rojas**

Profesor Titular de Psiquiatría y Psicología Médica

Facultad de Medicina

Universidad de Granada

2021

## **Agradecimientos**

A mi director de Tesis, Dr. Luis Gutiérrez por sus valiosas aportaciones y sugerencias.

Al resto de investigadores, por permitirme usar los artículos para la Tesis.

A los pacientes que han participado en esta investigación, por su imprescindible participación.

A mis profesores, desde el colegio hasta la Universidad, por descubrirme la necesidad de aprender.

A mis tutores y compañeros de residencia, por ayudarme a observar la realidad desde una perspectiva más amplia.

A mis padres, mi hermana, mis sobrinos Héctor y Blanca y mi pareja, Aurora, por acompañarme en el camino.



## Resumen

Los manuales diagnósticos DSM (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) y CIE (Clasificación Internacional de los Trastornos Mentales) recomiendan el uso de los Especificadores Diagnósticos (ED) para subrayar la importancia de determinadas características relativas a la descompensación actual o a la propia evolución del trastorno. En el trastorno bipolar (TB) han sido descritos un total de nueve ED cuya presencia, en general, implica una peor evolución clínica o una peor respuesta al tratamiento. La polaridad predominante (PP), definida como la tendencia en el paciente a presentar recaídas maníacas o depresivas; la polaridad de inicio (PI), que hace referencia a la polaridad del primer episodio y el inicio precoz del trastorno (IPT), son características del paciente con implicaciones en el pronóstico y que actualmente se están analizando como futuros ED del TB.

En primer lugar, se llevó a cabo una revisión sistemática actualizada para determinar la asociación con factores demográficos, clínicos y terapéuticos de la PP. También se describieron las implicaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la PI y del IPT. A continuación, se seleccionó una muestra ambulatoria de 108 pacientes TB sobre la que se analizó la asociación entre la PP, PI e IPT con numerosas variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas. El modelo estadístico mostró que la PP depresiva estaba asociada independientemente con la PI depresiva, una mayor gravedad clínica según la escala CGI (*Clinical Global Impression*) y mayor discapacidad laboral medida por la escala de Sheehan (*Sheehan Disability Inventory*). Por su parte, la PI de tipo depresiva estuvo asociada a la PP depresiva, a un mayor retraso diagnóstico, mayor discapacidad familiar en la escala de Sheehan y diagnóstico de TB tipo II. Finalmente, los pacientes con un IPT ( $\leq 20$  años) presentaban más antecedentes de síntomas psicóticos, eran más jóvenes, estaban siendo tratados con antipsicóticos con más frecuencia, tenían un mayor grado de retraso diagnóstico y también mayor nivel de apoyo social de acuerdo a la escala SASS (*Social Adaptation Self-evaluation Scale*).

Los pacientes de polaridad depresiva (PP y PI) y los de IPT mostraron, en general, una peor situación clínica que los de polaridad maníaca y aquellos con un debut tardío del trastorno. Estos resultados coinciden con hallazgos de investigaciones anteriores, pero también aportan nuevas asociaciones, como la discapacidad laboral y familiar observada en la polaridad depresiva y el mayor grado de apoyo social percibido por los pacientes IPT. Por tanto, determinar la PP, la PI y el IPT puede contribuir a un abordaje individualizado de la patología y, de esta manera, llevar a cabo intervenciones específicas a nivel psicoeducativo y farmacológico sobre los aspectos pronósticos más relevantes del paciente.





## CONTENIDO

<b>Capítulo 1. Introducción.....</b>	<b>12</b>
1.1 Definición del trastorno bipolar y de los especificadores diagnósticos .....	12
1.2 Epidemiología del TB.....	12
1.2.a) Prevalencia .....	12
1.2.b) Sexo .....	13
1.2.c) Edad.....	13
1.2.d) Variables sociodemográficas .....	13
1.3 Genética y epigenética.....	13
1.4 Factores de riesgo ambiental .....	14
1.4.a) Prenatales y perinatales.....	14
1.4.b) Postnatales .....	14
1.5 Neurobiología del TB .....	15
1.5.a) Factores neurotróficos .....	15
1.5.b) Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo .....	15
1.5.c) Desequilibrio inmune-inflamatorio y vía de la kyneurina .....	16
1.5.d) Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal .....	16
1.5.e) Anormalidades del Ciclo circadiano.....	16
1.6 Hallazgos de neuroimagen en el TB.....	16
1.7 Comorbilidad .....	17
1.7.a) Médica .....	17
1.7.b) Psiquiátrica .....	17
1.8 Pronóstico .....	17
1.8.a) Discapacidad cognitiva derivada del TB .....	18
1.8.b) Calidad de vida.....	18
1.9 Tratamiento.....	19
1.9.a) Objetivos generales.....	19
1.9.b) Manía aguda.....	19
1.9.c) Depresión aguda .....	22
1.9.d) Mantenimiento .....	22
1.10 Características diagnósticas .....	25
1.10.a) Trastorno bipolar tipo I .....	25
1.10.b) Trastorno bipolar tipo II.....	25
1.10.c) Trastorno ciclotímico .....	26
1.10.d) Inducido por sustancias y medicamentos.....	26

1.10.e) Trastorno bipolar debido a otra afección médica .....	26
1.10.f) Otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado.....	27
1.10.g) Trastorno bipolar y trastorno relacionado no especificado .....	27
1.11 Especificadores diagnósticos actualmente aceptados .....	27
1.11.a) Referidos al episodio actual: .....	28
1.11.b) Referidos a la evolución del trastorno: .....	29
1.12 Otras características con impacto sobre el pronóstico .....	29
1.12.a) Inicio precoz del trastorno.....	29
1.12.b) Polaridad de inicio.....	31
1.12.c) Polaridad predominante .....	33
<b>Capítulo 2. Metodología.....</b>	<b>51</b>
2.1 Justificación y objetivos .....	51
2.2 Participantes.....	51
2.3 Variables e instrumentos de medida.....	52
2.3.a) Variables sociodemográficas.....	52
2.3.b) Variables clínicas .....	52
2.4 Análisis estadístico .....	53
<b>Capítulo 3. Resultados .....</b>	<b>55</b>
3.1 Características demográficas de la muestra .....	55
3.2 Características clínicas de la muestra .....	56
3.3 Funcionalidad y calidad de vida.....	57
3.4 Prevalencias de la Polaridad predominante, Polaridad de inicio y del Inicio precoz del trastorno.....	58
3.5 Características asociadas al inicio precoz .....	60
3.6 Características asociadas a la polaridad de inicio (PI).....	61
3.7 Características asociadas a la Polaridad Predominante (PP).....	62
3.8 Regresión logística .....	64
3.7 Regresión lineal múltiple de la Edad de los primeros síntomas .....	66
<b>Capítulo 4. Discusión .....</b>	<b>68</b>
4.1 Polaridad predominante y pronóstico del trastorno bipolar .....	68
4.2 Criterios para definir a la polaridad predominante.....	68
4.3 Relación con la polaridad de inicio .....	69
4.4 Estudio sistemático de la polaridad .....	69
4.5 Prevalencia de la polaridad predominante .....	70
4.5.a) Prevalencia general.....	70

4.5.b) Prevalencia por tipo de polaridad predominante .....	70
4.6 Importancia pronóstica de la polaridad depresiva .....	71
4.7 Importancia pronóstica de la polaridad maníaca .....	71
4.8 Relación entre la polaridad predominante y el inicio precoz del trastorno .....	72
4.9 Polaridad predominante y psicoeducación .....	73
4.10 Polaridad predominante y tratamiento farmacológico .....	74
4.11 Líneas futuras de la polaridad predominante .....	74
4.11.a) Deterioro cognitivo .....	74
4.11.b) Polaridad indeterminada .....	75
4.12 Estudio descriptivo sobre una muestra de pacientes ambulatorios diagnosticados de trastorno bipolar .....	76
4.12.a) Metodología .....	76
4.12.b) Prevalencias de la polaridad predominante, polaridad de inicio y del inicio precoz del trastorno .....	76
4.13 Análisis multivariantes .....	77
4.13.a) Polaridad predominante .....	77
4.13.b) Polaridad de inicio .....	77
4.13.c) Inicio precoz del trastorno .....	79
<b>CAPÍTULO 5. CONSIDERACIONES FINALES .....</b>	<b>80</b>
5.1 Fortalezas del trabajo .....	80
5.2 Limitaciones .....	80
5.3 Conclusiones .....	80
<b>Referencias .....</b>	<b>83</b>
<b>Anexo 1. Artículos .....</b>	<b>106</b>
Artículo 1.´ .....	106
García-Jiménez et al., 2019 García-Jiménez, J., Álvarez-Fernández, M., Aguado-Bailón, L., & Gutiérrez-Rojas, L. (2019). Epidemiological and clinical variables related with the predominant polarity on bipolar disorder: A systematic review. Factores asociados a la polaridad predominante en el trastorno bipolar: una revisión sistemática. <i>Revista de psiquiatría y salud mental</i> , 12(1), 52–62. <a href="https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.008">https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.008</a> .....	106
Artículo 2. ....	134
García-Jiménez et al., 2020 García-Jiménez, J., Gutiérrez-Rojas, L., Jiménez-Fernández, S., González-Domenech, P. J., Carretero, M. D., & Gurpegui, M. (2020). Features Associated With Depressive Predominant Polarity and Early Illness Onset in Patients With Bipolar Disorder. <i>Frontiers in psychiatry</i> , 11, 584501. <a href="https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.584501">https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.584501</a> .	134
<b>Anexo 2. Cuestionario utilizado .....</b>	<b>155</b>
Informe de la Comisión de Ética e Investigación sanitaria del Centro. ....	156

Consentimiento informado. ....	157
Cuestionario de información general y específica. ....	159
Evaluación clínica. ....	163
Cuestionario de calidad de vida (SF-36). ....	173
Tratamiento farmacológico y su cumplimiento. ....	182
Cuestionario de hábitos de consumo. ....	185
Cuestionarios de funcionamiento psicosocial:.....	189

## **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Definición del trastorno bipolar y de los especificadores diagnósticos**

El trastorno bipolar (TB) pertenece al grupo de los trastornos afectivos y se caracteriza por la presencia de descompensaciones maníacas y depresivas. Entre las descompensaciones, el paciente también alcanza fases de estabilidad clínica, denominadas eutimia. En la quinta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (APA, 2014) se ha creado un capítulo específico denominado “trastorno bipolar y trastornos relacionados” ubicado entre el capítulo dedicado a la esquizofrenia y el de los trastornos depresivos. Así, se ha reconocido la entidad propia del TB a la vez que se ha señalado que comparte aspectos genéticos y clínicos tanto con la esquizofrenia como con la depresión (APA, 2014). Además del TB tipo I (TBI) y del TB tipo II (TBII), el capítulo define los criterios diagnósticos del trastorno ciclotímico, del TB inducido por sustancias/medicamentos, del TB debido a otra afección médica y del TB no especificado. Finalmente, se incluye el apartado de otro TB no especificado para designar aquellas formas de presentación que no cumplen los criterios diagnósticos anteriores, pero repercuten negativamente en la calidad de vida del paciente.

Para cada descompensación, la DSM-5 recomienda especificar si se trata de un episodio leve, moderado o grave y también describe las características de los nueve especificadores diagnósticos (ED) aceptados para el TB. Los ED se pueden referir al episodio actual o a la propia evolución del trastorno, indican ciertos aspectos diferenciales del paciente y, en general, conllevan un peor pronóstico. Así, el ED *ansiedad* indica que la recaída presenta una importante comorbilidad ansiosa que, a su vez, implica una peor respuesta terapéutica y un mayor riesgo de suicidio (APA, 2014).

Este trabajo pretende centrarse en la descripción del impacto de la polaridad predominante (PP), la polaridad de inicio (PI) y el inicio precoz del trastorno (IPT) en el pronóstico del TB. La bibliografía señala que estas características se asocian a numerosas variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas, si bien su uso se ha limitado debido a la importante variabilidad metodológica que existe entre los diferentes trabajos que las han analizado.

### **1.2 Epidemiología del TB**

#### **1.2.a) Prevalencia**

A nivel mundial, la prevalencia-vida de todo el espectro bipolar se sitúa en el 2.4%, con un 0.6% para el TBI y un 0.4% para el TBII (Merikangas et al., 2011). Se observan cifras más

elevadas en países desarrollados que en no desarrollados y una frecuencia inferior en población negra que en caucásicos (Tsuchiya et al., 2003), lo que puede deberse a auténticas diferencias entre países o a cuestiones metodológicas a la hora de aplicar los criterios diagnósticos. No obstante, una reciente revisión sistemática (Clemente et al., 2015) que incorpora datos sobre 25 países distintos, ha señalado una prevalencia del 1.06% (0.81-1.31%) para el TBI y del 1.57% (1.15-1.99%) para el TBII, cifras que son muy similares a las de un trabajo sobre población alemana e italiana (Fajutrao et al., 2009) y a las de otro estudio con muestras procedentes del continente africano (Esan y Esan, 2016).

### **1.2.b) Sexo**

Tanto el TBI como los síntomas maníacos parecen ser más habituales en el hombre mientras que la depresión y el TBII se observan más en el sexo femenino (Merikangas et al., 2011). Sin embargo, se debe señalar que otros autores no han encontrado diferencias en función del sexo (Tsuchiya et al., 2003).

### **1.2.c) Edad**

La incidencia del TB es bimodal, es decir, presenta un primer pico entre los 15-24 años y un segundo pico en torno a los 50 años (Merikangas et al., 2011 y Kroon et al., 2013). En ocasiones puede existir una importante demora entre el inicio de los síntomas y el momento en el que el paciente o la familia solicita atención médica, lo que aumenta el retraso diagnóstico (Joyce et al., 2016).

### **1.2.d) Variables sociodemográficas**

Algunos trabajos han encontrado una mayor prevalencia de TB en áreas geográficas con un desarrollo económico elevado (Tsuchiya et al., 2003), mientras que otros autores lo han relacionado con un menor desarrollo socioeconómico (Bebbington y Ramana, 1995). El TB también se ha asociado a determinadas características del paciente, como una mayor capacidad creativa, artística y de liderazgo (Johnson et al., 2012). Por su parte, residir en núcleos urbanos grandes aumenta la probabilidad de presentar síntomas psicóticos en el TB y en otros trastornos, como la esquizofrenia (Kaymaz et al., 2006).

## **1.3 Genética y epigenética**

El TB es el que presenta una mayor carga genética entre todos los trastornos mentales, como señala la elevada concordancia observada entre gemelos monocigóticos (40-70%) y el hecho de que los familiares de primer grado tienen un riesgo 7 veces mayor que la población general de presentar un TB (Craddock y Jones, 1999). Sin embargo, todavía no se han identificado genes específicos del TB y los familiares de pacientes TB también tienen un riesgo

mayor de otros trastornos mentales como el trastorno depresivo mayor, esquizofrenia y trastornos del espectro autista (Craddock y Jones, 1999 y Sullivan et al., 2012).

La herencia del TB no obedece al modelo mendeliano sino al polimorfismo de los nucleótidos, es decir, se han identificado variantes génicas presentes en la población general que aumentan la probabilidad de desarrollar el trastorno sólo si se hereda un conjunto o paquete de estas variaciones (Craddock y Sklar, 2013). Entre ellos destaca el gen que codifica al Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Fernandes et al., 2015), a la catecol-o-metil-transferasa (Craddock y Sklar, 2009), a los transportadores de las monoaminas (Craddock y Sklar, 2009), a los canales del calcio (Craddock et al., 2010) y, finalmente, al receptor del neurotransmisor GABA (Craddock et al., 2010). Actualmente se estudia la importancia de todos estos genes sobre la patogenia del TB y su utilidad como marcadores de actividad de la enfermedad.

También se analiza el papel de la epigenética, es decir, cómo los factores ambientales modifican la expresión del ADN sin llegar a cambiar su secuencia. La metilación de bases es el mecanismo epigenético más frecuente, se ha observado que está aumentada en pacientes con antecedentes de acontecimientos vitales estresantes y, además, se relaciona con la respuesta a determinados tratamientos (Bücker et al., 2015). Los abusos psicológicos en los primeros años de vida (Misiak et al., 2017) y el consumo de cannabis (De Pradier et al., 2010) son otros factores epigenéticos asociados a la etiopatogenia del TB.

## **1.4 Factores de riesgo ambiental**

### **1.4.a) Prenatales y perinatales**

El parto prematuro antes de la semana 32 de gestación (Marangoni et al., 2016) y la presencia de anticuerpos de *Toxoplasma gondii* en la madre (Sutterland et al., 2015 y de Barros et al., 2017) son dos de los factores que se han relacionado con una mayor probabilidad de TB en la descendencia. En el caso de *T. gondii*, se produce una reacción inflamatoria localizada a nivel cerebral que aumenta la liberación de dopamina (Prandovszky et al., 2011) y de citoquinas proinflamatorias (Hamdani et al., 2015), involucradas en la patogenia del TB.

### **1.4.b) Postnatales**

El periparto, definido como las cuatro semanas inmediatamente anteriores y posteriores al momento del parto, y la muerte de un progenitor a edad temprana son dos de los factores más estudiados como desencadenantes de las sucesivas recaídas en el TB (Tsuchiya et al., 2003).

El hecho de haber sufrido algún tipo de abuso en la infancia también aumenta la probabilidad de ser diagnosticado de TB al llegar a la etapa adulta (Garno et al., 2005). Además,

los abusos condicionan una peor evolución de la enfermedad en forma de más intentos de suicidio, mayor inestabilidad emocional y descompensaciones más frecuentes (Agnew-Blais y Danese, 2016 y Marwaha et al., 2016). Se ha comprobado que los pacientes que han sufrido abusos presentan con mayor frecuencia alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Schreuder et al., 2016), mayor liberación de citoquinas (Bücker et al., 2015) y una disminución de volumen a nivel del circuito límbico (Van Dam et al., 2014).

Finalmente, aunque el consumo de sustancias también se ha asociado a mayor riesgo de TB, la bibliografía no permite establecer relaciones de causalidad (Strakowski y DelBello, 2000). El cannabis aumenta la probabilidad de presentar sintomatología maníaca (Gibbs et al., 2015) y el consumo de opiáceos se ha relacionado con el TB en dos estudios prospectivos (Schepis y Hakes, 2011 y 2013). El efecto perjudicial de los tóxicos aumenta cuando el primer consumo tiene lugar antes de los 15 años de edad (Kenneson et al., 2013).

## **1.5 Neurobiología del TB**

En el TB se altera la neuromodulación y el neurotrofismo del SN debido a un aumento del estrés oxidativo, de la disfunción mitocondrial y de las alteraciones del ciclo circadiano (Berk et al., 2010). Estas alteraciones se observan sobre todo en pacientes con mal control clínico y recaídas frecuentes, por lo que en la actualidad se analiza su importancia como marcadores pronósticos de la enfermedad (Berk et al., 2010).

### **1.5.a) Factores neurotróficos**

Dentro de los factores neurotróficos, destaca el papel del BDNF cuya concentración está reducida en pacientes TB (de Oliveira et al., 2009 y Kapczinski 2009) y se ve modificada por el uso de antidepresivos y eutimizantes (Frey et al., 2006); y las neurotrofinas 3 y 4, que aumentan durante las descompensaciones maníacas (Barbosa et al., 2014) y disminuyen durante las fases depresivas (Loch et al., 2015).

### **1.5.b) Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo**

Se han encontrado niveles altos de lactato y de radicales de oxígeno en las muestras clínicas de pacientes bipolares, lo que sugiere la existencia de un balance energético deficiente a nivel celular provocado posiblemente por una disfunción mitocondrial. Dicha disfunción se asociaría a una mayor dificultad para el mantenimiento de estructuras celulares importantes y a un aumento de los fenómenos de apoptosis celular (Scaini et al., 2017 y 2019). En comparación a controles sanos, los niveles de ácido úrico aparecen elevados durante las fases maníacas y eutímicas pero no en las depresivas (Jiménez-Fernández et al., 2021).



### **1.5.c) Desequilibrio inmune-inflamatorio y vía de la kyneurina**

Algunos trabajos han relacionado el aumento de citoquinas con una mayor discapacidad cognitiva y con la atrofia de determinadas estructurales cerebrales (Bauer et al., 2014 y Magioncalda et al., 2018), si bien la teoría inflamatoria del TB todavía debe ser aclarada de acuerdo a las conclusiones de una reciente revisión sistemática (Giridharan et al., 2020).

También se analiza el papel de la kyneurina, un metabolito del triptófano que influye en la neurodegeneración que experimentan algunos pacientes (Olsson et al., 2012, Fries et al., 2019 y van de Aemele et al., 2020) y que se posiciona como un posible biomarcador de la enfermedad (Olsson et al., 2012).

### **1.5.d) Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal**

Los pacientes TB presentan una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal ya que experimentan una respuesta excesiva a la administración de dexametasona y presentan unos niveles basales más elevados de cortisol y ACTH (Daban et al., 2005 y Belvederi Murri et al., 2016). Además de influir sobre el deterioro cognitivo y la reducción de volumen del hipocampo (Lee et al., 2018), estos cambios se han propuesto como marcadores de riesgo de la enfermedad ya que también se pueden observar en familiares de primer grado (Holsboer et al., 1995).

Existe una importante relación entre las descompensaciones y la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Por un lado, la actividad aumenta durante los episodios maníacos y depresivos melancólicos (Lamers et al., 2013 y Belvederi Murri et al., 2016), mientras que disminuye en las depresiones atípicas (Lamers et al., 2013). Las recaídas también aumentan su sensibilidad, de modo que el umbral de los pacientes crónicos es mucho más bajo, por lo que se vuelven muy susceptibles al estrés (Fries et al., 2014).

### **1.5.e) Anormalidades del Ciclo circadiano**

El cronotipo vespertino, caracterizado por un mayor rendimiento intelectual durante las primeras horas de la noche, se ha observado con mayor frecuencia en los pacientes un debut precoz de la enfermedad y en los cicladores rápidos (Ahn et al., 2008 y Chung et al., 2012). Durante los episodios maníacos también se han detectado picos de secreción diurna de melatonina (Nováková et al., 2015) y en las fases depresivas tiene lugar un patrón de secreción diferente al de los controles sanos (Dallasperia y Benedetti, 2009).

## **1.6 Hallazgos de neuroimagen en el TB**

Los pacientes con TB muestran hallazgos inespecíficos en las pruebas de neuroimagen en forma de dilataciones del tercer ventrículo, señales hiperintensas periventriculares y disminución del volumen cerebelar (Soares y Mann, 1997). También se observan alteraciones más específicas, como la disminución de volumen del córtex izquierdo en los pacientes con

síntomas psicóticos y en los tratados con litio (Hibar et al., 2018) o la menor densidad de conexiones a nivel del fascículo frontotemporal en pacientes con TBI en comparación al TBII y controles sanos (Foley et al., 2018). Por otro lado, la neuroimagen funcional revela alteraciones similares a las de la esquizofrenia, aunque de menor intensidad, en el córtex prefrontal dorsolateral y parietal superior (Smucny et al., 2018).

En la actualidad, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de imagen no superan a las del diagnóstico clínico, de modo que continúan siendo un elemento de apoyo en el diagnóstico del TB que no sustituye a la anamnesis y exploración (Fung et al., 2015).

## **1.7 Comorbilidad**

La comorbilidad en el TB está presente hasta en el 90% de los pacientes, una de las tasas más altas entre los trastornos mentales. La asociación con otra patología, ya sea médica o psiquiátrica, empeora el pronóstico en forma de una peor respuesta al tratamiento y porque aumenta la probabilidad de conducta suicida (Merikangas et al., 2007).

### **1.7.a) Médica**

Patologías de origen inflamatorio como el colon irritable (Tseng et al., 2016), la obesidad (Zhao et al., 2016) y la esclerosis múltiple (Carta et al., 2014) tienen una mayor incidencia en los pacientes con TB. Se propone la existencia de una vulnerabilidad genética común y que el uso de ciertos tratamientos, como los corticoides, juegan un papel importante en esta comorbilidad (Liang y Chikritzhs, 2013).

### **1.7.b) Psiquiátrica**

Los trastornos de ansiedad son la comorbilidad psiquiátrica más frecuente en el TB ya que está presente en el 70-90% de los pacientes (Nabavi et al., 2015). El TB también se asocia a otros trastornos con un elevado componente de impulsividad como son el TDAH (50% de los pacientes), el consumo de sustancias (50%), los trastornos de la personalidad (20-40%) y el trastorno por atracones (10-20%) (McIntyre y Correll, 2014 y Álvarez-Ruiz y Gutiérrez-Rojas, 2015).

## **1.8 Pronóstico**

Los pacientes con TB presentan una alta discapacidad, su calidad de vida se ve afectada por la evolución del trastorno y padecer dicha enfermedad conlleva un importante impacto económico, tanto por costes directos como indirectos (Cloutier et al., 2018). Además, se estima que estos pacientes viven entre 10-20 años menos que la población general y que la enfermedad cardiovascular actúa como la principal causa de esta mortalidad prematura (Kessing et al., 2015b). Por otro lado, el riesgo de suicidio es 20-30 veces más alto que en población general, con unas tasas de intentos entre el 30-50% y un porcentaje de éxito que alcanza al 20% de los

pacientes, las cifras más altas dentro de los trastornos mentales (Dong et al., 2019). El riesgo es si cabe mayor en el TBII y en los pacientes con predominio de síntomas depresivos y mixtos (Plans et al., 2019).

### **1.8.a) Discapacidad cognitiva derivada del TB**

Se han descrito unas tasas de deterioro cognitivo de entre el 10% y el 40% de los pacientes (Miskowiak et al., 2017). Clásicamente, los factores que se han relacionado con este deterioro son las recaídas y la comorbilidad (Burdick et al., 2019) aunque actualmente se analiza la influencia de la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular (Bora et al., 2019).

No obstante, basándose en las diferencias en los resultados entre los trabajos transversales y longitudinales, una revisión sistemática propone que el deterioro cognitivo podría ser en realidad una característica primaria de los pacientes de mal pronóstico y no una consecuencia derivada del mal control clínico (Van Rheenen et al., 2020). En estos pacientes existe un estado inflamatorio crónico de bajo grado que altera la neuromodulación del SNC y que a nivel clínico daría lugar al deterioro cognitivo (Van Rheenen et al., 2020).

### **1.8.b) Calidad de vida**

El TB se sitúa a nivel mundial entre las 20 primeras causas de discapacidad y entre los 5 trastornos mentales con mayor impacto sobre la calidad de vida (Ferrari et al., 2016). La sintomatología depresiva es uno de los factores que más altera el pronóstico (Gutiérrez-Rojas et al., 2008 y 2011), mientras que la duración de la eutimia se ha relacionado con un mayor nivel de satisfacción en los pacientes (Pascual-Sánchez et al., 2020). En la **Tabla 1** se enumeran los factores más implicados en la calidad de vida en el TB.

**Tabla 1. Factores asociados a la calidad de vida en el trastorno bipolar (adaptada de Pascual-Sánchez et al., 2020)**

#### **Factores de mal pronóstico**

- Número de descompensaciones previas y polaridad depresiva
- Deterioro cognitivo y pacientes añosos
- Infecciones virales
- Diabetes mellitus
- Alteración de los ciclos circadianos
- Comorbilidad psiquiátrica

#### **Factores de buen pronóstico**

- Religiosidad
- Psicoeducación y adherencia a los tratamientos

## 1.9 Tratamiento

### 1.9.a) Objetivos generales

Las guías clínicas disponibles en la actualidad se centran en el control de los síntomas, mejorar la funcionalidad y la calidad de vida, así como abordar el deterioro cognitivo y la comorbilidad con otros trastornos (Grunze et al., 2018 y Yatham et al., 2018). No obstante, la práctica habitual señala que después de un episodio maníaco hasta el 60% de los pacientes sufre una nueva recaída en los dos primeros años (Kessing et al., 2018), que las preferencias terapéuticas de los pacientes no siempre se tienen en cuenta (Ostacher et al., 2016) y que la polifarmacia es habitual en el tratamiento del TB (Kessing et al., 2016). En cambio, la sintomatología con presentación típica, el haber experimentado pocas recaídas y una correcta adherencia al tratamiento se asocian a un buen pronóstico de la enfermedad (Kessing et al., 2013).

Entre los objetivos futuros se debe trabajar por la participación activa del paciente y su familia mediante el fomento de la psicoeducación y las nuevas tecnologías (Soo et al., 2018 y Faurholt-Jepsen et al., 2019). La atención a la salud física es otro de los aspectos más importantes, dada la elevada comorbilidad y los riesgos derivados del tratamiento farmacológico crónico (Vancampfort et al., 2017 y Li et al., 2017). Por último, aquellos pacientes con una adherencia irregular al tratamiento presentan episodios depresivos más frecuentes, síntomas maníacos más graves y un elevado consumo de tabaco, por lo que la adherencia terapéutica es otro elemento clave en la psicoeducación del TB (Gutiérrez-Rojas et al., 2010 y 2020).

### 1.9.b) Manía aguda

El tratamiento de un episodio maníaco es eminentemente farmacológico y se basa en el uso de los antipsicóticos atípicos y los eutimizantes. Aunque el objetivo principal es controlar la descompensación, también se debe tener en cuenta el efecto a largo plazo ya que la mayoría de pacientes utilizan durante la fase de mantenimiento el mismo tratamiento que fue efectivo para el control del episodio agudo (Yildiz et al., 2015 y Hui et al., 2019).

#### Estabilizadores del humor

##### - Litio:

Es el *gold estándar* del tratamiento de mantenimiento y el principal agente antimaníaco. Posee eficacia antidepresiva y, además, es el único tratamiento con efecto antisuicidio (Chen et al., 2019) y algunas publicaciones han sugerido que tienen un efecto protector frente al deterioro cognitivo (Kessing et al., 2010 y Hampel et al., 2019). Los factores que predicen una respuesta positiva al litio son la existencia de un índice de masa corporal (IMC) adecuado, los antecedentes familiares de TB, el inicio más tardío de la sintomatología y la ausencia de

síntomas mixtos, psicóticos y ciclación rápida (Hui et al., 2019). Por el contrario, el uso de litio puede ocasionar un temblor excesivo en el paciente, ganancia de peso y alteraciones cutáneas; y puede estar contraindicado en la insuficiencia renal y en diversas enfermedades del tiroides (Kessing et al., 2015a). También presenta numerosas interacciones y se asocia a efectos teratogénicos en forma de malformaciones cardíacas. La incidencia de todos esos efectos adversos puede verse disminuida si la litemia se mantiene estable entre 0.6-0.8 mmol/L (Kessing et al., 2015a).

- Ácido valproico:

Es un fármaco antiepiléptico con efecto antimaniaco, antidepresivo y que también se utiliza como eutimizante (Patel et al., 2018). Presenta importantes efectos secundarios como hepatotoxicidad, aumento de peso o temblor y el riesgo teratogénico derivado de su uso se eleva al 11% en mujeres expuestas (Patel et al., 2018). Destacan los defectos del tubo neural, entre ellos la espina bífida, que no se beneficia del uso profiláctico del ácido fólico por lo que su uso está contraindicado en mujeres en edad fértil (Patel et al., 2018).

- Carbamazepina:

Se trata de otro antiepiléptico que es especialmente efectivo sobre la manía. Sin embargo, su uso está limitado por el riesgo de discrasias sanguíneas y por las numerosas interacciones que presenta con otros tratamientos ya que es un potente inductor del citocromo P450 3A4 (Grunze et al., 2021). Además, los pacientes portadores del alelo HLAB\*1502 presentan un riesgo muy elevado de desarrollar una alteración cutánea grave conocida como el síndrome de Steven-Johnson (Chouchi et al., 2018). Al igual que ocurre con el litio y el ácido valproico, los niveles sanguíneos de la carbamazepina se deben monitorizar estrechamente.

**Terapia electroconvulsiva (TEC) y técnicas de neuroestimulación:**

A pesar de ser técnicas eficaces, actualmente la TEC está infrutilizada y se reserva para aquellos casos de resistencia a los tratamientos farmacológicos (Perugi et al., 2020).

**Antipsicóticos atípicos:**

- Quetiapina, olanzapina y asenapina:

Se caracterizan por su baja incidencia de síntomas extrapiramidales y de hiperprolactinemia pero tienen un perfil sedante y aumentan el riesgo de dislipemia y de resistencia periférica a la insulina. El efecto antimaniaco obedece al antagonismo sobre receptores D2 y 5HT2A, mientras que la sedación y el aumento de peso se relacionan con el antagonismo 5HT2C y H1 (Stahl, 2014). La quetiapina es un fármaco muy versátil, pues en

función de la dosis empleada y del tipo de formulación, de liberación inmediata o prolongada, aporta distintos usos en el tratamiento del TB. Por ejemplo, a dosis entre 150-300 mg/d ha demostrado eficacia antidepressiva al bloquear el transportador de NA y los receptores 5HT<sub>2C</sub>, lo que contribuye al aumento de dopamina y de NA en la sinapsis (Stahl, 2014). En cambio, si se utilizan dosis cercanas a los 800 mg/d se produce un bloqueo de receptores más generalizado que supone un efecto antimaníaco potente. Por su parte, el uso de asenapina presenta ciertas particularidades como su administración sublingual que permite obtener rápidamente niveles plasmáticos adecuados y aunque es un antimaníaco con eficacia demostrada sobre síntomas mixtos, su capacidad de bloqueo de los receptores 5HT<sub>2C</sub> sugiere una utilidad como agente antidepressivo (Stahl, 2014).

- Risperidona, ziprasidona y paliperidona:

Aunque se trata de un antipsicótico atípico, risperidona produce efectos extrapiramidales con una incidencia similar a la de los antipsicóticos clásicos como el haloperidol, debido principalmente a su potente bloqueo D<sub>2</sub> (Stahl, 2014). Paliperidona es su metabolito activo (9-hidroxi-risperidona), tiene una presentación de liberación prolongada que se asocia a menos efectos secundarios y no tiene metabolismo hepático, de modo que apenas produce interacciones farmacológicas (Stahl, 2014). Debido a que bloquean los receptores dopaminérgicos en la vía nigroestriatal, ambos fármacos suelen producir elevaciones de la prolactina. Ziprasidona es un fármaco interesante debido a su bajo impacto en el peso y en la lipidemia, su potencial efecto antidepressivo y escasas interacciones farmacológicas, que sin embargo ha caído en desuso porque se asocia a alargamiento del segmento QT y a que es necesario administrarlo con una comida de al menos 500 calorías para asegurar una adecuada biodisponibilidad (Stahl, 2014).

- Aripiprazol y cariprazina:

Aripiprazol es un agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> lo que en la práctica se traduce en un potente efecto antipsicótico a altas dosis, con un bajo perfil de secundarismos en forma de aumento de peso o alteración de las cifras de prolactina. A dosis bajas y debido posiblemente a su agonismo parcial 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>7</sub> tiene efectos antidepressivos, por lo que es frecuente su uso en depresión unipolar y bipolar resistente a los tratamientos habituales (Stahl, 2014). Cariprazina es también un agonista parcial, aunque con una afinidad más potente sobre los receptores D<sub>2</sub> que aripiprazol y tiene como característica diferencial su afinidad por receptores D<sub>3</sub> que parecen estar relacionados con la cognición y el sistema de recompensa. Entre los efectos secundarios, destaca el riesgo elevado de acatisia en el corto plazo (Stahl, 2014).

### **1.9.c) Depresión aguda**

Un elevado porcentaje de pacientes TB cumple criterios de depresión resistente, por lo que el tratamiento de la depresión bipolar es uno de los mayores retos en la actualidad (Hidalgo-Mazzei et al., 2019).

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de cariprazina, lurasidona, quetiapina y la combinación de olanzapina y fluoxetina para la depresión bipolar (McIntyre et al., 2020). Cariprazina y lurasidona son dos antipsicóticos atípicos con un bajo impacto metabólico y quetiapina funciona también como estabilizador del humor. Por su parte, la combinación fluoxetina + olanzapina presenta más riesgo de sedación y aumento de peso (McIntyre et al., 2020). A pesar de que la mayoría de guías recomiendan el uso del litio en la depresión bipolar, este efecto positivo no está tan bien documentado como sus propiedades antimaniacas (Manchia et al., 2019) y actualmente existe una importante controversia en cuanto al uso de antidepresivos debido a que el riesgo de viraje asciende al 30% según algunos trabajos (Fornaro et al., 2018). Este riesgo de viraje aumenta si el episodio depresivo tiene características mixtas o si el paciente es un ciclador rápido (Pacchiarotti et al., 2013), mientras que disminuye si los antidepresivos se combinan con eutimizantes o antipsicóticos atípicos (Sidor y Macqueen, 2011). No obstante, algunos trabajos han señalado que la monoterapia en el TBII de los Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), venlafaxina y bupropión no produce un aumento significativo de viraje (Sidor y Macqueen, 2011 y Altshuler et al., 2017).

En cuanto a la TEC, presenta tasas de respuesta y remisión similares a las de la depresión unipolar y suele necesitar un menor número de sesiones (Bahji et al., 2019). La evidencia disponible sobre la eficacia de la estimulación magnética transcraneal es menor que para la TEC, aunque su mejor aceptación por parte de los pacientes y su menor impacto cognitivo hacen recomendable profundizar en su estudio (Myczkowski et al., 2018).

### **1.9.d) Mantenimiento**

En la fase de mantenimiento es clave establecer un plan consensuado con el paciente mediante la definición de los objetivos principales y la utilización de aquellas opciones terapéuticas con un perfil favorable de seguridad (McIntyre et al., 2020). Por su parte, la psicoeducación debe ayudar a detectar los pródromos de una descompensación, favorecer la adherencia terapéutica, valorar la existencia de trastornos concomitantes y atender a la salud física del paciente (Colom et al., 2006a, Smith y Simpson, 2010 y Salcedo et al., 2016). Desde el punto de vista del tratamiento farmacológico, el litio es una herramienta fundamental (Miura et al., 2014) y la lamotrigina destaca cuando predominan las descompensaciones depresivas, tanto en el tratamiento agudo como en el de mantenimiento (Stahl, 2014). Este antiepiléptico se debe titular lentamente para disminuir el riesgo de alteraciones cutáneas, aunque en líneas

generales presenta un buen perfil de tolerabilidad a largo plazo y presenta pocas interacciones con el litio (Stahl, 2014).

Una práctica habitual consiste en asociar al eutimizante dosis bajas de un antipsicótico atípico ya que esto parece disminuir las recaídas y porque, en general, estos fármacos se toleran mejor que los eutimizantes clásicos (Yatham et al., 2018). Sin embargo, la evidencia sobre el uso de los antipsicóticos en monoterapia es escasa, sólo está disponible para algunas opciones (aripiprazol, lurasidona, quetiapina, olanzapina y risperidona) y se limita casi exclusivamente a la prevención de recaídas maníacas, de modo que en la actualidad no se recomienda su uso como terapia aislada en el TB (Escudero et al., 2020). Las formulaciones de liberación prolongada (Inyectables de larga duración, ILD) son opciones a tener en cuenta en pacientes con baja adherencia terapéutica (Lähteenvuo et al., 2018) pero se recomienda vigilar regularmente el impacto sobre la salud física mediante la exploración física y pruebas complementarias (McIntyre et al., 2020).

La **Tabla 2** resume los tratamientos aprobados por la FDA para las distintas etapas del TB.



**Tabla 2. Tratamientos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) en las distintas fases del trastorno bipolar (adaptada de McIntyre et al., 2020)**

<b>MANÍA AGUDA</b>	
<b>Eutimizantes</b> Litio Ácido valproico Carbamazepina	<b>Antipsicóticos</b> Aripiprazol Asenapina Cariprazina Haloperidol Olanzapina Quetiapina Risperidona Ziprasidona Paliperidona*
Cualquier combinación de litio o valproico + aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina o risperidona	
<b>DEPRESIÓN AGUDA BIPOLAR</b>	
<b>Aprobados por la FDA</b> Cariprazina Lurasidona Quetiapina Fluoxetina + Olanzapina	<b>No aprobados por la FDA</b> Lumateperona Litio Lamotrigina Antidepresivos TEC Estimulación magnética transcraneal
<b>MANTENIMIENTO</b>	
Litio Aripiprazol (oral o ILD) Risperidona (ILD) Asenapina Lamotrigina Quetiapina (no en monoterapia) Olanzapina Paliperidona*	

Paliperidona\*: No aprobada por la FDA  
 ILD: Inyectable larga duración

## 1.10 Características diagnósticas

### 1.10.a) Trastorno bipolar tipo I

El criterio fundamental para diagnosticar el TBI según la DSM-5 (APA, 2014) es que haya habido al menos un episodio maníaco y, aunque no es indispensable, sí es frecuente que se asocie con episodios hipomaníacos y depresivos. Durante el episodio maníaco existe un estado de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable que se prolonga al menos una semana o que requiere un ingreso hospitalario (**Categoría A**). Además, debe haber al menos tres síntomas (o cuatro si el humor es irritable) de los síntomas de la **Categoría B**: Aumento exagerado de la autoestima, disminución de la necesidad de dormir, locuacidad, taquipsiquia, distraibilidad, hiperactividad y participar de forma impulsiva en actividades que acarrear consecuencias negativas, como juego, gastos o actividades sexuales. Además, ese estado supone un importante deterioro de la funcionalidad del paciente y un cambio significativo respecto a su estado habitual. Tampoco debe ser secundario a los efectos de un medicamento o una droga (APA, 2014).

El debut del trastorno ocurre con más frecuencia al final de la primera década de la vida o comienzos de la segunda, pero puede darse a cualquier edad. En niños, es frecuente la presentación en forma de irritabilidad y cuando el primer episodio es posterior a los 60 años de edad es altamente recomendable realizar el diagnóstico diferencial con enfermedades orgánicas (APA, 2014).

### 1.10.b) Trastorno bipolar tipo II

En este caso es preciso que haya habido al menos un episodio hipomaníaco junto a un episodio de depresión mayor. Las características de un episodio maníaco e hipomaníaco son similares salvo que en la hipomanía el criterio temporal pasa a ser de 4 días y la funcionalidad no se ve tan alterada ni requiere ingreso hospitalario. Por su parte, el episodio de depresión mayor se caracteriza por un estado de ánimo deprimido que se acompaña de un descenso marcado de la hedonía o capacidad para experimentar placer, un aumento o descenso importante del peso/apetito, insomnio o hipersomnia, agitación/retraso psicomotor, cansancio fácil, dificultades cognitivas y riesgo autolítico en forma de pensamientos recurrentes sobre la muerte, planificación tanática o de un intento de suicidio (APA, 2014).

El TBII debuta antes que la depresión unipolar y es posterior al inicio del TBI. Debido a que los episodios depresivos son más largos y a una mayor frecuencia de síntomas residuales, el TBII provoca un deterioro de la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes. Además, los intentos de suicidio muestran una mayor letalidad y las fases de eutimia se reducen a medida que avanza la enfermedad. Por último, el TBII es más frecuente en la mujer, se asocia con los

síntomas mixtos y la ciclación rápida y hasta un 15% de pacientes sufre un episodio maníaco en algún momento de la evolución por lo que pasan a ser diagnosticados de TBI (APA, 2014).

#### **1.10.c) Trastorno ciclotímico**

Se define como la presencia durante al menos dos años (un año en niños) de fases de aumento de la autoestima y otras depresivas, que no llegan a cumplir los criterios de un episodio (hipo)maníaco ni de depresión mayor. La prevalencia-vida de este trastorno es del 0.4-1%, se inicia al final de la adolescencia o al inicio de la etapa adulta y supone un riesgo del 15-50% de desarrollar posteriormente un TBI o un TBII. Para diagnosticar un trastorno ciclotímico debe existir además un deterioro del rendimiento familiar, social o laboral y, especialmente al inicio, los períodos libres de síntomas no deben superar los dos meses. Se ha descrito una elevada comorbilidad con el abuso de sustancias y los trastornos del sueño (APA, 2014).

#### **1.10.d) Inducido por sustancias y medicamentos**

En este caso existe el consumo de una sustancia capaz de producir síntomas afectivos graves durante la intoxicación o en la abstinencia. En esta variante es frecuente la sintomatología mixta y la observación clínica junto a las pruebas de laboratorio son fundamentales para el diagnóstico. Igual que en el resto de diagnósticos del capítulo, el trastorno debe codificarse en leve, moderado y grave, distinguir qué tipo de sustancia es la causante y determinar si el cuadro afectivo se debe a un consumo aislado de la sustancia o a un trastorno concomitante por consumo. En cualquier caso, si se considera que el episodio afectivo es secundario al consumo, no debe añadirse el diagnóstico de TB sino utilizar esta categoría diagnóstica (APA, 2014).

En cuanto a los síntomas derivados del uso de antidepresivos y de la TEC, se debe distinguir la inquietud aislada y breve que puede aparecer al inicio de estas terapias de los cuadros afectivos completos derivados de su uso, que se prolongan más del tiempo esperado y que sugiere una alta probabilidad de TB subyacente (APA, 2014).

#### **1.10.e) Trastorno bipolar debido a otra afección médica**

La lista de enfermedades orgánicas asociadas al TB es muy extensa, pero destacan la enfermedad de Cushing, la esclerosis múltiple, los ictus y los traumatismos encefálicos. Desde el punto de vista clínico, el TB orgánico debuta en el primer mes tras el inicio de la enfermedad primaria y se recomienda que el diagnóstico vaya acompañado de pruebas complementarias (APA, 2014). También hay que diferenciar estos cuadros de los síndromes confusionales cuya presentación subaguda puede asemejarse a un episodio maníaco.

### **1.10.f) Otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado**

Estos cuadros no cumplen ninguno de los criterios descritos previamente, pero se asocian a un malestar clínico significativo. La DSM-5 define cuatro posibilidades (APA, 2014):

- Episodios hipomaníacos de corta duración (2-3 días) y episodios de depresión mayor: El paciente ha presentado a lo largo de su vida al menos un episodio de depresión mayor y dos o más episodios hipomaníacos de corta duración.

- Episodios hipomaníacos con síntomas insuficientes y episodios de depresión mayor: Similar al anterior, si bien en esta ocasión los episodios hipomaníacos no cumplen todos los criterios diagnósticos y sí el criterio temporal de 4 días.

- Episodio hipomaníaco sin episodio previo de depresión mayor: No se ha producido un episodio con todos los criterios de un trastorno depresivo mayor ni antes ni después de los episodios de hipomanía. Este cuadro puede aparecer en individuos diagnosticados de distimia, en cuyo caso se pueden mantener ambos diagnósticos de manera concurrente.

- Ciclotimia de duración inferior a 24 meses: Numerosos episodios afectivos que no cumplen los criterios de un episodio maníaco/hipomaníaco ni de un trastorno depresivo mayor en un período inferior a 24 meses. Los días con síntomas son más frecuentes que los períodos libres de síntomas y existe un malestar clínico significativo.

### **1.10.g) Trastorno bipolar y trastorno relacionado no especificado**

Esta categoría diagnóstica queda reservada para aquellas presentaciones que no cumplen los criterios de ninguna de las categorías anteriores, pero también para aquellas intervenciones en las que no se dispone de suficiente información para establecer un diagnóstico específico, como por ejemplo una valoración en el servicio de urgencias.

## **1.11 Especificadores diagnósticos actualmente aceptados**

La DSM-5 recomienda que todos los diagnósticos anteriores se complementen mediante el uso de los especificadores diagnósticos (ED) que se definen como un conjunto de características presentes en el paciente y que contribuyen a un abordaje más individualizado de la patología (APA, 2014). En el TB hay aceptados 9 ED, de los cuales 6 se refieren a la descompensación actual y el resto a la evolución del trastorno en su conjunto (APA, 2014). Su presencia, en general, implica un peor pronóstico.

**1.11.a) Referidos al episodio actual:****Con ansiedad:**

Además de las características diagnósticas de un episodio (hipo)maníaco o depresivo, la descompensación actual asocia tensión muscular, inquietud, dificultades en la concentración, anticipación aprensiva hacia el futuro y miedo a perder el control. Este tipo de recaídas tienen mayor riesgo suicida y su respuesta al tratamiento suele ser peor (APA, 2014).

**Con síntomas mixtos:**

La manía mixta asocia disforia o síntomas depresivos como anhedonia, retraso psicomotor, anergia, culpabilidad exagerada o ideas de muerte mientras que en la depresión mixta se observan síntomas de expansividad, grandiosidad, locuacidad o presión del habla, taquipsiquia, exceso de energía, disminución de las necesidades de sueño, gastos excesivos o desinhibición sexual. Los pacientes diagnosticados inicialmente de depresión unipolar que experimentan un episodio mixto presentan una elevada probabilidad de padecer en realidad un TB (APA, 2014).

**Con síntomas melancólicos:**

Este término clásico hace referencia a las depresiones endógenas, caracterizadas especialmente por la anhedonia, empeoramiento matutino, despertar precoz nocturno, agitación/retraso psicomotor, anorexia o pérdida importante de peso, intensa desesperación e ideas de culpa (APA, 2014).

**Características atípicas:**

En la depresión atípica el paciente mantiene la capacidad de reaccionar emocionalmente a los acontecimientos externos, existe hiperfagia y aumento de peso, marcada pesadez de miembros y una sensibilidad excesiva al rechazo interpersonal. El término atípico se utiliza para diferenciarla de la depresión melancólica (APA, 2014).

**Con catatonía:**

La catatonía es una forma de presentación que puede darse en diversos trastornos psiquiátricos y médicos, aunque los datos epidemiológicos sugieren que es más frecuente en los trastornos afectivos (APA, 2014). El elemento esencial es la alteración de la motricidad en forma de inhibición o agitación psicomotriz, aunque también se pueden observar fenómenos como la catalepsia, flexibilidad cérica, el mutismo, manierismos y la ecolalia o ecopraxia. La catatonía es una condición clínica grave con potencial riesgo vital derivado del descenso de la hidratación o de la ingesta de alimentos y que suele requerir medidas terapéuticas específicas como la TEC (APA, 2014).

**Con características psicóticas:**

Los síntomas psicóticos tienen lugar tanto en la depresión como en la manía y excluyen el diagnóstico de hipomanía. Además, pueden ser congruentes o incongruentes con el estado de ánimo en función de si el contenido del síntoma psicótico coincide con el estado de humor del paciente (APA, 2014).

**1.11.b) Referidos a la evolución del trastorno:****Ciclación rápida:**

Se refiere a la presencia de 4 o más descompensaciones en un período de 12 meses. Entre los episodios debe haber remisión completa o que se haya producido un viraje desde una manía a depresión o viceversa (APA, 2014).

**Con inicio en el periparto:**

Entre el 3-6% de las mujeres presentan una depresión mayor durante el embarazo o en los meses posteriores al parto. Es típica la asociación con síntomas ansiosos y psicóticos, más probable en primíparas y que existan antecedentes familiares o personales de trastornos afectivos. La frecuencia de una psicosis afectiva en el periparto se sitúa entre el 1/500 a 1/1000 partos y el riesgo de recurrencia se eleva hasta el 50% (APA, 2014).

**Con patrón estacional:**

Las recaídas suelen relacionarse con determinadas épocas del año, por ejemplo, depresiones en invierno y manías en primavera o verano. Aunque el patrón estacional puede ocurrir en el TBI y en el TBII, parece ser más frecuente en este último, y es habitual en pacientes jóvenes que viven en latitudes geográficas altas (APA, 2014).

El manual diagnóstico de la DSM-5 recomienda añadir al diagnóstico de TB tantos ED como tenga el paciente, además de aclarar si el episodio actual es leve, moderado o grave en función del número de criterios diagnósticos que cumpla. El objetivo de los especificadores es pasar de un diagnóstico general a otro específico basado en las particularidades del paciente para que de este modo las intervenciones vayan dirigidas a los aspectos más relevantes. Además de estos 9 ED, actualmente se analiza la importancia pronóstica de otras características del trastorno como la edad de inicio, la polaridad de inicio y la polaridad predominante.

**1.12 Otras características con impacto sobre el pronóstico****1.12.a) Inicio precoz del trastorno**

Se dispone de una gruesa evidencia que señala la relación entre el Inicio precoz del trastorno (IPT) en el TB y una mala evolución clínica posterior. Por un lado, estos pacientes

experimentan un mayor retraso diagnóstico, es decir, existe una diferencia importante entre la edad de los primeros síntomas y el momento en el que el paciente es diagnosticado correctamente de TB (Goldberg y Ernst, 2002). El retraso diagnóstico aumenta la probabilidad de hospitalizaciones (Goldberg y Ernst, 2002), presentan síntomas depresivos con mayor frecuencia (Post et al., 2010) y, desde el punto de vista social, se asocia a tasas más altas de desempleo, a disfuncionalidad en el medio familiar y a una peor situación económica (Goldberg y Ernst, 2002). Además, los síntomas psicóticos (Yildiz y Sachs, 2003 y Suominen et al., 2007), la ciclación rápida (Azorin et al., 2013), el suicidio (Slama et al., 2004 y Biffin et al., 2009) y la comorbilidad (Carter et al., 2003) también son más frecuentes en los pacientes con IPT.

La única revisión sistemática que ha analizado el papel pronóstico del IPT ha subrayado la importante variabilidad metodológica entre los trabajos que lo han estudiado, especialmente a la hora de establecer un punto de corte que separe el inicio precoz del tardío (Joslyn et al., 2016). Actualmente, la edad de inicio de la enfermedad corresponde con el momento en el que tiene lugar la primera descompensación y mediante técnicas estadísticas se ha podido establecer tres franjas de edad más probables (Bellivier et al., 2001, Tozzi et al., 2011 y Azorin et al., 2013) (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Puntos de corte para el inicio precoz del trastorno (adaptado de Joslyn et al., 2016)**

Edad de inicio	Punto de corte (años)	Desviación estándar
Precoz	18	2
Intermedia	24	6
Tardía	40	10

A partir de esos resultados, los autores establecieron que la edad de 20 años es la más adecuada para diferenciar el IPT del debut tardío (Joslyn et al., 2016). La **Tabla 4** enumera las variables clínicas que se asociaron de manera independiente con el IPT en el metanálisis:

**Tabla 4. Variables asociadas al inicio precoz del trastorno (adaptado de Joslyn et al., 2016)**

<b>Variable</b>	<b>Odd ratio (OR)</b>	<b>Intervalo de confianza (IC 95%)</b>
Abuso de sustancias	2.03	1.51-2.72
Comorbilidad con trastornos de ansiedad	1.64	1.23-2.19
Comorbilidad con trastornos de personalidad	2.38	1.88-3.01
Conducta suicida	1.60	1.20-2.14
Ciclación rápida	2.27	1.49-3.47

Para los autores también fue importante no haber establecido algún tipo de asociación con los síntomas psicóticos, una variable que tradicionalmente ha sido relacionada con el IPT y que pudo deberse a la importante variabilidad metodológica observada (Joslyn et al., 2016). Debido al diseño transversal de la mayoría de artículos incluidos en el metanálisis, tampoco se pudo establecer relaciones de causalidad entre las diferentes variables clínicas y el IPT (Joslyn et al., 2016).

### **1.12.b) Polaridad de inicio**

Numerosos trabajos han señalado que la polaridad de la primera descompensación, denominada Polaridad de inicio (PI), influye en la evolución posterior de la enfermedad. La PI puede ser depresiva (PID), maníaca (PIM) y, recientemente se ha propuesto la existencia de una PI de tipo mixta (PIMx).

La PID está presente en dos de cada tres pacientes (Perugi et al., 2000, Perlis et al., 2005, Daban et al., 2006, Chaudhury et al., 2007, Forty et al., 2009, Etain et al., 2012, Baldessarini et al., 2013, Tundo et al., 2015, Cremaschi et al., 2017 y Wang et al., 2021) y, en ellos, la probabilidad de desarrollar una polaridad depresiva posterior es cuatro veces más alta que los pacientes que debutan mediante un episodio maníaco (Forty et al., 2009). Además de con la polaridad depresiva posterior (Colom et al., 2006b, Daban et al., 2006, Rosa et al., 2008, Forty et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Baldessarini et al., 2012 y Popovic et al., 2014), la PID se asocia al sexo femenino (Angst, 1978, Perlis et al., 2005, Neves et al., 2009, Forty et al., 2009, Baldessarini et al., 2013 y Wang et al., 2021) y el TBII (Tundo et al., 2015 y Cremaschi et al., 2017). También se asocia con la ciclación rápida (Bartalena et al., 1990, Perugi et al., 2000, Daban et al., 2006, Forty et al., 2009, Azorin et al., 2011 y Etain et al., 2012), la comorbilidad ansiosa (Perlis et al., 2005, Colom et al., 2006b, Chaudhury et al., 2007, Azorin et al., 2009, Azorin et al., 2011, Etain et al., 2012 y Baldessarini et al., 2013) y el riesgo de suicidio (Perugi



et al., 2000, Perlis et al., 2005, Daban et al., 2006, Chaudhury et al., 2007, Azorin et al., 2009, Neves et al., 2009, Forty et al., 2009, Azorin et al., 2011, Etain et al., 2012 y Baldessarini et al., 2013); y, aunque tiende a experimentar más recaídas (Perugi et al., 2000, Perlis et al., 2005, Daban et al., 2006, Forty et al., 2009, Etain et al., 2012 y Baldessarini et al., 2013), la PID requiere menos hospitalizaciones y no es habitual que estos pacientes presenten síntomas psicóticos (Tundo et al., 2015 y Cremaschi et al., 2017). Por último, esas recaídas se relacionan habitualmente con eventos estresantes previos (Wang et al., 2021) y el tratamiento supone mayores costes económicos que el de los PIM debido sobre todo al elevado consumo de psicofármacos (Cremaschi et al., 2017).

Por su parte, la PIM se asocia de manera estable con la polaridad maníaca posterior (Forty et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Pallaskorpi et al., 2019) y parece ser más frecuente en varones solteros (Azorin et al., 2011 y Baldessarini et al., 2013). Entre sus características diferenciales se encuentra la elevada comorbilidad con el consumo de alcohol y de sustancias (Daban et al., 2006, Chaudhury et al., 2007, Baldessarini et al., 2013 y Dols et al., 2017) y la presencia de sintomatología psicótica tanto en los familiares (Tundo et al., 2015) como en el propio paciente (Perugi et al., 2000, Daban et al., 2006, Chaudhury et al., 2007 y Neves et al., 2009). Además, suele recaer al polo maníaco y precisar frecuentes hospitalizaciones a lo largo de la enfermedad (Daban et al., 2006, Etain et al., 2012, Baldessarini et al., 2013 y Dols et al., 2017).

Finalmente, se ha observado una evolución similar a la PID en la PIMx en forma de una alta prevalencia de suicidio y de ciclación rápida (Perugi et al., 2000, Daban et al., 2006 y Azorin et al., 2011), elevada comorbilidad ansiosa (González-Pinto et al., 2010 y Baldessarini et al., 2013) y frecuentes recaídas al polo depresivo y mixto (Perugi et al., 2000, González-Pinto et al., 2010, Baldessarini et al., 2010 y Tundo et al., 2015). Sin embargo, se asemeja a la PIM en la elevada asociación con el abuso sustancias (Tundo et al., 2015) y, por último, responde mal a los tratamientos disponibles por lo que la frecuencia de síntomas residuales es mayor que en las otras PI (Perugi et al., 2000 y Azorin et al., 2011). La **Tabla 5** resume todos estos hallazgos.

**Tabla 5. Variables asociadas a la polaridad de inicio**

<b>POLARIDAD DE INICIO DEPRESIVA</b>	<b>POLARIDAD DE INICIO MANÍACA</b>	<b>POLARIDAD DE INICIO MIXTA</b>
Mujer	Hombre	Elevado riesgo suicida
TBII	Solteros	Ciclación rápida
Recaídas frecuentes	Comorbilidad con alcohol y sustancias	Frecuentes recaídas mixtas y depresivas
Ciclación rápida	Antecedentes familiares y personales de síntomas psicóticos	Comorbilidad con ansiedad
Baja incidencia de psicosis y de hospitalizaciones	Ingresos hospitalarios	Sintomatología residual
Comorbilidad con ansiedad	Polaridad maníaca posterior	
Riesgo suicida		
Eventos estresantes previos a las recaídas		
Elevado consumo de psicofármacos		
Polaridad depresiva posterior		

### 1.12.c) Polaridad predominante

Descrita inicialmente por Jules Angst (Angst, 1978), la polaridad predominante (PP) se define como la tendencia a presentar más recaídas maníacas o depresivas a lo largo del trastorno. De acuerdo a este criterio, los pacientes se pueden catalogar como pacientes de polaridad depresiva (PD) cuando presentan una clara preferencia por las descompensaciones depresivas o pacientes de polaridad maníaca (PM), si lo que predomina son las recaídas maníacas. Por último, algunos pacientes no muestran ninguna preferencia en cuanto al signo de las descompensaciones de modo que se clasifican como pacientes de polaridad indeterminada (PI<sub>d</sub>).

Dado que la bibliografía señala que la PP influye en el pronóstico del TB, nuestro grupo de trabajo llevó a cabo una revisión sistemática (García-Jiménez et al., 2019) que posteriormente ha sido actualizada a 15 de octubre de 2021. La metodología se describe con mayor detalle en el artículo original (**Anexo 1**), pero básicamente se utilizaron los dos buscadores principales (*Pubmed* y *Web of Science*) y se siguieron las recomendaciones internacionales de la *Preferred Items for Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al., 2010). Los términos de búsqueda fueron

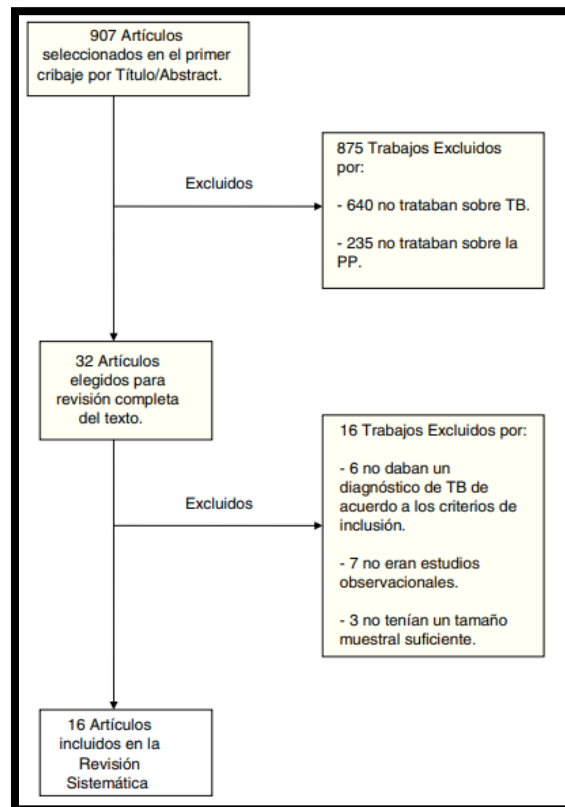
*(«bipolardisorder»[MeSHTerms] OR («bipolar»[AllFields] AND «disorder»[AllFields]) OR «bipolar disorder»[AllFields] OR («bipolar»[AllFields] AND «disorders»[AllFields]) OR «bipolardisorders»[AllFields]) AND «polarity»[AllFields] OR (predominant[AllFields] AND polarity[AllFields])* (García-Jiménez et al., 2019).

Respecto a los criterios de inclusión, se incluyeron artículos sobre cualquier aspecto relacionado con la PP, publicados en inglés o español y que hubieran utilizado los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (OMS, 1992) o DSM para el TB. Se excluyeron los artículos que no cumplían alguno de estos criterios y los que se centraban en trastornos mentales distintos al TB. Tanto la búsqueda como el cribado inicial se hicieron por el investigador principal y se hizo una revisión por pares de los trabajos seleccionados para su lectura completa.

De acuerdo a la metodología descrita, la revisión original incluyó 16 artículos (en la **Figura 1** se describe el proceso de cribado). Posteriormente la búsqueda se ha actualizado a 15 de octubre de 2021, incluyendo un total de 44 artículos que han analizado cinco conceptos en relación a la PP:

- a) Definición.
- b) Prevalencia.
- c) Variables sociodemográficas relacionadas con la PP.
- d) Variables clínicas de interés en la PP.
- e) Implicaciones terapéuticas de la PP.

**Figura 1. Proceso de selección de artículos en la revisión sistemática (adaptada de García-Jiménez et al., 2019)**



### 1.12.c) Polaridad predominante: Definición

La definición Barcelona, que señala que un paciente presenta una PP cuando al menos dos tercios de sus recaídas han sido de la misma polaridad, fue la utilizada ya que estuvo presente en 24 de los trabajos seleccionados (Colom et al., 2006b, Goikolea et al., 2007, Rosa et al., 2008, García-López et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Vieta et al., 2009, Nivoli et al., 2011, Pacchiarotti et al., 2011, Nivoli et al., 2013, Popovic et al., 2014, Nivoli et al., 2014, Volkert et al., 2014, de Assis da Silva et al., 2017, Janiri et al., 2017, Belizario et al., 2018, Vidal-Rubio et al., 2018, Belizario et al., 2019, Pallaskorpi et al., 2019, Sentissi et al., 2019, Carreño-Ruiz et al., 2020, Fico et al., 2020, Pal, 2020, Argyropoulos et al., 2021 y Ghosal et al., 2021). Por su parte, la definición Harvard se utilizó en 8 publicaciones y propone que es suficiente con que el número de recaídas de una polaridad supere a la opuesta para determinar la PP (Henry et al., 1999, Osher et al., 2000, Daban et al., 2006, Forty et al., 2009, González Pinto et al., 2010, Koyuncu et al., 2010, Belizario et al., 2017 y Dols et al., 2017). Por tanto, el criterio de Barcelona y el de Harvard son las dos definiciones principales de la PP en la actualidad y se debe señalar que cuatro publicaciones las utilizaron simultáneamente para llevar a cabo sus correspondientes análisis estadísticos (Baldessarini et al., 2012, Azorin et al., 2015, Albert et al., 2021 y Grover et al., 2021).

También se encontraron otras propuestas para definir a la PP. Por ejemplo, hay autores que se basaron en la polaridad del ingreso hospitalario más reciente (Yang et al., 2013), en la polaridad de la descompensación más reciente (Fountoulakis et al., 2019) y en la proporción entre los episodios depresivos y maníacos (Kamali et al., 2021). Además, en uno de los trabajos un grupo estuvo formado por pacientes que sólo habían presentado descompensaciones maníacas y fueron comparados con otro grupo que habían presentado tanto manías como depresiones (Subramanian et al., 2017). Finalmente, en cuatro publicaciones no se especificó con claridad el criterio utilizado (Col et al., 2014, Murru et al., 2015, Woo et al., 2020 y Pascual-Sánchez et al., 2020).

Todos los trabajos eran observacionales, la mayoría tenían un diseño transversal retrospectivo y en ninguno se especifican los motivos de haber elegido un tipo concreto de definición.

### **1.12.c) Polaridad predominante: Prevalencia global y por tipo de polaridad**

En tres trabajos la prevalencia de PP fue del 100%, o lo que es lo mismo, no incluyeron a pacientes de PId (Daban et al., 2006, Colom et al., 2006b y Dols et al., 2017). Para el resto de artículos, el porcentaje de PP se situó entre el 29.9%-87.7% (mediana 61.82%) mientras que la horquilla de PId fue del 12.3-71.1% (mediana 40.96%). Además, la frecuencia de PD (16.9%-65.47%, mediana 30.22%) fue ligeramente superior a la de la PM (8.99%-57.33%, mediana 31.42%). Las cifras detalladas aparecen recogidas en la **Tabla 6**.

Todos los trabajos se basaron en el análisis de las recaídas para calcular la prevalencia de PP a excepción de uno que recurrió a un modelo estadístico (Belizzario et al., 2019). Dicho modelo estuvo basado en otras características asociadas a la PP como la edad del primer episodio depresivo, el número de hospitalizaciones previas, los antecedentes de intentos de suicidio, la existencia de un TBII, la presencia de trastornos comórbidos o los antecedentes de síntomas psicóticos y fue capaz de predecir la prevalencia de PP con una precisión del 64.8% (Belizzario et al., 2019).

<b>AUTOR</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>PREVALENCIAS</b>	<b>AUTOR</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>PREVALENCIAS</b>
<b>Henry et al., 1999</b> n=72	Harvard	Sin datos	<b>Murru et al., 2015</b> n=119	No especifican	38.66% <b>PP</b> (23.53% <b>PD</b> , 15.13% <b>PM</b> ) y 61.34% <b>PIId</b>
<b>Osher et al., 2000</b> n=71	Harvard	71.83% <b>PP</b> (16.90% <b>PD</b> , 54.93% <b>PM</b> ) y 28.17% <b>PIId</b>	<b>Belizario et al., 2017</b> n=55	Harvard	70.91% <b>PP</b> (40% <b>PD</b> , 30.91% <b>PM</b> ) y 29.09% <b>PIId</b>
<b>Daban et al., 2006</b> n=300	Harvard	42.66% <b>PD</b> y 57.33% <b>PM</b>	<b>da Assis da Silva et al, 2017</b> n=101	Barcelona	Sólo hay maníacos o indeterminados 44.55% <b>PM</b> y 55.45% <b>PIId</b>
<b>Colom et al., 2006b</b> n=224	Barcelona	60.3% <b>PD</b> y 39.7% <b>PM</b>	<b>Dols et al., 2017</b> n=101	Harvard	47.5% <b>PD</b> y 52.5% <b>PM</b>
<b>Goikolea et al., 2007</b> n=302	Barcelona	37.42% <b>PP</b> (21.52% <b>PD</b> , 15.89% <b>PM</b> ) y 62.58% <b>PIId</b>	<b>Janiri et al., 2017</b> n=218	Barcelona	79.36% <b>PP</b> (48.17% <b>PD</b> , 31.19% <b>PM</b> ) y 20.64% <b>PIId</b>
<b>Rosa et al., 2008</b> n=149	Barcelona	61.74% <b>PP</b> (30.20% <b>PD</b> , 31.54% <b>PM</b> ) y 38.26% <b>PIId</b>	<b>Subramanian et al., 2017</b> n=149	Paciente sólo con episodios maníacos vs pacientes manías y depresión	44.3% manía y depresión, 55.7% sólo manía
<b>Forty et al., 2009</b> n=553	Harvard	82.36% <b>PP</b> (43.27% <b>PD</b> , 39.09% <b>PM</b> ) y 17.64% <b>PIId</b>	<b>Belizario et al., 2018</b> n=87	Barcelona	77.02% <b>PP</b> (48.28% <b>PD</b> , 28.74% <b>PM</b> ) y 22.9% <b>PIId</b>
<b>García-López et al., 2009</b> n=296	Barcelona	46% <b>PP</b> (24% <b>PD</b> , 22% <b>PM</b> ) y 54% <b>PIId</b>	<b>Vidal-Rubio et al., 2018</b> n=118	Barcelona	71.2% <b>PP</b> (39% <b>PD</b> , 32.2% <b>PM</b> ) y 28.8% <b>PIId</b>
<b>Mazzarini et al., 2009</b> n=124	Barcelona	55.6% <b>PP</b> (17.7% <b>PD</b> , 37.9% <b>PM</b> ) y 44.4% <b>PIId</b>	<b>Belizario et al., 2019</b> n=248	Barcelona	59.68% <b>PP</b> (30.24% <b>PD</b> , 29.44% <b>PM</b> ) y 40.32% <b>PIId</b>
<b>Vieta et al., 2009</b> n=833	Barcelona	46.5% <b>PP</b> (34.1% <b>PD</b> , 12.4% <b>PM</b> ) y 53.5% <b>PIId</b>	<b>Fountoulakis et al., 2019</b> n=314	Episodio más reciente	50% <b>PD</b> y 50% <b>PM</b>
<b>González-Pinto et al., 2010</b> n=169	Harvard	56.1% <b>PP</b> (30.1% <b>PD</b> , 26.0% <b>PM</b> ) y 43.9% <b>PIId</b>	<b>Pallaskorpi et al., 2019</b> n=191	Barcelona	52% <b>PP</b> (36% <b>PD</b> , 16% <b>PM</b> ) y 48% <b>PIId</b>

**Tabla 6 (cont.). Autor, definición utilizada y cifras de prevalencia de la polaridad predominante**

AUTOR	DEFINICIÓN	PREVALENCIAS	AUTOR	DEFINICIÓN	PREVALENCIAS
<b>Koyuncu et al., 2010</b> n=216	Harvard	81.43% <b>PP</b> (42.86% <b>PD</b> , 38.57% <b>PM</b> ) y 18.57% <b>PIId</b>	<b>Sentissi et al., 2019</b> n=356	Barcelona	29.9% <b>PP</b> (17.4% <b>PD</b> , 11.5% <b>PM</b> ) y 71.1% <b>PIId</b>
<b>Nivoli et al., 2011</b> n=604	Barcelona	42.6% <b>PP</b> (23.7% <b>PD</b> , 18.9% <b>PM</b> ) y 57.4% <b>PIId</b>	<b>Carreño-Ruiz et al., 2020</b> n=77	Barcelona	75.3% <b>PP</b> (24.7% <b>PD</b> , 50.6% <b>PM</b> ) y 24.7% <b>PIId</b>
<b>Pachiarotti et al., 2011</b> n=134	Barcelona	58.4% <b>PP</b> (21.1% <b>PD</b> , 37.3% <b>PM</b> ) y 41.6% <b>PIId</b>	<b>Fico et al., 2020</b> n=708	Barcelona	38.42% <b>PP</b> (19.21% <b>PD</b> , 19.21% <b>PM</b> ) y 61.58% <b>PIId</b>
<b>Baldessarini et al., 2012</b> n=928	Barcelona y Harvard	<u>Barcelona:</u> 52.7% <b>PP</b> (21.4% <b>PD</b> , 31.3% <b>PM</b> ) y 47.3% <b>PIId</b> <u>Harvard:</u> 81% <b>PP</b> vs 19% <b>PIId</b>	<b>Pascual-Sánchez et al., 2020</b> n=101	No especifican	61.39% <b>PD</b> y 36.63% <b>PM</b>
<b>Nivoli et al., 2013</b> n=604	Barcelona	42.6% <b>PP</b> (23.7% <b>PD</b> , 18.9% <b>PM</b> ) y 57.4% <b>PIId</b>	<b>Woo et al., 2020</b> n=645	No especifican	50.23% <b>PP</b> (15.50% <b>PD</b> , 34.73% <b>PM</b> ) y 49.77% <b>PIId</b>
<b>Yang et al., 2013</b> n=9619	Tipo de polaridad al ser hospitalizado	77.19% <b>PP</b> (39.52% <b>PD</b> , 37.67% <b>PM</b> ) y 22.81% <b>PIId</b>	<b>Pal, 2020</b> n=75	Barcelona	77.33% <b>PP</b> (28% <b>PD</b> y 49.33% <b>PM</b> ) y 22.67% <b>PIId</b>
<b>Popovic et al., 2014</b> n=604	Barcelona	42.55% <b>PP</b> (23.68% <b>PD</b> , 18.87% <b>PM</b> ) y 57.45% <b>PIId</b>	<b>Argyropoulos et al., 2021</b> n=42	Barcelona	61.9% <b>PP</b> (33.33% <b>PD</b> , 28.57% <b>PM</b> ) y 38.10% <b>PIId</b>
<b>Col et al., 2014</b> n=78	No especifica	77% <b>PP</b> (37.7% <b>PD</b> , 39.3% <b>PM</b> ) y 23% <b>PIId</b>	<b>Albert et al., 2021</b> n=653	Barcelona y Harvard	<u>Barcelona:</u> 46.8% <b>PP</b> (36.1% <b>PD</b> , 10.7% <b>PM</b> ) y 53.1% <b>PIId</b>  <u>Harvard:</u> 73.4% <b>PP</b> (55.3% <b>PD</b> , 18.1% <b>PM</b> ) y 26.6% <b>PIId</b>
<b>Nivoli et al., 2014</b> n=593	Barcelona	43.17% <b>PP</b> (24.11% <b>PD</b> , 19.06% <b>PM</b> ) y 56.83% <b>PIId</b>	<b>Ghosal et al., 2021</b> n=100	Barcelona	61% <b>PP</b> (17% <b>DP</b> , 44% <b>MP</b> ), 39% <b>PIId</b>

**Tabla 6 (cont.). Autor, definición utilizada y cifras de prevalencia de la polaridad predominante**

AUTOR	DEFINICIÓN	PREVALENCIAS	AUTOR	DEFINICIÓN	PREVALENCIAS
Volkert et al., 2014 n=336	Barcelona	64% PP (50% PD, 14% PM) y 36% PId	Grover et al., 2021 n=773	Barcelona y Harvard	<u>Barcelona:</u> 66.4% PP (20.6% PD, 45.8% PM) y 33.6% PId  <u>Harvard:</u> 87.7% PP (31.6% PD, 56.1% PM) y 12.3% PId
Azorin et al., 2015 n=278	Harvard y Barcelona	<u>Harvard:</u> 82.01% PP (65.47% PD, 16.55% PM) y 17.9% PId <u>Barcelona:</u> 48.92% PP (39.93% PD, 8.99% PM) y 51.08% PId	Kamali et al., 2021 n=842	Ratio depresiones/manías	No dan %

**Tabla 6.** Resumen de los artículos. Incluye tamaño muestral, definición utilizada y prevalencia de la polaridad total y específica. Leyenda: **PP** (polaridad predominante), **PId** (polaridad indeterminada), **PD** (polaridad depresiva), **PM** (polaridad maníaca).

### 1.12.c) Polaridad predominante: Variables sociodemográficas

#### Sexo, estado civil y nivel de formación académica

La PD se observa con más frecuencia en la mujer (Nivoli et al., 2011, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Vidal-Rubio et al., 2018) y la PM parece ser más habitual en el hombre (Popovic et al., 2014 y Vidal-Rubio et al., 2018), aunque también hay trabajos que no han encontrado diferencias en cuanto al sexo (Osher et al., 2000, Colom et al., 2006b, Mazzarini et al., 2009, Vieta et al., 2009 y González-Pinto et al., 2010). Los pacientes de PD suelen estar casados y viven en pareja más frecuentemente que los de PM (González-Pinto et al., 2010 y Baldessarini et al., 2012) que, en cambio, alcanzan niveles de formación académica más altos (Baldessarini et al., 2012).

#### Antecedentes familiares psiquiátricos

Algunas publicaciones han señalado que los antecedentes familiares son más frecuentes en la PM (Baldessarini et al., 2012), otros en la PD (González-Pinto et al., 2010) y de nuevo, hay trabajos que no han encontrado diferencias entre ambas polaridades (Mazzarini et al., 2009). Además, la edad avanzada de los padres puede ser un factor de riesgo con un peso diferente para



cada polaridad, de modo que multiplica por 10 el riesgo de una PM en la descendencia y por 3 el de la PD (Fountoulakis et al., 2019).

#### Asociación con estrés y edad de los pacientes

En la PD es frecuente que el primer episodio afectivo se relacione temporalmente con un evento estresante y, en general, los pacientes de esta polaridad constituyen una cohorte más envejecida que la de los pacientes PM (Popovic et al., 2014 y Vidal-Rubio et al., 2018).

#### **1.12.c) Polaridad predominante: Variables clínicas asociadas**

##### Edad de inicio

Aunque parte de la bibliografía no ha podido relacionar la edad de inicio del trastorno con la PP (Colom et al., 2006b y Baldessarini et al., 2012), algunos trabajos han encontrado que el Inicio precoz del trastorno (IPT) es más frecuente en la PM (Daban et al., 2006, González-Pinto et al., 2010 y Popovic et al., 2014). En cuanto a las franjas de edad, el primer episodio de la PM suele ocurrir entre los 15 y los 18 años (Daban et al., 2006) y es más tardío en la PD (Nivoli et al., 2014 y Grover et al., 2021).

##### Polaridad de inicio

La asociación entre la PI y la PP es una de las más replicadas en la bibliografía, tanto en el caso de la PID-PD posterior (Daban et al., 2006, Colom et al., 2006b, Rosa et al., 2008, Forty et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Grover et al., 2021) como en la PIM y la PM (Mazzarini et al., 2009, Forty et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Pallaskorpi et al., 2019). La PIMx se asocia más a la PD (Perugi et al., 2000, Daban et al., 2006 y Azorin et al., 2011) aunque en este caso resulta más complicado establecer una asociación ya que son pocos los trabajos que la han analizado de manera individual.

##### Suicidio

La asociación entre la PD y la conducta suicida ha sido replicada tanto mediante estudios transversales (Colom et al., 2006b, Rosa et al., 2008, Mazzarini et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Vidal-Rubio et al., 2018) como longitudinales (González-Pinto et al., 2010, Pallaskorpi et al., 2019 y Albert et al., 2021). Aunque la mayoría de trabajos analizaron los antecedentes de intentos de suicidio, la ideación suicida también parece ser más frecuente en la PD (Mazzarini et al., 2009) y el riesgo de cometer un intento de suicidio se duplica cuando el episodio depresivo asocia sintomatología mixta (Baldessarini et

al., 2012). Por último, un trabajo recientemente publicado ha señalado que los pacientes de PID presentan un riesgo autolítico mayor al de los pacientes de PM (Pallaskorpi et al., 2019).

#### Uso de sustancias

En los pacientes de PM es habitual que exista un consumo de sustancias antes del inicio del TB (Colom et al., 2006b, Daban et al., 2006 y Popovic et al., 2014) pero es posible que las tasas de consumo de ambas polaridades se igualen a medida que el trastorno avanza (González-Pinto et al., 2010).

#### Comorbilidad médica y psiquiátrica

En general, no se ha encontrado una relación clara entre la PP y los trastornos de ansiedad (Colom et al., 2006b, Mazzarini et al., 2009, Nivoli et al., 2013 y Popovic et al., 2014) a excepción de dos trabajos que los han asociado a la PD (Pallaskorpi et al., 2019 y Kamali et al., 2021). Tampoco se ha encontrado una clara relación con los trastornos de personalidad (Murru et al., 2015) ni con el trastorno obsesivo compulsivo (Koyuncu et al., 2010).

#### Tipo de trastorno bipolar

La PM se ha asociado en numerosos estudios al TBI (Popovic et al., 2014, Dols et al., 2017 y Vidal-Rubio et al., 2018) y la PD al TBII (Colom et al., 2006b, Goikolea et al., 2007, Rosa et al., 2008, Colom y Vieta, 2009, Popovic et al., 2014, Dols et al., 2017, Vidal-Rubio et al., 2018 y Grover et al., 2021), por lo que constituyen una de las asociaciones más estables de la literatura.

#### Características específicas del episodio actual:

##### *Síntomas mixtos*

El pronóstico de los pacientes que debutan con un episodio mixto es peor que en la PIM (Azorin et al., 2009) y, de acuerdo a varias publicaciones, la PIMx tiene una alta probabilidad de desarrollar una PD posterior (Colom et al., 2006b, Mazzarini et al., 2009, Pachiarotti et al., 2011 y Baldessarini et al., 2012).

##### *Síntomas melancólicos*

En general son pocos los trabajos que han analizado esta cuestión, pero los síntomas melancólicos se han relacionado a la PD en dos trabajos distintos (Colom et al., 2006b y Popovic et al., 2014).

### *Síntomas psicóticos*

Las recaídas de la PM presentan síntomas psicóticos con mayor frecuencia que las de la PD (Azorin et al., 2015, Dols et al., 2017, Belizzario et al., 2018, Vidal-Rubio et al., 2018, Pallaskorpi et al., 2019 y Grover et al., 2021). De hecho, cuando el primer episodio se acompaña de delirios o alucinaciones la probabilidad de desarrollar una PM en el futuro es muy elevada (Baldessarini et al., 2012 y Popovic et al., 2014).

### Características específicas del trastorno:

#### *Ciclación rápida*

La ciclación rápida parece presentar una distribución similar entre la PM y la PD (Rosa et al., 2008, Baldessarini et al., 2012, Nivoli et al., 2013 y Popovic et al., 2014) y, en aquellos trabajos que se observó una asociación inicial con algún tipo de polaridad (Vieta et al., 2009, Azorin et al., 2015 y Sentissi et al., 2019), dicha asociación no se mantuvo significativa al ajustar por otras variables intermedias.

#### *Patrón estacional*

El patrón estacional de los síntomas se observa con mayor frecuencia en pacientes de PD, tanto con los criterios diagnósticos del DSM-IV (APA, 2002) (Colom et al., 2006b y Goikolea et al., 2007) como con el DSM-5 (APA, 2014) (Vidal-Rubio et al., 2018). Además, en un trabajo reciente fueron los pacientes de PId los que presentaron mayores tasas de estacionalidad en comparación con los de PD y PM (Fico et al., 2020).

En cuanto a las hospitalizaciones, se ha observado un patrón estable en la PD, consistente en hospitalizaciones de septiembre a marzo por recaídas depresivas y de marzo a junio por recaídas maníacas (Yang et al., 2013).

### Temperamentos afectivos

Se definen como un patrón estable de respuesta emocional y, aunque de menor gravedad, presentan similitudes con los principales trastornos afectivos (Vázquez et al., 2012). Han sido descritos cinco tipos (hipertímico, ciclotímico, depresivo, ansioso e irritable), de los cuales el depresivo se relaciona con la PD (Henry et al., 1999), mientras que los temperamentos hipertímico (Henry et al., 1999 y Azorin et al., 2015) y ciclotímico (Azorin et al., 2015) son más frecuentes en la PM.

### Factores asociados con la calidad de vida y funcionalidad

#### *Número de recaídas y duración de las fases de eutimia*

En comparación a la PM, la PD presenta más recaídas afectivas y una duración inferior de los períodos de eutimia (Henry et al., 1999, Daban et al., 2006, Rosa et al., 2008, González-Pinto et al., 2010, Vidal-Rubio et al., 2018, Pallaskorpi et al., 2019 y Grover et al., 2021), una circunstancia que influye en que los pacientes de PD tengan una peor calidad de vida (Pascual-Sánchez et al., 2020). No obstante, una publicación reciente señaló que los pacientes de PId habían presentado más recaídas frente a los pacientes de PM y de PD (Sentissi et al., 2019).

#### *Número de hospitalizaciones a lo largo del trastorno*

Tanto la PIM como la PM se asocian claramente a más hospitalizaciones a lo largo del trastorno (Daban et al., 2006, Colom et al., 2006b, Popovic et al., 2014, Dols et al., 2017 y Belizzario et al., 2018) y el hecho de haber necesitado varios ingresos antes de los 25 años es un factor que se relaciona altamente con la PM posterior (Azorin et al., 2015 y Belizzario et al., 2019).

En cambio, fueron los pacientes de PD los que ingresaron con mayor frecuencia durante un estudio de seguimiento a 10 años (González-Pinto et al., 2010) y otro trabajo relacionó la frecuencia de ingresos hospitalarios con la PId (Sentissi et al., 2019).

#### *Cognición*

Los pacientes TB mostraron mayores tasas de deterioro cognitivo al ser comparados con controles sanos en el único trabajo publicado hasta la fecha sobre la influencia de la polaridad en la cognición (Belizzario et al., 2017). A pesar de que había presentado menos recaídas, el grupo de PM fue el que peor puntuación alcanzó en las áreas de memoria, atención y fluidez verbal en comparación al grupo de PD y de PId (Belizzario et al., 2017).

#### Neuroanatomía:

Se dispone de datos que muestran una pérdida del volumen cerebral en los pacientes de PD (Janiri et al., 2019) y en los de PM (Carreño-Ruiz et al., 2020), mientras que, desde el punto de vista funcional, las conexiones cortico-cerebelosas parecen estar aumentadas en la PM (Argyropoulos et al., 2021).

### 1.12.c) Polaridad predominante: Implicaciones terapéuticas

#### Índice de polaridad:

El Índice de polaridad (IP) es la representación numérica de la eficacia de un fármaco para tratar los episodios maníacos y depresivos. Se obtiene a partir de la relación entre el número necesario para tratar (NNT) un episodio depresivo y el NNT para un episodio maníaco (Popovic et al., 2014). Así, se describen tres posibles opciones:

- Fármacos con  $IP > 1$ : Mayor eficacia antimaniaca.
- Fármacos con  $IP < 1$ : Mayor eficacia antidepresiva.
- Fármacos cuyo  $IP = 1$ : Eficacia similar frente a la manía y la depresión.

Además, la eficacia antimaniaca o antidepresiva es mayor cuanto más se aleja de la unidad. Posteriormente este parámetro fue revisado y se incorporaron nuevos valores (Carvalho et al., 2015) que aparecen representados en la **Tabla 7**.

**Tabla 7. Índice de polaridad de los fármacos empleados en el mantenimiento del trastorno bipolar (adaptado de Popovic et al., 2014 y Carvalho et al., 2015)**

	<b>Índice de polaridad</b> (Popovic et al., 2014)	<b>Índice de polaridad</b> (Carvalho et al., 2015)
<b>Aripiprazol monoterapia</b>	<b>4.38</b>	<b>10.4</b>
<b>Aripiprazol + Litio/valproico</b>		<b>4.0</b>
<b>Olanzapina</b>	<b>2.98</b>	<b>4.0</b>
<b>Olanzapina + Litio/valproico</b>		<b>0.5</b>
<b>Quetiapina</b>	<b>1.14</b>	<b>1.4</b>
<b>Risperidona inyectable</b>	<b>12.09</b>	<b>9.1</b>
<b>Ziprasidona</b>	<b>3.91</b>	
<b>Ziprasidona + Litio/valproico</b>		<b>3.9</b>
<b>Lamotrigina</b>	<b>0.4</b>	<b>0.4</b>
<b>Litio</b>	<b>1.39</b>	<b>1.4</b>
<b>Valproico</b>		<b>0.5</b>

En dos trabajos se observó que el IP total de los pacientes con PM era más alto que en los de PD (Popovic et al., 2014 y Albert et al., 2021) si bien otra publicación no encontró diferencias entre ambas polaridades (Volkert et al., 2014). De manera general, en la PM se usan más los antipsicóticos atípicos y los estabilizadores del humor y en la PD se recurre más a

antidepresivos y lamotrigina (Colom et al., 2006b, Mazzarini et al., 2009 y Nivoli et al., 2013). Además, la combinación de fluoxetina con olanzapina demostró ser más eficaz sobre los síntomas depresivos de la PM (Vieta et al., 2009) mientras que la TEC se indica con mayor probabilidad en la depresión resistente de la PD (Baldessarini et al., 2012). Un trabajo reciente ha señalado que la adherencia terapéutica es peor en los pacientes de PM, una circunstancia que se relacionó con un mayor deterioro cognitivo, más reacciones adversas y mayor consumo de sustancias (Ghosal et al., 2021).

En cuanto a los estabilizadores del humor, el litio se prescribe por igual en la PM y en la PD (Baldessarini et al., 2012 y Popovic et al., 2014) mientras que la carbamazepina resulta más eficaz sobre los síntomas maníacos (Grunze et al., 2021). En cambio, la PD es el principal predictor de una respuesta positiva a lamotrigina (Woo et al., 2020) de ahí que este fármaco se prescriba sobre todo en este grupo de pacientes (Colom et al., 2006b, Grande et al., 2012, Nivoli et al., 2013 y Popovic et al., 2014). A pesar de que el valproato no demostró superioridad ante el placebo como terapia de mantenimiento en el TB (Calabrese et al., 2006), actualmente se encuentra entre los fármacos de primera línea (Yatham et al., 2018) debido a sus resultados positivos en otros trabajos (Bowden et al., 2000 y Cipriani et al., 2012). En la **Tabla 8** se recogen los IP de los distintos eutimizantes y se clasifican en función de su mayor eficacia antimaníaca o antidepresiva.

**Tabla 8. Resumen de los estabilizadores del humor en función de su patrón de eficacia sobre la polaridad**

	Índice de polaridad	Eficacia
<b>Litio</b>	1.39	Antimaníaca=Antidepresiva
<b>Valproico</b>	0.5	Antidepresivo
<b>Lamotrigina</b>	0.4	Antidepresivo
<b>Carbamazepina</b>	No disponible	Antimaníaco

Por último, los inyectables de larga duración (risperidona, paliperidona, aripiprazol y flupentixol) han demostrado ser efectivos en el control de los síntomas maníacos y pueden ser opciones a tener en cuenta en el caso de pacientes de PM con mala adherencia terapéutica (Pachiarotti et al., 2019). No obstante, estos tratamientos pueden empeorar los síntomas depresivos y, excepto el aripiprazol, aumentan el riesgo de un viraje a fase depresiva por lo que se deben usar con precaución en la PD (Pachiarotti et al., 2019).

Las **Tablas 9, 10 y 11** enumeran las asociaciones entre la polaridad y las diversas variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas analizadas.

**Tabla 9. Resumen de las variables sociodemográficas asociadas a los distintos tipos de polaridad**

<b>VARIABLES SOCIALES Y DEMOGRÁFICAS</b>	<b>POLARIDAD DEPRESIVA</b>	<b>POLARIDAD MANÍACA</b>	<b>POLARIDAD INDETERMINADA</b>	<b>SIN DIFERENCIAS</b>
<b>Sexo</b>	<b>Mujer:</b> Nivoli et al., 2011, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Vidal-Rubio et al., 2018	<b>Hombre:</b> Popovic et al., 2014 y Vidal-Rubio et al., 2018		Osher et al., 2000, Colom et al., 2006b, Mazzarini et al., 2009, Vieta et al., 2009 y González-Pinto et al., 2010
<b>Casados</b>	González-Pinto et al., 2010 y Baldessarini et al., 2012			
<b>Nivel educativo alto</b>	Baldessarini et al., 2012			
<b>Antecedentes familiares psiquiátricos</b>	González-Pinto et al., 2010	Baldessarini et al., 2012		Mazzarini et al., 2009
<b>Edad de los progenitores</b>	<b><u>Edad del padre &gt;25 años:</u></b> Fountoulakis et al., 2019	<b><u>Edad del padre &gt;25 años y edad de la madre &gt;22 años:</u></b> Fountoulakis et al., 2019		
<b>Asociación con evento estresantes</b>	Popovic et al., 2014			
<b>Edad de los pacientes</b>	<b><u>Más edad:</u></b> Albert et al., 2021	<b><u>Más jóvenes:</u></b> Popovic et al., 2014 Vidal-Rubio et al., 2018		
<b>Latitud geográfica</b>	<b><u>Occidente:</u></b> Subramanian y Kattimani, 2017	<b><u>Oriente</u></b> Subramanian y Kattimani, 2017		

**Tabla 10. Resumen de las variables clínicas asociadas a los distintos tipos de polaridad**

VARIABLES CLÍNICAS	POLARIDAD DEPRESIVA	POLARIDAD MANÍACA	POLARIDAD INDETERMINADA	SIN DIFERENCIAS
<b>Polaridad de inicio</b>	<b>La relación entre la polaridad de inicio y la polaridad predominante es una de las asociaciones más estables en la literatura.</b>			
	<b><u>Polaridad de inicio depresiva:</u></b> Colom et al., 2006b, Daban et al., 2006, Rosa et al., 2008, Forty et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014, , y Grover et al., 2021			
		<b><u>Polaridad de inicio maníaca:</u></b> Forty et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Pallaskorpi et al., 2019		
	<b><u>Polaridad de inicio mixta:</u></b> Perugi et al., 2000, González-Pinto et al., 2010, y Baldessarini et al., 2012			
<b>Edad de inicio precoz</b>	Rosa et al., 2008 <b><u>Edad de inicio más tardía:</u></b> Grover et al., 2021	Daban et al., 2006, González-Pinto et al., 2010 y Popovic et al., 2014	Sentissi et al., 2019	Colom et al., 2006b y Baldessarini et al., 2012
<b>Suicidio</b>	<b>La asociación entre la polaridad depresiva y la conducta suicida es una de las más estables en la literatura</b>			
	Colom et al., 2006b, Rosa et al., 2008, Mazzarini et al., 2009, González-Pinto et al., 2010, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014, Vidal-Rubio 2018 y Albert et al., 2021	<b><u>Menor incidencia de conducta suicida:</u></b> Pallaskorpi et al., 2019		
<b>Consumo de sustancias</b>	Baldessarini et al., 2012	Colom et al., 2006b, Daban et al., 2006 y Popovic et al., 2014		
<b>Comorbilidad con trastornos de ansiedad</b>	Baldessarini et al., 2012, Pallaskorpi et al., 2019 y Kamali et al., 2021			Colom et al., 2006b, Mazzarini et al., 2009, Nivoli et al., 2013 y Popovic et al., 2014



**Tabla 10 (cont.). Resumen de las variables clínicas asociadas a los distintos tipos de polaridad**

VARIABLES CLÍNICAS	POLARIDAD DEPRESIVA	POLARIDAD MANÍACA	POLARIDAD INDETERMINADA	SIN DIFERENCIAS
<b>Tipo de trastorno bipolar</b>	<b>La asociación entre la polaridad depresiva y el tipo II es una de las más estables en la literatura</b>			
	<b>Tipo II:</b> Colom et al., 2006b, Goikolea et al., 2007, Rosa et al., 2008, Colom y Vieta, 2009, Popovic et al., 2014, Dols et al., 2017, Vidal-Rubio et al., 2018 y Grover et al., 2021	<b>Tipo I:</b> Popovic et al., 2014, Dols et al., 2017 y Vidal-Rubio et al., 2018		
<b>Características del episodio actual</b>	<b>La asociación entre los síntomas psicóticos y la polaridad maníaca es una de las más estables en la literatura</b>			
	<b>Síntomas mixtos:</b> Colom et al., 2006b, Mazzarini et al., 2009, Pachiarotti et al., 2011 y Baldessarini et al., 2012			Popovic et al., 2014
	<b>Síntomas melancólicos:</b> Colom et al., 2006b y Popovic et al., 2014			
		<b>Síntomas psicóticos:</b> Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014, Azorin et al., 2015, Dols et al., 2017, Belizzario et al., 2018, Vidal-Rubio et al., 2018, Pallaskorpi et al., 2019 y Grover et al., 2021		Belizzario et al., 2017
<b>Características generales del trastorno</b>				
	<b>Ciclación rápida:</b> Sentissi et al., 2019	<b>Ciclación rápida:</b> Vieta et al., 2009 y Azorin et al., 2015		<b>Ciclación rápida:</b> Baldessarini et al., 2012, Nivoli et al., 2013 y Popovic et al., 2014
	<b>Patrón estacional:</b> Colom et al., 2006b, Goikolea et al., 2007, Yang et al., 2013 y Vidal-Rubio et al., 2018		<b>Patrón estacional:</b> Fico et al., 2020	<b>Patrón estacional:</b> Popovic et al., 2014
<b>Temperamentos afectivos</b>	<b>Depresivo:</b> Henry et al., 1999	<b>Hipertímico y ciclotímico:</b> Azorin et al., 2015		Mazzarini et al., 2009

**Tabla 10 (cont.). Resumen de las variables clínicas asociadas a los distintos tipos de polaridad**

VARIABLES CLÍNICAS	POLARIDAD DEPRESIVA	POLARIDAD MANÍACA	POLARIDAD INDETERMINADA	SIN DIFERENCIAS
<b>Factores asociados con la calidad de vida y funcionalidad</b>				
	<b><u>Más recaídas y menor duración de fases de eutimia:</u></b> Henry et al., 1999, Daban et al., 2006, Rosa et al., 2008, González-Pinto et al., 2010 y Grover et al., 2021	<b><u>Menos recaídas y mayor duración de fases de eutimia:</u></b> Vidal-Rubio et al., 2018 y Pallaskorpi et al., 2019	<b><u>Más recaídas:</u></b> Sentissi et al., 2019	Baldessarini et al., 2012 y Popovic et al., 2014
	<b><u>Malestar asociado a la enfermedad:</u></b> Pascual-Sánchez et al., 2020 y Pal 2020			
	<b><u>Más hospitalizaciones:</u></b> González Pinto et al., 2010	<b><u>Más hospitalizaciones:</u></b> : Colom et al., 2006b, Daban et al., 2006, González-Pinto et al., 2010, Popovic et al., 2014, Azorin et al., 2015, Dols et al., 2017, Belizario et al., 2018	<b><u>Más hospitalizaciones:</u></b> Sentissi et al., 2019	
<b>Mayor afectación cognitiva</b>		Belizario et al., 2017		
<b>Hallazgos neuroanatómicos</b>	<b><u>Adelgazamiento cortical:</u></b> Janiri et al., 2019	<b><u>Anisotropía aumentada en la resonancia magnética:</u></b> Argyropoulos et al., 2021 <b><u>Adelgazamiento cortical:</u></b> Carreño-Ruiz et al., 2020		

**Tabla 11. Resumen de las variables terapéuticas asociadas a los distintos tipos de polaridad**

VARIABLES TERAPÉUTICAS	POLARIDAD DEPRESIVA	POLARIDAD MANÍACA	POLARIDAD INDETERMINADA	SIN DIFERENCIAS
Índice de polaridad	<b>Inferior:</b> Popovic et al., 2014	<b>Superior:</b> Popovic et al., 2014 Albert et al., 2021		Volkert et al., 2014
Métodos de prescripción	<b>Lamotrigina y antidepresivos:</b> Nivoli et al., 2013	<b>Antipsicóticos atípicos y estabilizadores del humor:</b> Nivoli et al., 2013		
Adherencia terapéutica	<b>Mejor:</b> Ghosal et al., 2021			Col et al., 2014
Antipsicóticos		<b>Antipsicóticos típicos y atípicos:</b> Colom et al., 2006b y Popovic et al., 2014		<b>Quetiapina:</b> Popovic et al., 2014
Antidepresivos	<b>Antidepresivos:</b> Mazzarini et al., 2009 y Kamali et al., 2021 <b>Antidepresivos y lamotrigina:</b> Colom et al., 2006b <b>Antidepresivos y benzodiacepinas:</b> Popovic et al., 2014	<b>Fluoxetina con olanzapina:</b> Vieta et al., 2009		
Estabilizadores del humor	<b>Lamotrigina:</b> Grande et al., 2012 y Woo et al., 2020	<b>Carbamazepina:</b> Grunze et al., 2021		<b>Uso general de estabilizadores del humor:</b> Baldessarini et al., 2012 <b>Litio:</b> Popovic et al., 2014
Inyectables de larga duración		Pachiarotti et al., 2019		
Terapia electroconvulsiva	Baldessarini et al., 2012			

## CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA

### 2.1 Justificación y objetivos

El autor de la presente Tesis Doctoral se ha amparado en el Artículo 18º del texto refundido de las Normas Regulatoras de las Enseñanzas Oficiales de Doctorado y del Título de Doctor por la Universidad de Granada (aprobadas en Consejo de Gobierno de 2 de Mayo de 2012 y modificadas en Consejo de Gobierno de 30 de Octubre de 2013) que determina lo siguiente: “La tesis doctoral consistirá en un trabajo original de investigación elaborado por el candidato en cualquier campo del conocimiento que se enmarcará en alguna de las líneas de investigación del Programa del Doctorado en el que está matriculado”.

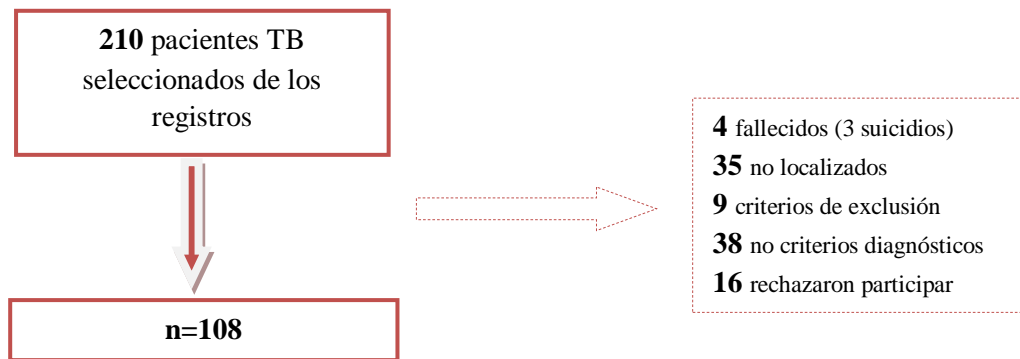
Tras describir la situación actual de la PP, el IPT y la PI, se ha llevado a cabo una recogida de muestra con los siguientes objetivos:

1. Calcular la prevalencia de la PP, el IPT y la PI en una muestra ambulatoria de pacientes TB.
2. Determinar la utilidad de estos tres conceptos como ED del TB debido a su relación con variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de interés pronóstico en el paciente.

### 2.2 Participantes

La búsqueda procede de los registros médicos de la provincia de Jaén y permitió detectar un total de 210 pacientes diagnosticados de TB. De estos 210, 4 pacientes habían fallecido (3 por suicidio), 35 no fueron localizados y de los 171 restantes 9 fueron rechazados porque cumplían algún criterio de exclusión (ver abajo), 38 porque no cumplían con los criterios diagnósticos y 16 se negaron a participar (**Figura 2**).

La muestra final estuvo compuesta por 108 pacientes, 33 varones y 75 mujeres, con una edad entre 22 y 88 años que fueron entrevistados en una revisión programada o porque fueron citados expresamente para el estudio. Se decidió excluir a los menores de 18 años, a aquellos pacientes diagnosticados de retraso mental y aquellos afectados por un déficit sensorial o un deterioro cognitivo grave. El estudio fue aprobado por la Comisión Ética del Complejo Hospitalario de Jaén y todos los participantes firmaron el consentimiento informado en el que se detallaba la naturaleza y objetivos del estudio (**Anexo 2**).

**Figura 2. Proceso de selección de la muestra**

### 2.3 Variables e instrumentos de medida

El diseño del estudio es transversal retrospectivo. En la entrevista con el paciente se midió la psicopatología en el eje I mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID) (First et al., 1994). Posteriormente se consultó con el psiquiatra de referencia para confirmar el diagnóstico bajo los mismos criterios diagnósticos y se recogió el régimen terapéutico actual.

#### 2.3.a) Variables sociodemográficas

La información sobre edad, sexo, estado civil, número de hermanos e hijos, años de formación académica, tipo de empleo actual y antecedentes familiares se obtuvo preguntando directamente al paciente y además fue contrastada con los registros médicos y con la información de los acompañantes o cuidadores. Para los antecedentes familiares psiquiátricos se utilizó una herramienta estructurada en lugar de interrogar al paciente o a los acompañantes, con el objetivo de aumentar la sensibilidad (Andreasen et al., 1977).

#### 2.3.b) Variables clínicas

La presencia de sintomatología maníaca se evaluó mediante la *Young Manic Rating Scale* (YMRS) (Young et al., 1978) y para los síntomas depresivos la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (Hamilton, 1960). Debido a que se trata de un estudio naturalístico, se decidió incluir tanto a pacientes eutímicos (<7 YMRS y <10 HDRS) (Sierra et al., 2005) como no eutímicos. En cuanto al estado clínico actual, se utilizó la *Clinical Global Impression* (CGI) (Guy, 1976).

Los datos sobre edad de inicio de los síntomas, edad a la que tuvo lugar el diagnóstico de TB, años de enfermedad, polaridad de inicio (depresiva, maníaca o mixta; PI), número de episodios de cada polaridad y polaridad predominante (PP), número de hospitalizaciones, antecedentes de síntomas psicóticos e intentos de suicidio, se obtuvieron mediante los registros electrónicos para disminuir la probabilidad de sesgos respecto a la información aportada por el paciente. La PI hizo referencia a la polaridad de la primera descompensación. Por su parte, la edad de inicio se refiere al momento de la primera descompensación y el retraso diagnóstico se definió como el tiempo transcurrido (en años) desde la aparición de la sintomatología hasta el diagnóstico formal de TB (Joslyn et al., 2016). De acuerdo a estos datos, los pacientes que habían debutado antes de la edad de 20 años presentaban un Inicio precoz del trastorno (IPT) (Joslyn et al., 2016). En cuanto a la PP, se optó por el criterio Harvard (Baldessarini et al., 2012) que establece una relación 2:1 entre las recaídas, es decir, es suficiente con que el número de recaídas maníacas supere a las depresivas o viceversa. Se eligió una definición amplia de la PP porque el tamaño muestral era relativamente pequeño.

El consumo de sustancias legales se midió mediante el test de dependencia al tabaco de Fagerström (Heatherton et al., 1991) y se hizo un cribado sobre el consumo de alcohol mediante el cuestionario CAGE (Ewing, 1984). Para el grado de apoyo social se utilizó la *Social Adaptation Self-evaluation Scale* (SASS) (Bosc et al., 1997), autoaplicada y compuesta por 21 ítems que corresponden a cinco dominios principales: Trabajo, familia, ocio, relaciones sociales y motivación/intereses. El rango de puntuaciones va desde el 0 al 60 y las puntuaciones más altas indican un mejor nivel de apoyo social. El grado de discapacidad en el medio laboral, familiar y social se midió con la *Sheehan Disability Scale* (SDS) (Sheehan et al., 1996). Se trata de una escala breve, autoaplicada que mide la discapacidad ocasionada por la enfermedad en esas tres áreas en la última semana. Cada ítem se puede puntuar desde el 0 al 10 (0, en absoluto; 1-3, afecta levemente; 4-6, moderadamente; 7-9, importante; 10, afecta extremadamente). La escala ha sido validada en español (Bobes et al., 1999) y una puntuación de 7 o superior se ha relacionado con una elevada discapacidad en el TB (Das et al., 2005).

## **2.4 Análisis estadístico**

Los datos se resumieron mediante medidas descriptivas (media, mediana, desviación estándar, frecuencia y porcentaje). Las variables continuas se analizaron mediante la t-Student o el análisis de la varianza (ANOVA) y las variables categóricas mediante la chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. En el análisis bivalente se estableció un valor de  $P < 0.01$  para reducir el riesgo de error estadístico en las comparaciones múltiples. Los análisis se hicieron mediante el programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 24.

Las diferencias entre los grupos en las variables sociodemográficas, tipo de TB, presencia de psicosis en algún punto del trastorno, abuso de sustancias actual o en el pasado, retraso diagnóstico, tratamiento farmacológico, duración de la enfermedad, apoyo social y discapacidad fueron analizadas mediante pruebas paramétricas y no paramétricas según fuera lo apropiado. Con el objeto de controlar por posibles factores de confusión, estas variables se incorporaron a la regresión logística para analizar su relación con las variables dependientes de interés (PI, IPT y PP) sólo si en los análisis bivariantes el valor de  $P < 0.25$ . La bondad de cada regresión logística se estudió mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow (Hosmer y Lemeshow, 2000). Además, mediante análisis de regresión lineal múltiple, se evaluó el efecto independiente de cada variable sobre la edad de inicio. Los parámetros usados para estimar la fuerza de la asociación con esta variable dependiente fueron los coeficientes de correlación parcial ( $r$  parcial) y el coeficiente de determinación ( $R^2$  ajustado).

## CAPÍTULO 3. RESULTADOS

### 3.1 Características demográficas de la muestra

La muestra estuvo compuesta por 108 pacientes, 33 (31%) varones y 75 (69%) mujeres, con una media de edad de 48 años y una desviación estándar (DE) de 14. La mayoría de participantes eran adultos jóvenes con estudios primarios y procedentes del medio urbano que, en general, estaban casados y convivían con su propia familia. El retraso diagnóstico ascendió a 8.9 años (DE 9.5), sin diferencias en cuanto al sexo. Estas y otras variables aparecen resumidas en las **Tablas 11 y 12**.

**Tabla 11. Características demográficas de la muestra**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Mujer	75	69
Varón	33	31
<b>Educación</b>		
Sin estudios o inferior a primaria	17	16
Primaria	44	41
Secundaria	28	26
Universitaria	19	17
<b>Procedencia</b>		
Urbano	65	60
Peri-urbano	11	10
Semi-urbano	3	3
Rural	29	27
<b>Estado civil</b>		
Actualmente casado	65	60
Actualmente no casado	43	40
<b>Convivencia actual</b>		
Con familia propia	74	68
Con familia de origen	34	32
<b>Situación laboral</b>		
Activo, estudiante o jubilado	52	48
Discapacitado o desempleado	56	52
<b>Profesión</b>		
Trabajo manual	33	31
Administrativo	17	16
Ama de casa	16	15
Agricultor	15	14
Auxiliar de enfermería	9	8
Funcionario	7	6
Empresario	5	5
Estudiante	3	3
Nunca ha trabajado	3	3



**Tabla 12. Características relacionadas con la edad**

Variables	Total		Mujeres		Varones		gl	t	P
	(n=108)		(n=75)		(n=33)				
	Media	DE	Media	DE	Media	DE			
<b>Edad, años</b>	48.2	14.1	48.0	14.0	48.5	12.6	106	-0.17	0.87
<b>Edad de comienzo, años</b>	30.5	13.7	30.4	13.1	30.6	15.3	106	-0.10	0.92
<b>Edad de diagnóstico, años</b>	39.3	14.2	39.1	14.4	39.7	14.0	106	-0.17	0.87
<b>Retraso diagnóstico, años</b>	8.9	9.5	8.8	9.8	9.0	8.4	106	-0.12	0.81
<b>Duración de la enfermedad, años</b>	17.7	11.7	17.1	12.7	17.9	9.2	106	-0.10	0.92

### 3.2 Características clínicas de la muestra

En cuanto al tipo de TB, existió un claro predominio de TBI (74%) y tanto los antecedentes de psicosis como de intentos de autolisis fueron bajos. Por otro lado, se observó un índice de recaídas elevado en el que más de la mitad de los pacientes referían haber presentado 10 o más descompensaciones desde el inicio del trastorno. En la **Tabla 13** se desarrollan estas y otras variables clínicas.

**Tabla 13. Características clínicas de la muestra**

Variables	n	%
<b>Diagnóstico</b>		
TBI	80	74
TBII	22	20
Ciclotimia	6	6
<b>Sintomatología psicótica en el pasado</b>		
No	63	62
Congruente con el estado de ánimo	28	27
No congruente con el estado de ánimo	11	11
<b>Comorbilidad no psiquiátrica</b>		
Sí	53	49
No	55	51
<b>Número de episodios maníacos (media=4.63; DE=4.82)</b>		
1 – 2	32	30
3 – 9	67	62
≥10	9	8
<b>Número de episodios depresivos (media=4.75; DE=3.82)</b>		
0 – 2	22	20
3 – 9	77	71
≥10	9	8
<b>Número total de episodios (media=10.36; DE=9.1)</b>		
1 – 2	6	6
3 – 4	14	13
5 – 9	25	23
≥10	63	58

**Tabla 13 (cont.). Características clínicas de la muestra**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Número de hospitalizaciones (media=3.2; DE=4.9)</b>		
Ninguna	35	32
1 – 2	37	35
3 – 9	25	23
≥10	11	10
<b>Intentos de suicidio (media=0.7; DE=1.2)</b>		
Ninguno	70	65
Uno	18	17
Dos o más	20	18
<b>Puntuación en la Escala de Young (media=5.3; DE=6.2)</b>		
Baja (<7)	75	69
Media o alta (≥7)	33	31
<b>Puntuación en la Escala de Hamilton (media=7.9; DE=7.3)</b>		
Menor de 10	66	61
10 o mayor	42	39
<b>Eutimia (&lt;7 en YMRS y &lt;10 en HRSD)</b>		
Sí	48	44
No	60	56
<b>Antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos</b>		
Sí	76	70
No	32	30
<b>Alcohol</b>		
CAGE<2	93	86
CAGE≥2	15	14
<b>Fagerström fumadores (n=48)</b>		
Fagerström<6	21	44
Fagerström≥6	27	56
<b>Tratamiento farmacológico</b>		
Ninguno	5	5
Eutimizante	92	85
Antipsicótico	48	44
Antidepresivo	40	37
Ansiolítico	57	53

### 3.3 Funcionalidad y calidad de vida

Para medir la funcionalidad global se utilizó la CGI (Guy, 1976); y la SDS para la discapacidad (Sheehan et al., 1996). En esta última, el área *Trabajo* obtuvo la puntuación más elevada, lo que indica que se trata de la dimensión con mayor nivel de discapacidad. Los resultados se muestran en la **Tabla 14**.

**Tabla 14. Valores de la Escala de Impresión Clínica Global y del Inventario de discapacidad de Sheehan**

Variables	Media	DE
<b>Escala de Impresión Clínica Global</b>		
Gravedad de la enfermedad	3.2	1.6
Mejoría de la enfermedad	2.3	1.7
<b>Inventario de Discapacidad de Sheehan</b>		
Trabajo	7.6	3.5
Vida social	5.7	3.7
Vida familiar	5.8	3.7
Suma de los 3 ítems previos	19.1	8.9
Estrés percibido	6.2	3.5
Apoyo social percibido	72.1	28.1

El grado de apoyo social se midió a través de la SASS, una escala cuantitativa que va de mayor a menor nivel de adaptación. En la **Tabla 15** aparece la distribución de acuerdo a los criterios del manual y mediante un criterio estadístico basado en tres tertiles.

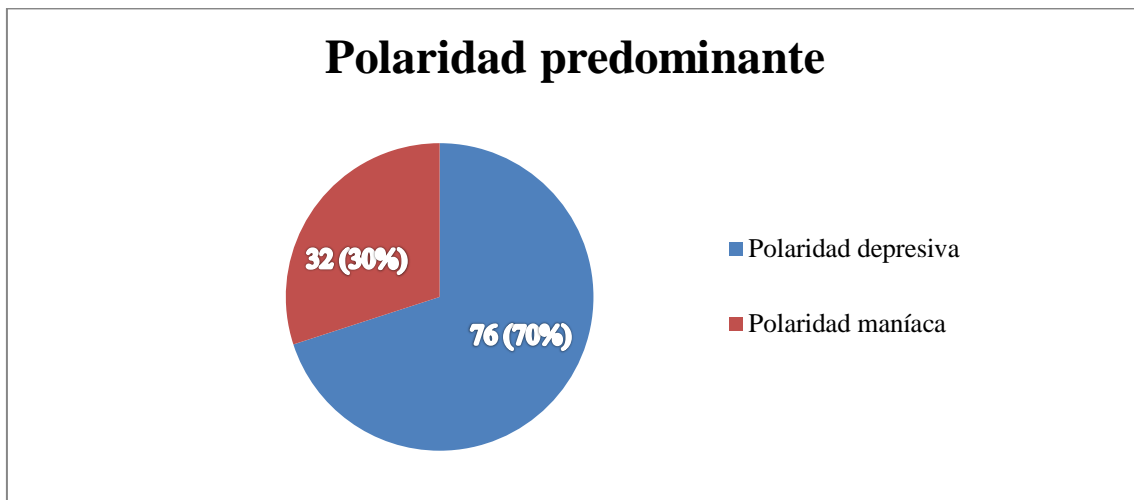
**Tabla 15. Valores de la Escala de Adaptación Social**

Variables	n	%
<b>Escala de Adaptación Social (SASS), de acuerdo al manual</b>		
Desadaptación social (<25)	18	17
Normalidad (25-54)	89	82
Súper adaptación patológica (>55)	1	1
<b>Escala de Adaptación Social (SASS), distribución por tertiles</b>		
Bajo (SASS<31)	35	32
Medio (31-39)	38	35
Alto (>39)	35	32
	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Puntuación total, escala SASS</b>	34.7	10.2

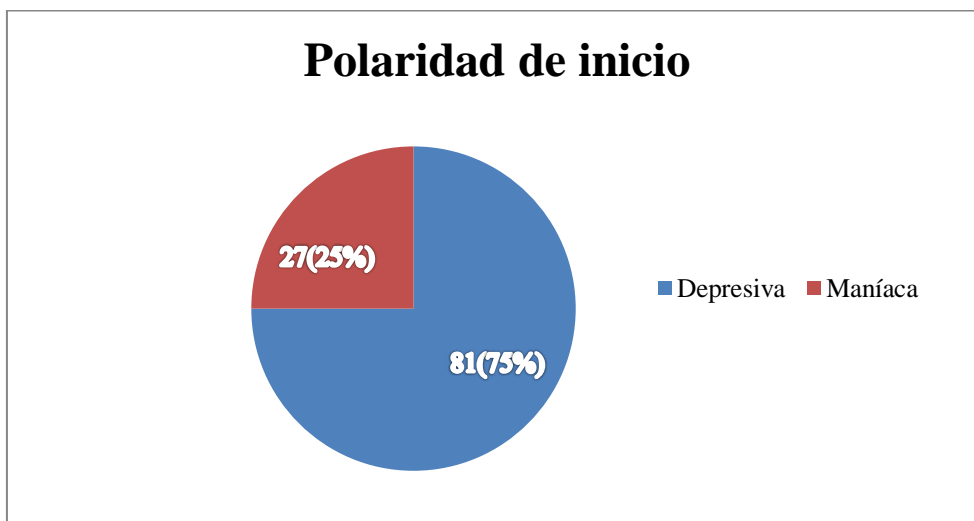
### 3.4 Prevalencias de la Polaridad predominante, Polaridad de inicio y del Inicio precoz del trastorno

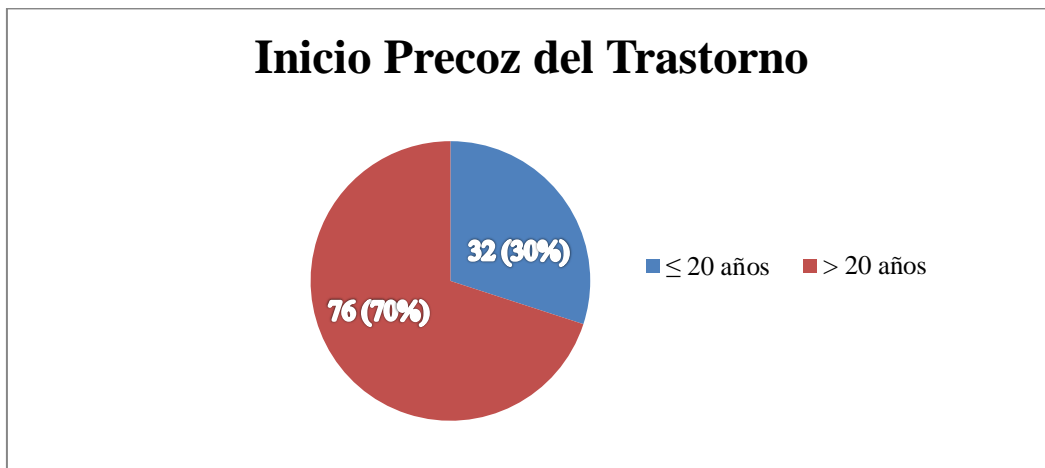
El 30% de la muestra había debutado antes de los 20 años de edad (IPT) y el 75% había presentado un primer episodio depresivo (PID). Por otro lado, el 70% mostraba un claro predominio de recaídas depresivas y constituyeron el grupo de PD. Las **Figuras 3, 4 y 5** describen esquemáticamente la distribución de la muestra en función de la PP, la PI y el IPT.

**Figura 3. Distribución de la muestra en función de la polaridad predominante (n=108)**



**Figura 4. Distribución de la muestra en función de la polaridad de inicio (n=108)**



**Figura 5. Distribución de la muestra en función del inicio precoz (n=108)**

### 3.5 Características asociadas al inicio precoz

En comparación a los de inicio tardío, los 32 (30%) pacientes que conformaban el grupo de IPT eran más jóvenes, solteros y, desde el punto de vista clínico, presentaban un mayor retraso diagnóstico y habían sido tratados con antipsicóticos más frecuentemente (Tabla 16).

**Tabla 16. Variables asociadas al inicio precoz y tardío del trastorno**

	Total (DE)	Inicio precoz (≤20años) 32(29.6%)	Inicio tardío (>20años) 76(70.4%)	Valor P
<b>Edad, media (DE)</b>	48 (14)	39.2 (13.1)	52.0 (12.8)	4.68 <sup>1</sup> , <0.001
<b>Sexo [n (%)]</b>				2.172, 0.14
Hombre	75 (69)	13(39.4)	20(60.9)	
Mujer	33 (31)	19(25.3)	56(74.7)	
<b>Estado civil [n (%)]</b>				9.77 <sup>2</sup> , 0.002
Casado	65 (60)	12(37.5)	53(69.7)	
Otro	43 (40)	20(62.5)	23(31.3)	
<b>Nivel educativo [n (%)]</b>				0.02 <sup>3</sup> , 0.88
Primaria o inferior	61 (57)	17(27.0)	44(57.9)	
Secundaria	28 (26)	11(34.4)	17(22.4)	
Universidad	19 (17)	4(12.5)	15(19.7)	
<b>Situación laboral [n (%)]</b>				0.50 <sup>3</sup> , 0.48
Discapacitado (temporal/permanente)	51 (47.2)	16 (75)	35 (46.1)	
Desempleado	23 (21.3)	8 (25)	15 (19.7)	
En activo (jornada parcial/completa)	34 (31.5)	8 (25)	26 (34.2)	
<b>Tipo de TB [n (%)]</b>				1.22 <sup>2</sup> , 0.27
TBI	80 (74)	26(32.5)	54(67.5)	
TBII	28 (26)	6(21.4)	22(78.6)	
<b>Retraso diagnóstico en años, media (DE)</b>	8.9 (9.5)	13.9(12.3)	7.1(7.2)	-2.52 <sup>1</sup> , 0.016
<b>Síntomas psicóticos en el pasado [n (%)]</b>	40 (38)	15(46.9)	25(32.9)	1.89 <sup>2</sup> , 0.17
<b>Antecedentes de ingresos hospitalarios [n (%)]</b>	73 (68)	24 (75)	49 (64.5)	1.14 <sup>2</sup> , 0.29
<b>Antecedentes de intentos de suicidio [n (%)]</b>	38 (35)	15 (46.9)	23 (30.3)	2.73 <sup>2</sup> , 0.099
<b>Tratamiento actual [n (%)]</b>				
Eutimizante	92 (85)	27 (14.5)	65 (85.5)	0.02 <sup>2</sup> , 0.88
Antipsicótico	48 (44)	21 (65.6)	27 (35.5)	8.26 <sup>2</sup> , 0.004
Antidepresivo	40 (37)	10 (31.2)	30 (39.5)	0.65 <sup>2</sup> , 0.42
Benzodiacepina	57 (53)	15 (46.9)	42 (55.3)	0.64 <sup>2</sup> , 0.43

**Tabla 16 (cont.). Variables asociadas al inicio precoz y tardío del trastorno**

	Total (DE)	Inicio precoz (≤20años) (32, 29.6%)	Inicio tardío (>20años) (76, 70.4%)	Valor P
<b>Puntuación CGI, media (DE)</b>	3.2 (1.6)	3.4 (1.7)	3.1 (1.5)	-1.0 <sup>1</sup> , 0.32
<b>Polaridad predominante [n (%)]</b>				1.31 <sup>2</sup> , 0.25
Maníaca	32 (30)	7 (21.9)	25 (32.9)	
Depresiva	76 (70)	25 (78.1)	51 (67.1)	
<b>Antecedentes familiares de trastorno mental [n (%)]</b>	76 (70)	23 (71.9)	53 (69.7)	0.049 <sup>2</sup> , 0.824
<b>Polaridad de inicio [n (%)]</b>				0.00 <sup>2</sup> , 1.00
Maníaca o mixta	27 (25)	8 (25)	19 (25)	
Depresiva	81 (75)	24 (75)	57 (75)	
<b>Discapacidad laboral escala Sheehan, media (DE)</b>	7.6 (3.5)	8.1 (3.2)	7.3 (3.6)	-1.04 <sup>1</sup> , 0.30
<b>Discapacidad social escala Sheehan, media (DE)</b>	5.7 (3.7)	6.5 (3.3)	5.4 (3.8)	-1.50 <sup>1</sup> , 0.14
<b>Discapacidad familiar escala Sheehan, media (DE)</b>	5.8 (3.7)	5.7 (3.8)	5.9 (3.7)	0.28 <sup>1</sup> , 0.78
<b>Número total de episodios, media (DE)</b>	10.36 (9.1)	14.1 (10.6)	8.9 (8.0)	-2.38 <sup>1</sup> , 0.020
<b>Número de episodios maníacos, media (DE)</b>	4.63 (4.82)	5.9 (6.7)	4.2 (3.7)	-1.44 <sup>1</sup> , 0.15
<b>Número de episodios depresivos, media (DE)</b>	4.75 (3.82)	6.8 (4.6)	3.9 (3.1)	-2.73 <sup>1</sup> , 0.011
<b>Apoyo social escala SASS, media (DE)</b>	34.7 (10.2)	34.8 (10.0)	34.6 (10.4)	-0.10 <sup>1</sup> , 0.92
<b>Abuso de alcohol [n (%)]</b>				4.69 <sup>2</sup> , 0.030
CAGE <2	93 (86)	24 (75)	69 (90.8)	
CAGE ≥2	15 (14)	8 (25)	7 (9.2)	
<b>Dependencia nicotínica [n (%)]</b>				5.73 <sup>2</sup> , 0.017
Fagerström <6	21 (44)	19 (59.4)	61 (81.3)	
Fagerström ≥6	27 (56)	13 (40.6)	14 (18.7)	

CGI: Clinical Global Impression; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale; CAGE: Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener (questionnaire); DE: Desviación estándar.

1. Student's *t* test, 2. Chi-square test; 3. ANOVA

### 3.6 Características asociadas a la polaridad de inicio (PI)

Por otro lado, la PID estuvo asociada en nuestra muestra al TBII, a una mayor discapacidad familiar en la SDS y a un mayor retraso diagnóstico. Los resultados se enumeran en la **Tabla 17**.

**Tabla 17. Variables asociadas a la polaridad de inicio maníaca y depresiva**

	Total	PI maníaca (27, 25%)	PI depresiva (81, 75%)	Valor de P
<b>Edad, media (DE)</b>	48(14)	43.6 (11.5)	49.73 (14.6)	-1.973 <sup>1</sup> , 0.51
<b>Sexo [n (%)]</b>				0.13 <sup>2</sup> , 0.72
Hombre	33(30.6)	9 (27.3)	24 (69.7)	
Mujer	75(69.4)	18 (24)	57 (76)	
<b>Estado civil [n (%)]</b>				3.72 <sup>2</sup> , 0.054
Casado	65(60)	12 (18.5)	53 (81.5)	
Otro	43(40)	15 (34.9)	28 (65.1)	
<b>Nivel educativo [n (%)]</b>				3.598 <sup>3</sup> , 0.165
Primaria	61(57)	13 (21.3)	48 (78.7)	
Secundaria	28(26)	6 (21.4)	22 (78.6)	
Universidad	19(17)	8 (42.1)	11 (57.9)	
<b>Situación laboral [n (%)]</b>				0.542 <sup>3</sup> , 0.763
Discapacitado (temporal/permanente)	51(47.2)	12 (23.5)	39 (76.5)	
Desempleado	23(21.3)	5 (21.7)	18 (78.3)	
En activo (jornada parcial/completa)	34(31.5)	10 (29.4)	24 (70.6)	
<b>Tipo de TB [n (%)]</b>				9.257 <sup>2</sup> , <b>0.002</b>
TBI	80(74)	26 (32.5)	54 (67.5)	
TBII	28(26)	1 (3.6)	27 (96.4)	
<b>Retraso diagnóstico en años, media (DE)</b>	8.9(9.5)	3.15 (3.6)	10.7 (9.9)	-3.893 <sup>1</sup> , <b>0.000</b>
<b>Síntomas psicóticos en el pasado [n (%)]</b>	40 (38)	14 (35)	26 (65)	3.388 <sup>2</sup> , 0.066
<b>Antecedentes de ingresos hospitalarios [n (%)]</b>	73(68)	23 (31.5)	50 (68.5)	5.086 <sup>2</sup> , <b>0.024</b>
<b>Antecedentes de intentos de suicidio [n (%)]</b>	38(35)	6 (15.8)	32 (84.2)	2.653 <sup>2</sup> , 0.103
<b>Tratamiento actual [n (%)]</b>				
Eutimizantes	92(85)	22 (23.9)	70 (76.1)	0.391 <sup>2</sup> , 0.53
Antipsicóticos	48(44)	15 (31.3)	33 (68.8)	1.8 <sup>2</sup> , 0.180
Antidepresivos	40(37)	7 (17.5)	33 (82.5)	1.906 <sup>2</sup> , 0.167
Benzodiazepinas	57(53)	16 (28.1)	41 (71.9)	0.607 <sup>2</sup> , 0.436
<b>Puntuación CGI, media (DE)</b>	3.2(1.6)	3.1 (1.8)	3.23 (1.2)	-0.35 <sup>1</sup> , 0.727
<b>Edad de inicio [n (%)]</b>				0.00 <sup>2</sup> , 1.00
≤20 años	32(30)	8 (25)	24 (75)	
>20 años	76(70)	19 (25)	57 (75)	
<b>Antecedentes familiares de trastorno mental [n (%)]</b>	76(70)	21 (27.6)	55 (72.4)	0.947 <sup>2</sup> , 0.33
<b>Polaridad predominante [n (%)]</b>				19.184 <sup>2</sup> , <b>0.000</b>
Maníaca o mixta	32(29.6)	17 (53.1)	15 (46.9)	
Depresiva	76(70.4)	10 (13.2)	66 (86.8)	
<b>Discapacidad laboral escala Sheehan, media (DE)</b>	7.6(3.5)	8.0 (3.8)	7.4 (3.4)	0.82 <sup>1</sup> , 0.412
<b>Discapacidad social escala Sheehan, media (DE)</b>	5.7(3.7)	5.5 (3.8)	5.8 (3.6)	-0.363 <sup>1</sup> , 0.718
<b>Discapacidad familiar escala Sheehan, media (DE)</b>	5.8(3.7)	6.4 (3.9)	5.6 (3.7)	0.970 <sup>1</sup> , 0.334
<b>Número total de episodios, media (DE)</b>	10.4(9.1)	10.4 (7.4)	10.6 (9.8)	-0.082 <sup>1</sup> , 0.935
<b>Número de episodios maníacos, media (DE)</b>	4.63(4.82)	6.9 (6.7)	3.8 (3.5)	2.612 <sup>1</sup> , <b>0.011</b>
<b>Número de episodios depresivos, media (DE)</b>	4.75(3.82)	3.3 (2.6)	5.4 (4.1)	-2.142 <sup>1</sup> , <b>0.036</b>
<b>Apoyo social escala SASS, media (DE)</b>	34.7(10.2)	37.1 (9.0)	33.8 (10.6)	1.445 <sup>1</sup> , 0.151
<b>Abuso de alcohol [n (%)]</b>				0.026 <sup>2</sup> , 0.872
CAGE <2	93(86)	23 (24.7)	70 (75.3)	
CAGE ≥2	15(14)	4 (26.7)	11 (73.3)	
<b>Dependencia nicotínica [n (%)]</b>				4.757 <sup>2</sup> , 0.029
Fagerström<6	81(75)	16 (19.8)	65 (80.2)	
Fagerström≥6	27(25)	11 (40.7)	16 (59.3)	

CGI: Clinical Global Impression; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale; CAGE: Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener (questionnaire); DE: Desviación estándar.

1. Student's *t* test, 2. Chi-square test; 3. ANOVA

### 3.7 Características asociadas a la Polaridad Predominante (PP)

Los pacientes de PD tenían mayor retraso diagnóstico, índices más altos en la CGI y era más frecuente que hubieran debutado con un episodio depresivo y que hubieran recibido el diagnóstico de TBI. Por su parte, los pacientes de PM habían necesitado más ingresos

hospitalarios a lo largo del trastorno. En la **Tabla 18** se recogen con más detalle todas las variables analizadas.

**Tabla 18. Variables asociadas a la polaridad predominante**

	Total	PP maníaca (32, 29.6%)	PP depresiva (76, 70.4%)	Valor de P
<b>Edad, media (DE)</b>	48(14)	46.9 (11.4)	48.7 (15.1)	-0.68 <sup>1</sup> , 0.50
<b>Sexo [n (%)]</b>				0.01 <sup>2</sup> , 0.92
Hombre	75(69)	10 (30.3)	23 (69.7)	
Mujer	33(31)	22 (29.3)	53 (70.7)	
<b>Estado civil [n (%)]</b>				0.10 <sup>2</sup> , 0.75
Casado	65(60)	20 (62.5)	45 (59.2)	
Otro	43(40)	12 (37.5)	31 (40.8)	
<b>Nivel educativo [n (%)]</b>				0.44 <sup>3</sup> , 0.51
Primaria	61(57)	17 (53.1)	44 (57.9)	
Secundaria	28(26)	8 (25)	20 (26.3)	
Universidad	19(17)	7 (21.9)	12 (15.8)	
<b>Situación laboral [n (%)]</b>				2.07 <sup>3</sup> , 0.15
Discapacitado (temporal/permanente)	51(47.2)	20 (62.5)	31 (40.8)	
Desempleado	23(21.3)	3 (9.4)	20 (26.3)	
En activo (jornada parcial/completa)	34(31.5)	9 (28.1)	12 (15.8)	
<b>Tipo de TB [n (%)]</b>				9.17 <sup>2</sup> , <b>0.002</b>
TBI	80(74)	30 (37.5)	50 (62.5)	
TBII	28(26)	2 (7.1)	26 (92.9)	
<b>Retraso diagnóstico en años, media (DE)</b>	8.9(9.5)	5.5 (6.4)	10.2 (10.0)	-2.92 <sup>1</sup> , <b>0.004</b>
<b>Síntomas psicóticos en el pasado [n (%)]</b>	40 (38)	15 (46.9%)	25 (32.9)	1.89 <sup>2</sup> , 0.17
<b>Antecedentes de ingresos hospitalarios [n (%)]</b>	73(68)	28 (87.5)	45 (41.7)	8.23 <sup>2</sup> , <b>0.004</b>
<b>Antecedentes de intentos de suicidio [n (%)]</b>	38(35)	9 (28.1)	29 (38.2)	0.99 <sup>2</sup> , 0.32
<b>Tratamiento actual [n (%)]</b>				
Eutimizantes	92(85)	26 (28.3)	66 (71.7)	0.56 <sup>2</sup> , 0.46
Antipsicóticos	48(44)	17 (53.1)	31 (40.8)	1.39 <sup>2</sup> , 0.24
Antidepresivos	40(37)	6 (18.8)	34 (44.7)	6.52 <sup>2</sup> , 0.011
Benzodiazepinas	57(53)	16 (50)	41 (53.9)	0.14 <sup>2</sup> , 0.71
<b>Puntuación CGI, media (DE)</b>	3.2(1.6)	2.6 (1.6)	3.5 (1.5)	-2.68 <sup>1</sup> , <b>0.009</b>
<b>Edad de inicio [n (%)]</b>				1.31 <sup>2</sup> , 0.25
≤20 años	32(30)	7 (21.9)	25 (32.9)	
>20 años	76(70)	25 (78.1)	51 (67.1)	
<b>Antecedentes familiares de trastorno mental [n (%)]</b>	76(70)	22 (68.8)	54 (71.1)	0.04 <sup>2</sup> , 0.81
<b>Polaridad de inicio [n (%)]</b>				19.18 <sup>2</sup> , < <b>0.001</b>
Maníaca o mixta	27(25)	17 (53.1)	10 (13.2)	
Depresiva	81(75)	15 (46.9)	66 (86.8)	
<b>Discapacidad laboral escala Sheehan, media (DE)</b>	7.6(3.5)	7.8 (3.3)	7.4 (3.6)	0.49 <sup>1</sup> , 0.62
<b>Discapacidad social escala Sheehan, media (DE)</b>	5.7(3.7)	5.3 (3.8)	5.9 (3.6)	-0.66 <sup>1</sup> , 0.51
<b>Discapacidad familiar escala Sheehan, media (DE)</b>	5.8(3.7)	4.8 (4.1)	6.3 (3.5)	-1.71 <sup>1</sup> , 0.093
<b>Número total de episodios, media (DE)</b>	10.36(9.1)	10.2 (7.5)	10.7 (10.2)	-0.28 <sup>1</sup> , 0.78
<b>Número de episodios maníacos, media (DE)</b>	4.63(4.82)	7.1 (6.0)	2.8 (2.3)	3.73 <sup>1</sup> , <b>0.001</b>
<b>Número de episodios depresivos, media (DE)</b>	4.75(3.82)	3.3 (2.9)	5.8 (4.1)	-3.05 <sup>1</sup> , <b>0.003</b>
<b>Apoyo social escala SASS, media (DE)</b>	34.7(10.2)	36.5 (9.1)	33.9 (10.6)	1.22 <sup>1</sup> , 0.23
<b>Abuso de alcohol [n (%)]</b>				0.07 <sup>2</sup> , 0.79
CAGE <2	93(86)	28 (87.5)	65 (85.5)	
CAGE ≥2	15(14)	4 (12.5)	11 (14.5)	
<b>Dependencia nicotínica [n (%)]</b>				0.24 <sup>2</sup> , 0.63
Fagerström <6	21(44)	23 (71.9)	58 (76)	
Fagerström ≥6	27(56)	9 (28.1)	18 (24)	

CGI: Clinical Global Impression; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale; CAGE: Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener (questionnaire); DE: Desviación estándar.

1. Student's *t* test, 2. Chi-square test; 3. ANOVA



### 3.8 Regresión logística

Con el objetivo de analizar la existencia de asociaciones intermedias, se llevó a cabo los correspondientes análisis multivariantes de la PP, el IPT y la PI. En el modelo estadístico, las variables sexo, edad, edad de inicio del TB, tipo de TB, antecedentes de psicosis y de hospitalizaciones, retraso diagnóstico medido en años, tipo de tratamiento farmacológico, puntuación de la CGI y de la SASS se incorporaron como variables independientes.

El IPT (**Tabla 19**) estuvo asociado a una mayor frecuencia de tratamiento antipsicótico, mayor retraso diagnóstico y a los antecedentes de síntomas psicóticos. Estos pacientes también tenían un mayor grado de apoyo social y eran más jóvenes que los que habían debutado tardíamente.

**Tabla 19. Regresión logística de las variables asociadas al Inicio precoz del trastorno**

Variables	n	%	OR Cruda	IC 95%	$\chi^2$ Pearson	df	Valor P	OR Ajustada	IC 95%	$\chi^2$ Wald	df	Valor P
<b>Uso actual de antipsicóticos</b>					8.26	1	<b>0.004</b>			11.43	1	<b>0.001</b>
No	11/60	18	1.0					1.0				
Sí	21/48	44	3.5	(1.4-8.2)				59.8	(5.6-641.9)			
<b>Antecedentes de psicosis</b>					1.89	1	0.17			6.03	1	<b>0.014</b>
No	17/68	25	1.0					1.0				
Sí	15/40	37	1.8	(0.7-4.2)				13.4	(1.7-106.5)			
	<b>Media</b>	<b>DE</b>			<b>t Student</b>	<b>df</b>	<b>Valor P</b>	<b>OR Ajustada</b>	<b>IC 95%</b>	<b><math>\chi^2</math> Wald</b>	<b>df</b>	<b>Valor P</b>
<b>Edad (años)</b>					4.68	106	<b>&lt;0.001</b>	0.72	(0.61-0.84)	16.5	1	<b>&lt;0.001</b>
Pacientes con inicio precoz	39.2	13.1										
Pacientes con inicio tardío	52.0	12.8										
<b>Retraso diagnóstico (años)</b>					-2.52	40.1	<b>0.016</b>	1.5	(1.7-1.9)	17.57	1	<b>&lt;0.001</b>
Pacientes con inicio precoz	13.0	12.3										
Pacientes con inicio tardío	7.1	7.2										
<b>Apoyo social (SASS)</b>					-0.10	106	0.92	1.1	(1.01-1.2)	4.1	1	<b>0.042</b>
Pacientes con inicio precoz	34.8	10.0										
Pacientes con inicio tardío	34.6	10.4										

Nota: En la regresión logística se controló por los factores de confusión sexo, edad, edad de inicio del TB, tipo de TB, antecedentes de psicosis y de hospitalizaciones, retraso diagnóstico medido en años, tipo de tratamiento farmacológico, puntuación de la CGI y de la SASS. El test de bondad de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era adecuado ( $\chi^2=3.94$ ;  $df=8$ ;  $P=0.86$ ).

En el caso de la PID (**Tabla 20**), las variables asociadas en la regresión logística fueron el diagnóstico de TBII, la PD, el retraso diagnóstico y la discapacidad familiar medida por la SDS.

**Tabla 20. Regresión logística de las variables asociadas a la polaridad de inicio depresiva**

Variables	n	%	OR Cruda	IC 95%	$\chi^2$ Pearson	df	Valor P	OR Ajustada	IC 95%	$\chi^2$ Wald	df	Valor P
<b>Polaridad predominante</b>					19.18	1	<0.001			7.19	1	0.007
Maníaca o mixta	15/32	46	1.0					1.0				
Depresiva	66/76	87	7.5	(2.9-19.6)				5.1	(1.5-16.7)			
<b>Tipo de TB</b>					9.26	1	0.002			4.34	1	0.037
Tipo I	54/80	67	1.0					1.0				
Tipo II	27/28	96	13.0	(1.7-100.9)				10.2	(1.1-90.8)			
<b>Discapacidad familiar (SDS)</b>					2.79	1	0.095			5.15	1	0.023
Menos de 7 (Bien)	42/51	82	1.0					1.0				
7 o más (Pobre)	39/57	53	1.4	(0.98-1.19)				4.1	(1.2-13.9)			
	<b>Media</b>	<b>DE</b>			<b>t Student</b>	<b>df</b>	<b>Valor P</b>	<b>OR Ajustada</b>	<b>IC 95%</b>	<b><math>\chi^2</math> Wald</b>	<b>df</b>	<b>Valor P</b>
<b>Retraso diagnóstico (años)</b>					-5.84	105	<0.001	1.24	(1.09-1.4)	9.96	1	0.002
Polaridad de inicio maníaca o mixta	3.1	3.6										
Polaridad de inicio depresiva	10.7	9.9										

Nota: En la regresión logística se controló por los factores de confusión sexo, edad, edad de inicio del TB, tipo de TB, antecedentes de psicosis y de hospitalizaciones, retraso diagnóstico medido en años, tipo de tratamiento farmacológico, puntuación de la CGI y de la SASS. El test de bondad de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era adecuado ( $\chi^2=5.95$ ;  $df=8$ ;  $P=0.65$ ).

Finalmente, las variables asociadas independientemente con la PD fueron la discapacidad laboral debida al TB, la PID y una mayor gravedad según la CGI (**Tabla 21**).

**Tabla 21. Regresión logística de las variables asociadas a la polaridad predominante depresiva**

Variables	n	%	OR Cruda	IC 95%	$\chi^2$ Pearson	df	Valor P	OR Ajustada	IC 95%	$\chi^2$ Wald	df	Valor P
<b>Polaridad de inicio</b>					19.18	1	<0.001			14.84	1	<0.001
Maníaca o mixta	10/27	37	1.0					1.0				
Depresiva	66/81	81	7.5	(2.9-19.6)				8.9	(2.9-27.1)			
<b>Discapacidad laboral debido a la enfermedad</b>					3.45	1	0.063			5.26	1	0.022
Sí	35/56	62	1.0	(0.19-1.05)				1.0				
No	41/52	79	0.45					3.5	(1.2-10.2)			
	<b>Media</b>	<b>DE</b>			<b>t Student</b>	<b>df</b>	<b>Valor P</b>	<b>OR Ajustada</b>	<b>IC 95%</b>	<b><math>\chi^2</math> Wald</b>	<b>df</b>	<b>Valor P</b>
<b>Gravedad según CGI</b>					2.68	106	0.009	1.6	(1.2-2.3)	8.22	1	0.004
Pacientes con PP maníaca	2.6	1.6										
Pacientes con PP depresiva	3.5	1.5										

Nota: En la regresión logística se controló por los factores de confusión sexo, edad, edad de inicio del TB, tipo de TB, antecedentes de psicosis y de hospitalizaciones, retraso diagnóstico medido en años, tipo de tratamiento farmacológico, puntuación de la CGI y de la SASS. El test de bondad de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era adecuado ( $\chi^2=7.15$ ;  $df=7$ ;  $P=0.41$ ).

### 3.7 Regresión lineal múltiple de la Edad de los primeros síntomas

En la regresión lineal múltiple (**Tabla 22**), la edad de los primeros síntomas mostró una correlación parcial significativa con la edad del paciente, el retraso diagnóstico y la puntuación en la escala SASS; mientras que la puntuación de la CGI no fue significativa. Este modelo explica un 76% de la varianza de la edad de inicio de los síntomas, lo que supone un resultado alto en las ciencias del comportamiento. Además, se encontró que la edad de los primeros síntomas disminuía a medida que aumentaba el retraso diagnóstico y la puntuación de la SASS; pero aumentaba conforme lo hacía la edad del paciente.

**Tabla 22. Regresión lineal múltiple de la edad de inicio de los primeros síntomas**

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente de correlación parcial</b>	<b>t<sub>exp</sub></b>	<b>Valor P</b>
<b>Edad</b>	0.86	16.48	<b>&lt;0.001</b>
<b>Retraso diagnóstico</b>	-0.634	-11.70	<b>&lt;0.001</b>
<b>Gravedad de la enfermedad (CGI)</b>	-0.055	-1.03	0.304
<b>Suma puntuación total SASS</b>	-0.14	-2.50	<b>&lt;0.014</b>

*Coefficiente de determinación ( $R^2$  ajustada)=0.76,  $F=80.01$ ,  $df=4, 103$ ,  $P<0.001$*

## **CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN**

Los especificadores diagnósticos (ED) son características adicionales del paciente que complementan el diagnóstico de trastorno bipolar (TB) y cuya presencia, en general, se asocia a un peor pronóstico. Mientras que la DSM-5 (APA, 2014) incluye 9 ED para el TB, se continúa analizando el impacto pronóstico de otras variables, entre las que destacan la polaridad predominante (PP), la polaridad de inicio (PI) y el inicio precoz del trastorno (IPT).

### **4.1 Polaridad predominante y pronóstico del trastorno bipolar**

La PP se refiere a la mayor frecuencia de recaídas de una polaridad a lo largo del trastorno y puede ser predominantemente maníaca (PM) o depresiva (PD). Aunque los estudios señalan que es una característica frecuente, también hay pacientes en los que una polaridad no llega a imponerse a la opuesta y que reciben el nombre de pacientes de polaridad indeterminada (PI<sub>d</sub>).

### **4.2 Criterios para definir a la polaridad predominante**

Actualmente no existe un consenso a la hora de definir a la PP pero la definición de Barcelona fue la más utilizada entre los trabajos de la revisión sistemática (Colom et al., 2006b, Goikolea et al., 2007, Rosa et al., 2008, García-López et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Vieta et al., 2009, Nivoli et al., 2011, Pachiarotti et al., 2011, Nivoli et al., 2013, Popovic et al., 2013b, Nivoli et al., 2014, Volkert et al., 2014, Da Silva et al., 2017, Janiri et al., 2017, Belizario et al., 2018, Vidal-Rubio et al., 2018, Belizario et al., 2019, Pallaskorpi et al., 2019, Sentissi et al., 2019, Carreño-Ruiz et al., 2020, Fico et al., 2020, Pal 2020, Argyropoulos et al., 2021 y Ghosal et al., 2021). Este criterio propone una relación entre las recaídas de 3:1, es decir, que al menos ha habido tres descompensaciones maníacas por cada descompensación depresiva o viceversa. La definición Harvard fue la segunda opción más utilizada y propone una relación 2:1, por lo que es suficiente con que las recaídas de un polo superen al opuesto para determinar la PP (Henry et al., 1999, Osher et al., 2000, Daban et al., 2006, Forty et al., 2009, González Pinto et al., 2010, Koyuncu et al., 2010, Belizario et al., 2017, Dols et al., 2017).

Otras características como la polaridad de la última recaída (Fountoulakis et al., 2019) y de la última hospitalización (Yang et al., 2013) también se han utilizado como criterios de la PP y en uno de los trabajos se diseñó un modelo estadístico basado en variables distintas al número de episodios, como los antecedentes de suicidio y el tipo de TB (Belizzario et al., 2019). Aunque ninguno de los trabajos especifica los motivos de elegir un determinado criterio, los criterios longitudinales (Barcelona y Harvard) parecen más adecuados que los transversales (signo de la última recaída u hospitalización) dado el carácter crónico del TB. Además, posiblemente sea preferible un criterio restrictivo que disminuya los falsos positivos y que incluya a los pacientes de PI<sub>d</sub>, de modo que permita formar una clasificación estable en el

tiempo y que describa fielmente la realidad de la práctica diaria. De entre todas las opciones analizadas, la definición Barcelona es la que posiblemente reúne todas estas cualidades.

### 4.3 Relación con la polaridad de inicio

La clasificación de la PP depende de dos datos fundamentales. El primero es el número de descompensaciones a lo largo del trastorno y, el segundo, determinar si los episodios han sido al polo maníaco o depresivo. Este hecho implica que la PP sea una clasificación altamente dependiente de la duración del trastorno, de modo que algunos autores han señalado que su estabilidad aumenta a medida que también lo hace el tiempo de observación (Belizzario et al., 2018 y Pallaskorpi et al., 2019).

Para solventar ese problema, especialmente durante las primeras fases del trastorno, se debe recurrir a la polaridad de inicio (PI) o signo de la primera descompensación. La bibliografía muestra que la PI tiene una influencia importante en el pronóstico porque los pacientes que debutan con un episodio maníaco (PIM) suelen presentar mayor comorbilidad con sustancias (Daban et al., 2006, Chaudhury et al., 2007, Baldessarini et al., 2013 y Dols et al., 2017) y más síntomas psicóticos (Perugi et al., 2000, Daban et al., 2006, Chaudhury et al., 2007 y Neves et al., 2009), mientras que los pacientes cuyo primer episodio es depresivo (PID) se asocian a más comorbilidad ansiosa (Perlis et al., 2005, Colom et al., 2006b, Chaudhury et al., 2007, Azorin et al., 2009, Azorin et al., 2011, Etain et al., 2012 y Baldessarini et al., 2013) y a mayor riesgo de suicidio (Perugi et al., 2000, Perlis et al., 2005, Daban et al., 2006, Chaudhury et al., 2007, Forty et al., 2009, Azorin et al., 2009, Neves et al., 2009, Azorin et al., 2011, Etain et al., 2012 y Baldessarini et al., 2013), entre otras características (**Tabla 5**).

Además, numerosos trabajos han señalado una relación directa entre la PIM y la PM posterior (Forty et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Pallaskorpi et al., 2019) y entre la PID y la PD (Daban et al., 2006, Colom et al., 2006b, Rosa et al., 2008, Forty et al., 2009, Mazzarini et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Grover et al., 2021) por lo que ambos conceptos, PI y PP, se deben tener en cuenta a la hora de describir detalladamente la polaridad de un determinado paciente.

### 4.4 Estudio sistemático de la polaridad

Una de las principales conclusiones tras revisar la bibliografía es que existe una gran variabilidad metodológica entre los trabajos que han analizado la PP. Estas diferencias se refieren tanto al diseño de los estudios como a los criterios utilizados para definir a la PP, y es una circunstancia que puede haber influido significativamente en que la PP no se haya aceptado como ED a pesar su impacto sobre el pronóstico.

En este sentido, la definición de Barcelona se postula como un método adecuado para determinar la PP de un paciente. Se trata de una definición que tiene en cuenta el carácter longitudinal del TB y, además, permite discriminar mejor a los pacientes puesto que se trata de un criterio altamente restrictivo. Como se ha señalado previamente, dicho criterio debe ser complementado mediante la determinación de la PI y, así, realizar una descripción completa de la polaridad de un determinado paciente. Estas dos recomendaciones son importantes y se recomienda que se tengan en cuenta en futuros trabajos de cara a desarrollar un estudio sistemático de la polaridad.

## **4.5 Prevalencia de la polaridad predominante**

### **4.5.a) Prevalencia general**

Aparte de los tres trabajos cuyas muestras estaban compuestas en su totalidad por pacientes de PP (Daban et al., 2006, Colom et al., 2006b y Dols et al., 2017), el valor más bajo de la prevalencia fue del 29.9% (Sentissi et al., 2019) y el más alto del 87.7% (Grover et al., 2021). Esta amplia variabilidad no parece estar relacionada con factores como la edad media de la muestra, el sexo o el tipo de TB ni con la definición utilizada para la PP. En cambio, en las muestras en las que se utilizaron a la vez la definición Barcelona y la de Harvard (Baldessarini et al., 2012, Azorin et al., 2015, Albert et al., 2021 y Grover et al., 2021) se observó un aumento de la prevalencia de PP con la definición Harvard, puesto que se trata de un criterio más laxo que la definición Barcelona.

Otra conclusión importante es que la mayoría de las muestras incluían a pacientes de polaridad indeterminada (PI<sub>d</sub>), es decir, hay pacientes en los que las descompensaciones de un signo no se imponen a las de signo contrario. Como se señalará a continuación, estos pacientes muestran características diferentes a los que sí desarrollan una PP a medida que evoluciona el trastorno.

### **4.5.b) Prevalencia por tipo de polaridad predominante**

En cuanto al tipo específico de polaridad, la prevalencia de PD se situó entre el 16.9% (Osher et al., 2000) y el 65.47% (Azorin et al., 2015) frente a la de la PM que iba desde el 8.9% (Azorin et al., 2015) hasta el 57.33% (Daban et al., 2006). Cabe destacar que la PD fue la más frecuente en EEUU y Europa mientras que la polaridad más frecuente en muestras orientales fue la PM, una diferencia que algunos autores han relacionado con factores genéticos y geográficos relacionados con la exposición solar (Subramanian y Kattimani, 2017). Por sexos, la PD se ha descrito con mayor frecuencia en la mujer (Nivoli et al., 2011, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Vidal-Rubio et al., 2018) mientras que en el hombre es más frecuente la PM (Popovic et al., 2014 y Vidal-Rubio et al., 2018).

#### **4.6 Importancia pronóstica de la polaridad depresiva**

La bibliografía señala que el pronóstico (Simon et al., 2007) y la calidad de vida (Pascual-Sánchez et al., 2020) son peores en la PD que en la PM, una circunstancia que puede explicarse por la influencia de tres factores importantes. En primer lugar, existe una clara relación entre la conducta suicida y la PD (Colom et al., 2006b, Rosa et al., 2008, Mazzarini et al., 2009, González-Pinto et al., 2010, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014, Vidal-Rubio 2018, y Albert et al., 2021), de modo que una revisión sistemática sobre el riesgo de suicidio en el TB ha señalado que la PD es uno de los principales factores de riesgo junto a los intentos autolíticos previos y la ausencia de apoyo social (Miller y Black, 2020). En segundo lugar, la frecuencia de trastorno bipolar tipo II (TBII) es mayor en la PD que en la PM (Colom et al., 2006b, Goikolea et al., 2007, Rosa et al., 2008, Colom y Vieta, 2009, Popovic et al., 2014, Dols et al., 2017, Vidal-Rubio et al., 2018 y Grover et al., 2021) lo que también repercute negativamente sobre el pronóstico puesto que los pacientes TBII se descompensan más y tienen menos probabilidad de alcanzar la recuperación completa tras una recaída que los pacientes TBI (APA, 2014). Por último, el tercer factor que empeora la evolución en la PD son las limitaciones terapéuticas ya que algunos tratamientos (antidepresivos) pueden incluso agravar el cuadro al inducir la aparición de síntomas mixtos y virajes maníacos (Pachiarotti et al., 2013 y Viktorin et al., 2014).

En la PD se pueden observar otras manifestaciones de mal pronóstico como el patrón melancólico (Colom et al., 2006b y Popovic et al., 2014) y estacional de los síntomas (Colom et al., 2006b, Goikolea et al., 2007, Yang et al., 2013 y Vidal-Rubio et al., 2018), así como los síntomas mixtos (Colom et al., 2006b, Mazzarini et al., 2009 y Pachiarotti et al., 2011) cuya presencia multiplica por dos el riesgo de suicidio en estos pacientes (Baldessarini et al., 2012).

#### **4.7 Importancia pronóstica de la polaridad maníaca**

Si bien el pronóstico de la PM parece ser mejor, se deben tener en cuenta varios factores que pueden influir negativamente en la evolución de estos pacientes. El primero es el consumo de sustancias antes del inicio del trastorno, una característica más frecuente en la PM (Colom et al., 2006b, Daban et al., 2006 y Popovic et al., 2014) y que se asocia a mayor riesgo de recaídas (Swann, 2010), a más agresividad y conductas violentas (Grunebaum et al., 2006) y a más ingresos hospitalarios (Hoblyn et al., 2009). Por otro lado, en la PM son más frecuentes los síntomas psicóticos que en la PD (Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014, Azorin et al., 2015, Dols et al., 2017, Belizzario et al., 2018, Vidal-Rubio et al., 2018, Pallaskorpi et al., 2019 y Grover et al., 2021) así como la comorbilidad con los trastornos de personalidad y una mayor frecuencia de hospitalizaciones (Daban et al., 2006, Colom et al., 2006b, González-Pinto et al., 2010, Popovic et al., 2014, Azorin et al., 2015, Belteczki et al., 2017, Dols et al., 2017 y



Belizario et al., 2018). Por último, la ciclación rápida también parece ser más frecuente en la PM, una asociación que empeora el pronóstico al reducir la eficacia terapéutica (Bauer et al., 2008) y porque disminuye la probabilidad de alcanzar fases estables de eutimia (Belteczki et al., 2017).

#### **4.8 Relación entre la polaridad predominante y el inicio precoz del trastorno**

La edad de inicio hace referencia a la edad de la primera descompensación (Joyce, 1984) y, en función de ella, el TB puede ser precoz (inicio precoz del trastorno, IPT) o tardío. Un mayor número de trabajos ha relacionado el IPT con la PM (Daban et al., 2006, González-Pinto et al., 2010, Popovic et al., 2014 y Grover et al., 2021) si bien otros trabajos han observado el IPT en la PD (Rosa et al., 2008) y hay otros que no encontraron diferencias (Colom et al., 2006b y Baldessarini et al., 2012).

El IPT, junto a la PP y la PI, es una característica que se está analizando como futuro ED dada su relevancia en el pronóstico del TB. El único metanálisis publicado hasta la fecha (Joslyn et al., 2016) ha señalado que, de entre todas las variables analizadas, la comorbilidad ansiosa y por consumo de sustancias, la conducta suicida y la ciclación rápida fueron las únicas características que mostraron una asociación independiente con el IPT. Además, los autores de dicha revisión subrayaron la amplia variabilidad metodológica entre los estudios seleccionados, especialmente a la hora de distinguir el inicio precoz del tardío. Esta circunstancia pudo influir en que no hubiera asociaciones significativas con algunas variables importantes como los síntomas psicóticos, que tradicionalmente sí se han relacionado con el IPT (Yildiz y Sachs, 2003 y Suominen et al., 2007). Por último, el análisis estadístico estableció la edad de 20 años como el punto de corte adecuado para delimitar el IPT (Joslyn et al., 2016), un criterio que se ha seguido para la realización de la presente tesis.

La forma en que se manifiestan los síntomas también se va a ver influida por el IPT. Mientras que en los adultos los episodios son más largos y estables, en niños y adolescentes son breves y con frecuentes oscilaciones (Goldstein y Birmaher, 2012). Además, la irritabilidad fácil es una forma frecuente pero inespecífica de expresar el malestar en los más jóvenes y que contribuye a que en muchos casos se produzca un retraso diagnóstico en este grupo de pacientes (Goldstein y Birmaher, 2012).

Conocer estos factores (expresión diferente de los síntomas, comorbilidad ansiosa y con sustancias, mayor riesgo suicida y de ciclación rápida) es importante a la hora de establecer el plan terapéutico individual de los pacientes con IPT ya que repercuten significativamente en el pronóstico. Otra idea importante es que dichos factores son susceptibles de intervención desde

las primeras fases de la enfermedad, de modo que puede ser recomendable incluirlos en los programas de psicoeducación de este tipo de pacientes.

#### **4.9 Polaridad predominante y psicoeducación**

La psicoeducación se define como un conjunto de estrategias orientadas a aportar al paciente y a la familia información relevante para el manejo de la enfermedad (Smith et al., 2010). Entre los objetivos fundamentales se encuentra el evitar nuevas recaídas, para lo cual es muy importante que el paciente aprenda a detectar los pródromos, a manejar la sintomatología y el estigma asociado a la enfermedad, así como favorecer una relación adecuada con la medicación y fomentar estilos de vida saludable (Salcedo et al., 2016). El formato de la psicoeducación ha sido tradicionalmente presencial, tanto individual como en grupo, si bien en los últimos años van apareciendo herramientas *online* y basadas en aplicaciones (Salcedo et al., 2016). En cualquier caso, establecer una adecuada relación terapéutica con el paciente es elemental y la psicoeducación no ha demostrado eficacia durante las fases maníacas o depresivas, por lo que debe hacerse durante la eutimia (Norcross y Wampold, 2011).

En la actualidad se dispone de dos grandes programas de psicoeducación para el TB. Uno es el Programa de Barcelona (Colom et al., 2006a) y el otro el Programa Estructurado por Objetivos (*The Life Goals Program*) (Bauer y McBride, 1996), ambos organizados en diferentes sesiones de varias semanas de duración. En cuanto al Programa Estructurado por Objetivos, ha demostrado una eficacia similar a 20 sesiones de psicoterapia cognitivo conductual pero a un coste inferior (Parikh et al., 2012) por lo que se posiciona como una intervención altamente eficiente. En ambos programas el trabajo con la familia es un aspecto esencial ya que las ideas preconcebidas y la falta de información se han relacionado con un afrontamiento inadecuado de la enfermedad (Gutiérrez-Rojas et al., 2013). Por contra, las intervenciones familiares reducen la sobrecarga del entorno (Reinares et al., 2004) y mejoran los síntomas depresivos en los cuidadores (Perlick et al., 2010) lo que repercute en un descenso de las recaídas (Perry et al., 1999) y una mejor adherencia terapéutica (Miklowitz et al., 2003). Por tanto, la psicoeducación dirigida al paciente y la familia constituye un pilar básico sobre el que se recomienda articular el tratamiento del TB.

La principal ventaja de incluir la PP en los programas de psicoeducación es va a permitir orientar las intervenciones a aquellas circunstancias más relevantes para el paciente. Por ejemplo, aprender a manejar las ideas de autolisis ha demostrado ser una medida especialmente eficaz en pacientes de PD (Joas et al., 2020) y, en el caso de la PM, se debe insistir en la prevención del consumo de sustancias dada la elevada comorbilidad en este grupo de pacientes. Se pretende, por tanto, pasar de un abordaje general de la sintomatología a uno más específico, con el objetivo de mejorar el pronóstico desde las primeras fases de la

enfermedad. En este sentido, también puede ser relevante incorporar los conceptos de PI e IPT dada su relación con los síntomas ansiosos y psicóticos, entre otros.

#### **4.10 Polaridad predominante y tratamiento farmacológico**

Los tratamientos disponibles en el TB se pueden clasificar según su eficacia antimaniáca y antidepresiva de acuerdo al Índice de Polaridad (IP). Como se señaló en la Introducción, cuando el IP es igual a 1, el fármaco tiene una eficacia igual sobre los síntomas maníacos y depresivos (litio y quetiapina), mientras que un  $IP > 1$  representa a los tratamientos antimaniacos (risperidona, aripiprazol) y el  $IP < 1$  es propio de los fármacos con mayor eficacia antidepresiva (lamotrigina, valproato). El IP se obtiene de la relación entre el NNT de un episodio maníaco dividido por el NNT de un episodio depresivo y la eficacia sobre cada polaridad es mayor cuanto más se aleja de la unidad. Fue descrito inicialmente por Popovic y cols. (Popovic et al., 2014) y revisado posteriormente (Carvalho et al., 2015) para incluir nuevos estudios y el IP de diversas combinaciones (**Tabla 7**). La respuesta a los inyectables de larga duración (ILD) también se ve influida por la polaridad, de modo que los ILD son más eficaces sobre los síntomas maníacos, pero pueden empeorar los síntomas depresivos e inducir episodios mixtos (Pachiarotti et al., 2019).

De acuerdo a todo lo anterior, la PP puede ser un factor importante a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente. En la PD puede ser recomendable plantear el uso de lamotrigina puesto que la sintomatología depresiva es el factor que mejor predice una respuesta positiva a este fármaco (Woo et al., 2020) o la combinación de olanzapina y valproico (Carvalho et al., 2015). Por su parte, en los de PM se observa una mejor respuesta a los ILD, a la risperidona y a la combinación de aripiprazol y litio (Carvalho et al., 2015). Otras opciones como el litio y la quetiapina tienen un IP cercano a 1 por lo que son igualmente efectivos en la PD y en la PM. Por último, el uso de carbamacepina como eutimizante en pacientes de PM puede ser preferible a otras opciones cuando el litio está contraindicado (Grunze et al., 2021).

#### **4.11 Líneas futuras de la polaridad predominante**

##### **4.11.a) Deterioro cognitivo**

Clásicamente se ha relacionado al deterioro cognitivo con los pacientes que presentan un mal control de la enfermedad y que experimentan recaídas frecuentes. Sin embargo, una revisión reciente ha señalado que dicho deterioro puede ser una característica individual de mal pronóstico y que, en realidad, puede estar relacionada con otras variables de la enfermedad (Van Rheenen et al., 2020). El estudio añade que estos pacientes presentan un estado inflamatorio crónico de bajo grado que afecta a los procesos de neurogénesis y neuroplasticidad y que se va a

ver agravado por la presencia de episodios maníacos y psicóticos (López-Jaramillo et al., 2010). Esta circunstancia puede explicar el resultado de otro trabajo en el que los pacientes de PM fueron los que mostraron un mayor deterioro cognitivo en comparación a los de PD y PId, a pesar de que los pacientes de PM eran los que menos recaídas habían presentado (Belizario et al., 2017). Efectivamente, un número elevado de episodios maníacos se ha relacionado a más alteraciones cognitivas (López-Jaramillo et al., 2010) y en la PM se han descrito alteraciones encefálicas tanto estructurales (Carreño-Ruiz et al., 2020) como funcionales (Argyropoulos et al., 2021).

#### **4.11.b) Polaridad indeterminada**

Previamente se ha definido que un paciente de PId es aquel en el que la proporción de descompensaciones de una polaridad no llega a superar a la de signo contrario. Aunque los primeros trabajos sobre la PP apenas contemplaban esta posibilidad, la mayoría de trabajos recientes sí incluyen a la PId como una categoría paralela a la PM y PD, de modo que en la revisión sistemática la prevalencia de PId se situó entre el 12.3 y el 71.1% (mediana 40.96%). La PId muestra algunas similitudes con la PD como el elevado riesgo de suicidio (Pallaskorpi et al., 2019) y con la PM ya que puede requerir frecuentes hospitalizaciones (Sentissi et al., 2019), pero también se han descrito ciertas particularidades como el patrón estacional de la sintomatología (Fico et al., 2020) y el IPT (Sentissi et al., 2019). Por tanto, para poder aclarar si la PId representa en realidad una categoría distinta, se recomienda que los futuros trabajos la incluyan en sus correspondientes análisis, para lo cual es muy importante que se utilice una definición restrictiva de la PP que permita clasificar adecuadamente a cada grupo de pacientes.

## **4.12 Estudio descriptivo sobre una muestra de pacientes ambulatorios diagnosticados de trastorno bipolar**

### **4.12.a) Metodología**

La metodología se explica con más detalle en el Capítulo 2. En síntesis, llevamos a cabo un estudio con diseño observacional, descriptivo y transversal sobre una muestra de pacientes ambulatorios diagnosticados de TBI y TBII. El primer objetivo fue determinar la prevalencia de la PP, PI y el IPT en la muestra y, a continuación, analizar si esas características estaban asociadas con ciertas variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, la muestra final estuvo compuesta por 108 pacientes.

El criterio Harvard fue el utilizado para definir a la PP siguiendo el ejemplo de otros trabajos (Henry et al., 1999, Osher et al., 2000, Daban et al., 2006, Forty et al., 2009, González Pinto et al., 2010, Koyuncu et al., 2010, Belizario et al., 2017 y Dols et al., 2017). Esta definición es la menos restrictiva dentro de las definiciones longitudinales, ya que establece una relación 2:1 entre las recaídas frente a la de 3:1 que propone la de Barcelona. Ya que el tamaño muestral en nuestro estudio era relativamente pequeño, se decidió recurrir al criterio Harvard porque permitió formar grupos de comparación lo suficientemente amplios para llevar a cabo los análisis estadísticos.

En cuanto a la PI, el criterio seleccionado fue la polaridad de la primera descompensación y en el caso del IPT se estableció un punto de corte a la edad de 20 años siguiendo las últimas recomendaciones (Joslyn et al., 2016).

### **4.12.b) Prevalencias de la polaridad predominante, polaridad de inicio y del inicio precoz del trastorno**

Toda la muestra estuvo compuesta por pacientes de PP, así que la prevalencia fue del 100%. Este resultado ha sido publicado por otros autores que utilizaron tanto la definición Harvard (Daban et al., 2006 y Dols et al., 2017) como la de Barcelona (Colom et al., 2006b), si bien lo habitual en la práctica es que también haya pacientes de PI. Atendiendo al tipo específico de PP, la muestra estuvo compuesta mayoritariamente por pacientes de PD ya que se obtuvo una prevalencia del 70%, el valor más alto de entre todos los artículos publicados hasta la fecha. La prevalencia de PM fue del 30%, así que los resultados coinciden con la mayoría de trabajos procedentes de Occidente en los cuales se ha descrito un claro predominio de la PD sobre la PM (Subramanian y Kattimani, 2017).

También se analizó el tipo de polaridad de la primera descompensación. Así, la gran mayoría de pacientes había debutado con un episodio depresivo (75% mostraron una PID frente al 25% restante cuya PI fue maníaca). Este resultado coincide con la bibliografía, en la cual se

describe que más de dos tercios de los pacientes TB debutan con una depresión (Perugi et al., 2000, Perlis et al., 2005, Daban et al., 2006, Chaudhury et al., 2007, Forty et al., 2009, Etain et al., 2012, Baldessarini et al., 2013, Tundo et al., 2015 y Chremaschi et al., 2017). Por último, el 70% de la muestra había debutado con 20 años o menos y presentaban un IPT frente al 30% cuyo inicio era de tipo tardío.

### **4.13 Análisis multivariantes**

#### **4.13.a) Polaridad predominante**

La regresión logística mostró que la PD estaba asociada con la PID, con una mayor gravedad de acuerdo a la puntuación en la escala *Clinical Global Impression* (CGI) (Guy, 1976) y con una mayor discapacidad laboral medida por la Escala de Sheehan (SDS) (Sheehan et al., 1996). En primer lugar, la relación entre la PID y la PD es una de las más repetidas en la literatura (Colom et al., 2006b, Daban et al., 2006, Rosa et al., 2008, Mazzarini et al., 2009, Forty et al., 2009, Baldessarini et al., 2012, Popovic et al., 2014 y Grover et al., 2021) y también una de las más importantes porque ayuda a clasificar al paciente según la PP desde las primeras fases del trastorno. Por ejemplo, un paciente con pocas recaídas y cuyo primer episodio ha sido depresivo tiene una probabilidad elevada de desarrollar una PD con el paso del tiempo, por lo que podría beneficiarse de intervenciones tempranas como el abordaje específico del riesgo de suicidio.

A lo largo de este trabajo se ha indicado que la PD evoluciona peor desde el punto de vista clínico que los pacientes de PM. Efectivamente, la puntuación de la CGI fue significativamente más alta en nuestro estudio en el grupo de PD que en el de PM, un resultado que de forma directa muestra lo que otros trabajos han señalado indirectamente al relacionar a la PD con una peor calidad de vida (Pascual-Sánchez et al., 2020) y con una probabilidad baja de recuperación intercrisis (Grover et al., 2021), entre otras características. Siguiendo con el peor pronóstico de la PD, también se encontró que este grupo tenía unas tasas de discapacidad laboral más altas que la de los pacientes de PM. No hemos encontrado referencias previas en la literatura para este hallazgo, por lo que supone uno de los principales resultados de nuestro trabajo y que subraya que las recaídas depresivas son uno de los factores que más contribuyen al deterioro funcional y de la calidad de vida de los pacientes TB (Gutiérrez-Rojas et al., 2008 y 2011 y Pascual-Sánchez et al., 2020).

#### **4.13.b) Polaridad de inicio**

Por su parte, la PID estuvo asociada en la regresión logística con el diagnóstico de TBII, con un mayor retraso diagnóstico y con la discapacidad familiar medida con la SDS (Sheehan et al., 1996).

A diferencia del TBI, las recaídas depresivas predominan en el TBII tanto como formas de inicio (Tundo et al., 2015 y Chremaschi et al., 2017) como en la evolución posterior del cuadro (Colom et al., 2006b, Goikolea et al., 2007, Rosa et al., 2008, Colom y Vieta 2009, Popovic et al., 2014, Dols et al., 2017 y Vidal-Rubio et al., 2018). Además, los episodios depresivos en el TBII son más frecuentes y tienen una duración mayor (APA, 2014), por lo que nuestros resultados refuerzan la importante relación entre el TBII y los síntomas depresivos.

La probabilidad de retraso diagnóstico fue mayor en el grupo de PD que en los pacientes de PM y, según la bibliografía, no hay referencias previas para este hallazgo. De acuerdo a los criterios diagnósticos actuales, no es posible diagnosticar el TB hasta que no tiene lugar la primera descompensación maníaca (APA, 2014) así que los pacientes con una PID tienen mayor probabilidad de retraso diagnóstico porque es más probable que aumente el tiempo entre el debut de la sintomatología y el diagnóstico adecuado de TB. Por tanto, es importante distinguir entre la depresión unipolar y la bipolar mediante la descripción de ciertas características que son más habituales en un tipo y otro de depresión. Por ejemplo, el inicio a edades muy tempranas, los antecedentes familiares y la relación con el postparto son características más frecuentes en la depresión bipolar que en la unipolar (Vieta y Sola, 2019). Además, la depresión bipolar es más endógena, lo que significa que no guarda tanta relación con factores externos, el paciente se encuentra peor durante las primeras horas del día y que la respuesta a los antipsicóticos y eutimizantes es mejor que en la depresión unipolar (Vieta y Sola, 2019). Así, conocer estas diferencias puede ser muy importante a la hora de diferenciar la depresión bipolar de la unipolar y, de este modo, disminuir el riesgo de retraso diagnóstico del TB.

Para finalizar el apartado de las características asociadas a la PID en nuestra muestra, se debe señalar que estos pacientes presentaron un mayor grado de discapacidad familiar en comparación a los de PIM. La sobrecarga del cuidador en el TB se ha relacionado con un descenso de la calidad de vida y con menores tasas de recuperación y de adherencia al tratamiento (Perlick et al., 2004 y Gutiérrez-Rojas et al., 2013). Existen características de la enfermedad y de los familiares que aumentan la probabilidad de sobrecarga. Entre los primeros se encuentran los síntomas depresivos (Perlick et al., 1999 y Reinares et al., 2006), la ciclación rápida (Reinares et al., 2006) y los antecedentes de intentos de suicidio (Chessick et al., 2007 y 2009); mientras que los cuidadores más jóvenes (Perlick et al., 2007) y con una personalidad ansiosa (Barrowclough y Parle, 1997) tienen más riesgo de afrontar la enfermedad de manera disfuncional. Por contra, la psicoeducación familiar reduce la sensación subjetiva de sobrecarga (Reinares et al., 2004), especialmente si se aplica desde las primeras fases de la enfermedad (Reinares et al., 2010). Además, disminuye la frecuencia de recaídas (Miklowitz et al., 2000), de

ingresos hospitalarios (Davenport et al., 1977) y mejora la adherencia terapéutica (Miklowitz et al., 2003).

#### **4.13.c) Inicio precoz del trastorno**

Los pacientes con IPT en nuestra muestra presentaron una mayor probabilidad de retraso diagnóstico, una característica que también se ha señalado en otros trabajos (Suominen et al., 2007, Post et al., 2010 y Drancourt et al., 2013). Algunos autores han indicado que los síntomas se expresan de forma distinta en pacientes más jóvenes (Goldstein et al., 2012) y que esto provoca una disminución de la sensibilidad diagnóstica que contribuye a un mayor retraso diagnóstico. Por otro lado, la presencia de síntomas psicóticos y el uso de antipsicóticos fueron características más frecuentes en el grupo de IPT en nuestro estudio. Aquí la bibliografía muestra discrepancias puesto que se dispone de trabajos que asocian el IPT con la psicosis (Yildiz y Sachs, 2003) y otros que la encuentran más frecuente en el debut tardío (Patel et al., 2006). De hecho, los síntomas psicóticos no se asociaron al IPT en el metanálisis sobre las variables asociadas a la edad de inicio del TB (Joslyn et al., 2016), un resultado que los autores relacionaron con la gran variabilidad metodológica observada entre los estudios.

Por el contrario, el grado de apoyo social medido por la *Social Adjustment Self-Evaluation Scale* (SASS) (Bosc et al., 1997) fue mayor en el grupo de pacientes con IPT que en los de inicio tardío. Esta escala, autoaplicada y adaptada al español (Bobes et al., 1999), se utiliza para describir el apoyo que percibe el paciente desde su propio entorno social, un factor importante en el pronóstico ya que ha demostrado influir sobre la calidad de vida (Gutiérrez-Rojas et al., 2008) y la evolución de la enfermedad (Perlick et al., 2004). El grado de apoyo social también influye sobre la salud del cuidador (Perlick et al., 2005 y 2007), afecta a su capacidad para incorporarse al medio laboral (Dore y Romans, 2001) y cuando la sobrecarga del cuidador es elevada también se suele observar una mayor demanda de los recursos sociales comunitarios (Perlick et al., 2007), aumentando los costes derivados del TB. De nuevo, el apoyo sobre el entorno del paciente mediante los programas de psicoeducación puede constituir una actividad importante en el pronóstico de los pacientes, especialmente en aquellos con un IPT.

Por último, se analizó la relación entre las variables recogidas y la edad de inicio de los síntomas mediante un modelo de regresión logística múltiple (**Tabla 21**). Se observó que el IPT en nuestra muestra estaba asociado independientemente con la edad del paciente, el retraso diagnóstico y la puntuación de la escala SASS; y que a medida que disminuía la edad de los primeros síntomas aumentaba la probabilidad de retraso diagnóstico y el nivel de apoyo social. El coeficiente de correlación en el modelo fue del 76%, un valor elevado y que indica que esas variables explican la mayor parte de la variabilidad del IPT en nuestra muestra (**Tabla 21**).



## CAPÍTULO 5. CONSIDERACIONES FINALES

### 5.1 Fortalezas del trabajo

A nivel metodológico, nuestra muestra estuvo compuesta por pacientes TBI y TBII y procede de una unidad de salud mental comunitaria, por lo que refleja adecuadamente la práctica clínica habitual. Se decidió establecer la edad de 20 años como punto de corte para el IPT de acuerdo a las recomendaciones más actuales (Joslyn et al., 2016) y con el objetivo de poder estandarizar el análisis futuro de esta variable. Además, se realizaron técnicas de análisis multivariante para controlar el efecto de posibles variables de confusión.

En cuanto a los resultados, nuestro estudio encontró una asociación independiente entre la PI y la PP, lo que refuerza la importancia de este binomio en el estudio de la polaridad. Además, aporta datos sobre la familia y el apoyo social del paciente que previamente no han sido descritos y que reflejan la importancia del entorno en el pronóstico del TB.

### 5.2 Limitaciones

Nuestro trabajo también presenta una serie de limitaciones que deben ser señaladas. En primer lugar, el diseño transversal no permite establecer relaciones de causalidad y aumenta la probabilidad de sesgos durante la recogida de información. Debido al reducido tamaño muestral, se utilizó una definición poco restrictiva de la PP por lo que la muestra no incluyó a pacientes de PId. Tampoco se contempló la posibilidad de una PI de tipo mixta ya que el diagnóstico de TB se hizo de acuerdo a los criterios DSM-IV, más restrictivos que los del DSM-5 actuales. En cuanto, al IPT, no se recogió información sobre síntomas de ansiedad o alteraciones en el sueño que preceden en ocasiones al debut del TB. Por último, tampoco recogimos datos sobre la cognición y, aunque se recogieron datos sobre el tratamiento farmacológico, no se analizó su influencia desde el punto de vista del IP.

### 5.3 Conclusiones

**Primera.** Los especificadores diagnósticos del trastorno bipolar permiten señalar en el paciente determinadas características con una influencia relevante en el pronóstico. Actualmente se han aceptado nueve especificadores diagnósticos cuya presencia, en general, se asocia a un peor pronóstico.

**Segunda.** La polaridad predominante se define como la mayor frecuencia de recaídas de un tipo concreto de polaridad a lo largo del trastorno. Puede ser maníaca o depresiva y se relaciona con numerosas variables demográficas, clínicas y terapéuticas. Para su definición, se recomienda utilizar un criterio longitudinal y restrictivo, así como siempre describirla junto a la polaridad de la primera descompensación, también llamada polaridad de inicio.

**Tercera.** Aquellos pacientes que tienen su primera descompensación antes de los 20 años de edad presentan un inicio precoz del trastorno. Al igual que en la polaridad depresiva, la bibliografía señala que su presencia se asocia a variables de mal pronóstico.

**Cuarta.** En nuestra muestra, los pacientes de polaridad depresiva tenían una peor evolución clínica que los de polaridad maníaca. En concreto, la polaridad predominante depresiva se asoció a una mayor gravedad clínica, a la polaridad de inicio depresiva y a una mayor discapacidad laboral; mientras que en la polaridad depresiva de inicio fue más frecuente el diagnóstico de trastorno bipolar II, el retraso diagnóstico y una mayor disfuncionalidad en el ámbito familiar.

**Quinta.** Los pacientes con un inicio precoz del trastorno de nuestro estudio tenían una mayor frecuencia de síntomas psicóticos, eran más jóvenes y tenían una mayor probabilidad de retraso diagnóstico que los pacientes con un debut tardío. Por el contrario, el debut precoz se asoció a mejores tasas de apoyo social.

**Sexta.** Utilizar conceptos como la polaridad o la edad de inicio contribuye a una atención más individualizada ya que permite prestar atención a características concretas del paciente y, a su vez, puede mejorar el pronóstico desde las primeras fases de la enfermedad. Se trata de conceptos frecuentes, de fácil manejo y útiles desde el punto de vista práctico, por lo que se recomienda que se incluyan en los programas de psicoeducación del trastorno bipolar.



## REFERENCIAS

- Agnew-Blais, J., & Danese, A. (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 3(4), 342–349. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00544-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00544-1)
- Ahn, Y. M., Chang, J., Joo, Y. H., Kim, S. C., Lee, K. Y., & Kim, Y. S. (2008). Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar disorders*, 10(2), 271–275. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00573.x>
- Albert, U., Manchia, M., Burato, S., Carpiniello, B., Di Salvo, G., Pinna, F., Rosso, G., & Maina, G. (2021). Predominant Polarity and Polarity Index of Maintenance Treatments for Bipolar Disorder: A Validation Study in a Large Naturalistic Sample in Italy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(6), 598. <https://doi.org/10.3390/medicina57060598>
- Altshuler, L. L., Sugar, C. A., McElroy, S. L., Calimlim, B., Gitlin, M., Keck, P. E., Jr, Aquino-Elias, A., Martens, B. E., Fischer, E. G., English, T. L., Roach, J., & Suppes, T. (2017). Switch Rates During Acute Treatment for Bipolar II Depression With Lithium, Sertraline, or the Two Combined: A Randomized Double-Blind Comparison. *The American journal of psychiatry*, 174(3), 266–276. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15040558>
- Álvarez Ruiz, E. M., & Gutiérrez-Rojas, L. (2015). Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders. *Revista de psiquiatria y salud mental*, 8(4), 232–241. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.12.001>
- Andreasen, N. C., Endicott, J., Spitzer, R. L., & Winokur, G. (1977). The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Archives of general psychiatry*, 34(10), 1229–1235. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1977.01770220111013>
- Angst J. (1978). The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 226(1), 65–73. <https://doi.org/10.1007/BF00344125>
- Argyropoulos, G. D., Christidi, F., Karavasilis, E., Velonakis, G., Antoniou, A., Bede, P., Seimenis, I., Kelekis, N., Douzenis, A., Papakonstantinou, O., Efstathopoulos, E., & Ferentinos, P. (2021). Cerebro-cerebellar white matter connectivity in bipolar disorder and associated polarity subphenotypes. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 104, 110034. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110034>
- Asociación Americana de Psiquiatría (APA). (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. (5ª ed.). Masson.
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*. (5ª ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Azorin, J. M., Adida, M., & Belzeaux, R. (2015). Predominant polarity in bipolar disorders: Further evidence for the role of affective temperaments. *Journal of affective disorders*, 182, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.037>
- Azorin, J. M., Bellivier, F., Kaladjian, A., Adida, M., Belzeaux, R., Fakra, E., Hantouche, E., Lancrenon, S., & Golmard, J. L. (2013). Characteristics and profiles of bipolar I patients according to age-at-onset: findings from an admixture analysis. *Journal of affective disorders*, 150(3), 993–1000. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.026>

Azorin, J. M., Kaladjian, A., Adida, M., Fakra, E., Hantouche, E., & Lancrenon, S. (2011). Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients: role of temperaments and triggering events. *Journal of affective disorders, 129*(1-3), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.020>

Azorin, J. M., Kaladjian, A., Adida, M., Hantouche, E., Hameg, A., Lancrenon, S., & Akiskal, H. S. (2009). Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French National Cohort. *Comprehensive psychiatry, 50*(2), 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.07.004>

Bahji, A., Hawken, E. R., Sepehry, A. A., Cabrera, C. A., & Vazquez, G. (2019). ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta psychiatrica Scandinavica, 139*(3), 214–226. <https://doi.org/10.1111/acps.12994>

Baldessarini, R. J., Salvatore, P., Khalsa, H. M., & Tohen, M. (2010). Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder. *Journal of affective disorders, 126*(1-2), 299–302. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.014>

Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Visioli, C. (2014). First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta psychiatrica Scandinavica, 129*(5), 383–392. <https://doi.org/10.1111/acps.12204>

Baldessarini, R. J., Undurraga, J., Vázquez, G. H., Tondo, L., Salvatore, P., Ha, K., Khalsa, H. M., Lepri, B., Ha, T. H., Chang, J. S., Tohen, M., & Vieta, E. (2012). Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta psychiatrica Scandinavica, 125*(4), 293–302. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01818.x>

Barbosa, I. G., Morato, I. B., Huguet, R. B., Rocha, F. L., Machado-Vieira, R., & Teixeira, A. L. (2014). Decreased plasma neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder patients in mania. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999), 36*(4), 340–343. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1380>

Barrowclough, C., & Parle, M. (1997). Appraisal, psychological adjustment and expressed emotion in relatives of patients suffering from schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science, 171*, 26–30. <https://doi.org/10.1192/bjp.171.1.26>

Bartalena, L., Pellegrini, L., Meschi, M., Antonangeli, L., Bogazzi, F., Dell'Osso, L., Pinchera, A., & Placidi, G. F. (1990). Evaluation of thyroid function in patients with rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry research, 34*(1), 13–17. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(90\)90054-9](https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90054-9)

Bauer, I. E., Pascoe, M. C., Wollenhaupt-Aguiar, B., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2014). Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research, 56*, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.017>

Bauer, M., Beaulieu, S., Dunner, D. L., Lafer, B., & Kupka, R. (2008). Rapid cycling bipolar disorder--diagnostic concepts. *Bipolar disorders, 10*(1 Pt 2), 153–162. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00560.x>

Bauer, M.S., & McBride, L. (1996). Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program

Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 30*(6), 279–292. <https://doi.org/10.1007/BF00805795>

Belizario, G. O., Gigante, A. D., de Almeida Rocca, C. C., & Lafer, B. (2017). Cognitive impairments and predominant polarity in bipolar disorder: a cross-sectional study. *International journal of bipolar disorders*, 5(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0085-5>

Belizario, G. O., Junior, R., Salvini, R., Lafer, B., & Dias, R. (2019). Predominant polarity classification and associated clinical variables in bipolar disorder: A machine learning approach. *Journal of affective disorders*, 245, 279–282. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.051>

Belizario, G. O., Silva, M., & Lafer, B. (2018). Impact of predominant polarity on long-term outcome in bipolar disorder: A 7-year longitudinal cohort study. *Journal of affective disorders*, 241, 37–40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.086>

Bellivier, F., Golmard, J. L., Henry, C., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2001). Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Archives of general psychiatry*, 58(5), 510–512. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.510>

Belteczki, Z., Rihmer, Z., & Ujvari, J. (2017). Klinikai jellemzők pszichotikus és nem pszichotikus bipoláris betegekénél [Clinical features of psychotic and non-psychotic bipolar patients]. *Neuropsychopharmacologia Hungarica : a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 19(2), 86–94

Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., & Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 327–342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>

Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C. S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P. V., Amminger, P., McGorry, P., & Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>

Biffin, F., Tahtalian, S., Filia, K., Fitzgerald, P. B., de Castella, A. R., Filia, S., Berk, M., Dodd, S., Callaly, P., Berk, L., Kelin, K., Smith, M., Montgomery, W., & Kulkarni, J. (2009). The impact of age at onset of bipolar I disorder on functioning and clinical presentation. *Acta neuropsychiatrica*, 21(4), 191–196. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00399.x>

Bobes, J., Badía, X., Luque, A., García, M., González, M. P., & Dal-Ré, R. (1999). Validación de las versiones en español de los cuestionarios Liebowitz Social Anxiety Scale, Social Anxiety and Distress Scale y Sheehan Disability inventory para la evaluación de la fobia social. Grupo de Validación en Español de Cuestionarios de Evaluación de la Fobia Social [Validation of the Spanish version of the Liebowitz social anxiety scale, social anxiety and distress scale and Sheehan disability inventory for the evaluation of social phobia]. *Medicina clinica*, 112(14), 530–538

Bobes, J., González, M. P., Bascarán, M. T., Corominas, A., Adán, A., Sánchez, J., & Such, P. (1999). Validación de la versión española de la Escala de Adaptación Social en pacientes depresivos [Validation of the Spanish version of the social adaptation scale in depressive patients]. *Actas españolas de psiquiatria*, 27(2), 71–80.

Bora, E., McIntyre, R. S., & Ozerdem, A. (2019). Neurocognitive and neuroimaging correlates of obesity and components of metabolic syndrome in bipolar disorder: a systematic review. *Psychological medicine*, 49(5), 738–749. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003008>

Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *7 Suppl 1*, S57–S73. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(97\)00420-3](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(97)00420-3)

Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *7 Suppl 1*, S57–S73. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(97\)00420-3](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(97)00420-3)

Bücker, J., Fries, G. R., Kapczinski, F., Post, R. M., Yatham, L. N., Vianna, P., Bogo Chies, J. A., Gama, C. S., Magalhães, P. V., Aguiar, B. W., Pfaffenseller, B., & Kauer-Sant'Anna, M. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in school-aged children with early trauma. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *131*(5), 360–368. <https://doi.org/10.1111/acps.12358>

Burdick, K. E., Millett, C. E., Bonnín, C., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., Eyler, L. T., Gallagher, P., Harvey, P. D., Kessing, L. V., Lafer, B., Langenecker, S. A., Lewandowski, K. E., López-Jaramillo, C., Marshall, D. F., Martínez-Aran, A., McInnis, M. G., McIntyre, R. S., Miskowiak, K. W., Porter, R. J., Purdon, S. E., ... Young, A. (2019). The International Consortium Investigating Neurocognition in Bipolar Disorder (ICONIC-BD). *Bipolar disorders*, *21*(1), 6–10. <https://doi.org/10.1111/bdi.12748>

Carreño Ruiz, G., Zapata Ospina, J. P., Vargas, C., Aguirre Acevedo, D. C., & López-Jaramillo, C. (2020). Structural Neuroimaging and Predominant Polarity in Patients with Type 1 Bipolar Disorder from Antioquia. Neuroimagen estructural y polaridad predominante en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de Antioquia. *Revista Colombiana de psiquiatría (English ed.)*, *S0034-7450(20)30098-6*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.10.005>

Carta, M. G., Moro, M. F., Lorefice, L., Trincas, G., Cocco, E., Del Giudice, E., Fenu, G., Colom, F., & Marrosu, M. G. (2014). The risk of Bipolar Disorders in Multiple Sclerosis. *Journal of affective disorders*, *155*, 255–260. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.008>

Carter, T. D., Mundo, E., Parikh, S. V., & Kennedy, J. L. (2003). Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, *37*(4), 297–303. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(03\)00052-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(03)00052-9)

Carvalho, A. F., Quevedo, J., McIntyre, R. S., Soeiro-de-Souza, M. G., Fountoulakis, K. N., Berk, M., Hyphantis, T. N., & Vieta, E. (2014). Treatment implications of predominant polarity and the polarity index: a comprehensive review. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *18*(2), pyu079. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu079>

Chaudhury, S. R., Grunebaum, M. F., Galfalvy, H. C., Burke, A. K., Sher, L., Parsey, R. V., Everett, B., Mann, J. J., & Oquendo, M. A. (2007). Does first episode polarity predict risk for suicide attempt in bipolar disorder?. *Journal of affective disorders*, *104*(1-3), 245–250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.022>

Chen, T. Y., Kamali, M., Chu, C. S., Yeh, C. B., Huang, S. Y., Mao, W. C., Lin, P. Y., Chen, Y. W., Tseng, P. T., & Hsu, C. Y. (2019). Divalproex and its effect on suicide risk in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of multinational observational studies. *Journal of affective disorders*, *245*, 812–818. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.093>

Chessick, C. A., Perlick, D. A., Miklowitz, D. J., Dickinson, L. M., Allen, M. H., Morris, C. D., Gonzalez, J. M., Marangell, L. B., Cosgrove, V., Ostacher, M., & STED-BD Family Experience

- Collaborative Study Group (2009). Suicidal ideation and depressive symptoms among bipolar patients as predictors of the health and well-being of caregivers. *Bipolar disorders*, *11*(8), 876–884. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00765.x>
- Chessick, C. A., Perlick, D. A., Miklowitz, D. J., Kaczynski, R., Allen, M. H., Morris, C. D., Marangell, L. B., & STED-BD Family Experience Collaborative Study Group (2007). Current suicide ideation and prior suicide attempts of bipolar patients as influences on caregiver burden. *Suicide & life-threatening behavior*, *37*(4), 482–491. <https://doi.org/10.1521/suli.2007.37.4.482>
- Chouchi, M., Kaabachi, W., Tizaoui, K., Daghfous, R., Aidli, S. E., & Hila, L. (2018). The HLA-B\*15:02 polymorphism and Tegretol<sup>®</sup>-induced serious cutaneous reactions in epilepsy: An updated systematic review and meta-analysis. *Revue neurologique*, *174*(5), 278–291. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.11.006>
- Chung, J. K., Lee, K. Y., Kim, S. H., Kim, E. J., Jeong, S. H., Jung, H. Y., Choi, J. E., Ahn, Y. M., Kim, Y. S., & Joo, E. J. (2012). Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, *10*(2), 110–116. <https://doi.org/10.9758/cpn.2012.10.2.110>
- Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O., & Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, *37*(2), 155–161. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1693>
- Cloutier, M., Greene, M., Guerin, A., Touya, M., & Wu, E. (2018). The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *Journal of affective disorders*, *226*, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.011>
- Col, S. E., Caykoylu, A., Karakas Ugurlu, G., & Ugurlu, M. (2014). Factors affecting treatment compliance in patients with bipolar I disorder during prophylaxis: a study from Turkey. *General hospital psychiatry*, *36*(2), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.11.006>
- Colom, F., & Vieta, E. (2009). The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*, *42*(4), 209–218. <https://doi.org/10.1159/000218518>
- Colom, F., Vieta, E., & Scott, J. (2006a). *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511543685
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., & Sánchez-Moreno, J. (2006b). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, *93*(1-3), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.032>
- Craddock, N., & Jones, I. (1999). Genetics of bipolar disorder. *Journal of medical genetics*, *36*(8), 585–594. <https://doi.org/10.1136/jmg.36.8.585>
- Craddock, N., & Sklar, P. (2009). Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends in genetics : TIG*, *25*(2), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.12.002>
- Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, *381*(9878), 1654–1662. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
- Craddock, N., Jones, L., Jones, I. R., Kirov, G., Green, E. K., Grozeva, D., Moskvina, V., Nikolov, I., Hamshere, M. L., Vukcevic, D., Caesar, S., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Russell,



- E., Norton, N., Breen, G., St Clair, D., Collier, D. A., Young, A. H., Ferrier, I. N., ... O'Donovan, M. C. (2010). Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype. *Molecular psychiatry*, *15*(2), 146–153. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.66>
- CreMASchi, L., Dell'Osso, B., Vismara, M., Dobrea, C., Buoli, M., Ketter, T. A., & Altamura, A. C. (2017). Onset polarity in bipolar disorder: A strong association between first depressive episode and suicide attempts. *Journal of affective disorders*, *209*, 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.043>
- Daban, C., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., García-Amador, M., & Vieta, E. (2006). Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, *47*(6), 433–437. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.03.009>
- Daban, C., Vieta, E., Mackin, P., & Young, A. H. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, *28*(2), 469–480. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.01.005>
- Dallaspezia, S., & Benedetti, F. (2009). Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Current psychiatry reports*, *11*(6), 488–493. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0074-1>
- 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>
- Davenport, Y. B., Ebert, M. H., Adland, M. L., & Goodwin, F. K. (1977). Couples group therapy as an adjunct to lithium maintenance of the manic patient. *The American journal of orthopsychiatry*, *47*(3), 495–502. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1977.tb01256.x>
- de Assis da Silva, R., Mograbi, D. C., Camelo, E., Peixoto, U., Santana, C., Landeira-Fernandez, J., Morris, R. G., & Cheniaux, E. (2017). The influence of current mood state, number of previous affective episodes and predominant polarity on insight in bipolar disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*, *21*(4), 266–270. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1324991>
- de Barros, J., Barbosa, I. G., Salem, H., Rocha, N. P., Kummer, A., Okusaga, O. O., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2017). Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *209*, 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.016>
- de Oliveira, G. S., Ceresér, K. M., Fernandes, B. S., Kauer-Sant'Anna, M., Fries, G. R., Stertz, L., Aguiar, B., Pfaffenseller, B., & Kapczinski, F. (2009). Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *Journal of psychiatric research*, *43*(14), 1171–1174. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.002>
- De Pradier, M., Gorwood, P., Beaufils, B., Adès, J., & Dubertret, C. (2010). Influence of the serotonin transporter gene polymorphism, cannabis and childhood sexual abuse on phenotype of bipolar disorder: a preliminary study. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, *25*(6), 323–327. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.10.002>
- Dols, A., Korten, N., Comijs, H., Schouws, S., van Dijk, M., Klumpers, U., Beekman, A., Kupka, R., & Stek, M. (2017). The clinical course of late-life bipolar disorder, looking back and forward. *Bipolar disorders*, *10.1111/bdi.12586*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bdi.12586>

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>

Dore, G., & Romans, S. E. (2001). Impact of bipolar affective disorder on family and partners. *Journal of affective disorders*, 67(1-3), 147–158. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00450-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00450-5)

Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., Mathieu, F., Gard, S., Mbailara, K., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Wajsbrot-Elgrabli, O., Leboyer, M., Scott, J., & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 127(2), 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>

Esan, O., & Esan, A. (2016). Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 51(1), 93–100. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1091-5>

Escudero, M., Gutiérrez-Rojas, L., & Lahera, G. (2020). Second Generation Antipsychotics Monotherapy as Maintenance Treatment for Bipolar Disorder: a Systematic Review of Long-Term Studies. *The Psychiatric quarterly*, 91(4), 1047–1060. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09753-2>

Etain, B., Lajnef, M., Bellivier, F., Mathieu, F., Raust, A., Cochet, B., Gard, S., Mbailara, K., Kahn, J. P., Elgrabli, O., Cohen, R., Jamain, S., Vieta, E., Leboyer, M., & Henry, C. (2012). Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(4), e561–e566. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06504>

Ewing J. A. (1984). Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*, 252(14), 1905–1907. <https://doi.org/10.1001/jama.252.14.1905>

Fajutrao, L., Locklear, J., Prialux, J., & Heyes, A. (2009). A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*, 5, 3. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-5-3>

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>

Fernandes, B. S., Molendijk, M. L., Köhler, C. A., Soares, J. C., Leite, C. M., Machado-Vieira, R., Ribeiro, T. L., Silva, J. C., Sales, P. M., Quevedo, J., Oertel-Knöchel, V., Vieta, E., González-Pinto, A., Berk, M., & Carvalho, A. F. (2015). Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC medicine*, 13, 289. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0529-7>

Ferrari, A. J., Stockings, E., Khoo, J. P., Erskine, H. E., Degenhardt, L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2016). The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar disorders*, 18(5), 440–450. <https://doi.org/10.1111/bdi.12423>

Fico, G., de Toffol, M., Anmella, G., Sagué-Vilavella, M., Dellink, A., Verdolini, N., Pacchiarotti, I., Goikolea, J. M., Solmi, M., Vieta, E., & Murru, A. (2021). Clinical correlates of

seasonality in bipolar disorder: A specifier that needs specification?. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 143(2), 162–171. <https://doi.org/10.1111/acps.13251>

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., & Williams, J.B. (1994). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Clinician Version)*. American Psychiatric Association

Foley, S. F., Bracher-Smith, M., Tansey, K. E., Harrison, J. R., Parker, G. D., & Caseras, X. (2018). Fractional anisotropy of the uncinate fasciculus and cingulum in bipolar disorder type I, type II, unaffected siblings and healthy controls. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 213(3), 548–554. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.101>

Fornaro, M., Anastasia, A., Novello, S., Fusco, A., Solmi, M., Monaco, F., Veronese, N., De Berardis, D., & de Bartolomeis, A. (2018). Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar disorders*, 20(3), 195–227. <https://doi.org/10.1111/bdi.12612>

Forty, L., Jones, L., Jones, I., Smith, D. J., Caesar, S., Fraser, C., Gordon-Smith, K., Hyde, S., & Craddock, N. (2009). Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar disorders*, 11(1), 82–88. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00654.x>

Fountoulakis, K. N., Gonda, X., Siamouli, M., Panagiotidis, P., Moutou, K., Nimatoudis, I., & Kasper, S. (2019). A case-control study of paternal and maternal age as risk factors in mood disorders. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 23(2), 90–98. <https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1519079>

Frey, B. N., Andreatza, A. C., Ceresér, K. M., Martins, M. R., Valvassori, S. S., Réus, G. Z., Quevedo, J., & Kapczinski, F. (2006). Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life sciences*, 79(3), 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.002>

Fries, G. R., Vasconcelos-Moreno, M. P., Gubert, C., dos Santos, B. T., Sartori, J., Eisele, B., Ferrari, P., Fijtman, A., Rüegg, J., Gassen, N. C., Kapczinski, F., Rein, T., & Kauer-Sant'Anna, M. (2014). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(1), pyu043. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu043>

Fries, G. R., Walss-Bass, C., Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019). Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 177, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.12.006>

Fung, G., Deng, Y., Zhao, Q., Li, Z., Qu, M., Li, K., Zeng, Y. W., Jin, Z., Ma, Y. T., Yu, X., Wang, Z. R., Shum, D. H., & Chan, R. C. (2015). Distinguishing bipolar and major depressive disorders by brain structural morphometry: a pilot study. *BMC psychiatry*, 15, 298. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0685-5>

García-Jiménez, J., Álvarez-Fernández, M., Aguado-Bailón, L., & Gutiérrez-Rojas, L. (2019). Epidemiological and clinical variables related with the predominant polarity on bipolar disorder: A systematic review. Factores asociados a la polaridad predominante en el trastorno bipolar: una revisión sistemática. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 12(1), 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.008>

García-Lopez A., de Dios-Perrino C., Ezguiaga E.(2009). Polarity of the first episode and predominant polarity in a cohort of bipolar outpatients. *European Neuropsychopharmacology*, 571. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(09\)70912-5](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(09)70912-5)

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>

Ghosal, S., Mallik, N., Acharya, R., Dasgupta, G., Mondal, D. K., & Pal, A. (2021). Medication adherence in bipolar disorder: Exploring the role of predominant polarity. *International journal of psychiatry in medicine*, 912174211030163. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/00912174211030163>

Gibbs, M., Winsper, C., Marwaha, S., Gilbert, E., Broome, M., & Singh, S. P. (2015). Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *171*, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.016>

Giridharan, V. V., Sayana, P., Pinjari, O. F., Ahmad, N., da Rosa, M. I., Quevedo, J., & Barichello, T. (2020). Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Molecular psychiatry*, *25*(1), 94–113. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0448-7>

Goikolea, J. M., Colom, F., Martínez-Arán, A., Sánchez-Moreno, J., Giordano, A., Bulbena, A., & Vieta, E. (2007). Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychological medicine*, *37*(11), 1595–1599. <https://doi.org/10.1017/S0033291707000864>

Goldberg, J. F., & Ernst, C. L. (2002). Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *63*(11), 985–991. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1105>

Goldstein, B. I., & Birmaher, B. (2012). Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, *49*(1), 3–14

González-Pinto, A., Barbeito, S., Alonso, M., Alberich, S., Haidar, M. K., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R., Zorrilla, I., González-Pinto, M. A., & López, P. (2011). Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. *The Journal of clinical psychiatry*, *72*(5), 671–676. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05483yel>

Grover, S., Avasthi, A., Chakravarty, R., Dan, A., Chakraborty, K., Neogi, R., Desouza, A., Nayak, O., Praharaj, S., Menon, V., Ramandeep, Bathla, M., Subramanyam, A. A., Nebhinani, N., Ghosh, P., Lakdawala, B., & Bhattacharya, R. (2021). Predominant polarity in bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study). *Comprehensive psychiatry*, *109*, 152249. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152249>

Grunebaum, M. F., Galfalvy, H. C., Nichols, C. M., Caldeira, N. A., Sher, L., Dervic, K., Burke, A. K., Mann, J. J., & Oquendo, M. A. (2006). Aggression and substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *8*(5 Pt 1), 496–502. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00349.x>

Grunze, A., Amann, B. L., & Grunze, H. (2021). Efficacy of Carbamazepine and Its Derivatives in the Treatment of Bipolar Disorder. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *57*(5), 433. <https://doi.org/10.3390/medicina57050433>

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>

Gutiérrez-Rojas, L., Gurpegui, M., Ayuso-Mateos, J. L., Gutiérrez-Ariza, J. A., Ruiz-Veguilla, M., & Jurado, D. (2008). Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar disorders*, 10(5), 625–634. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00604.x>

Gutiérrez-Rojas, L., Jurado, D., & Gurpegui, M. (2011). Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry research*, 186(2-3), 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.020>

Gutiérrez-Rojas, L., Jurado, D., Martínez-Ortega, J. M., & Gurpegui, M. (2010). Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample. *Journal of affective disorders*, 127(1-3), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.021>

Gutiérrez-Rojas, L., Martínez-Ortega, J. M., & Rodríguez, F. D. (2013). La sobrecarga del cuidador en el trastorno bipolar. *Anales de Psicología / Annals of Psychology*, 29(2), 624–632. <https://doi.org/10.6018/analesps.29.2.124061>

Gutiérrez-Rojas, L., Martínez-Ortega, J. M., Pérez-Costillas, L., Jiménez-Fernández, S., Carretero, M. D., & Gurpegui, M. (2020). Illness Insight and Medication Adherence Among Patients With Bipolar Disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 208(6), 481–487. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001151>

Guy, W. (1976). *Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*. US Department of Health, Education, and Welfare Publication (ADM)

Hamdani, N., Daban-Huard, C., Lajnef, M., Gadel, R., Le Corvoisier, P., Delavest, M., Carde, S., Lépine, J. P., Jamain, S., Houenou, J., Galeh, B., Richard, J. R., Aoki, M., Charron, D., Krishnamoorthy, R., Yolken, R., Dickerson, F., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2015). Cognitive deterioration among bipolar disorder patients infected by *Toxoplasma gondii* is correlated to interleukin 6 levels. *Journal of affective disorders*, 179, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.038>

Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>

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>

Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerström, K. O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*, 86(9), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>

Henry, C., Lacoste, J., Bellivier, F., Verdoux, H., Bourgeois, M. L., & Leboyer, M. (1999). Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *Journal of affective disorders*, 56(2-3), 103–108. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00219-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00219-5)

Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C., Versace, A., Bilderbeck, A. C., Uhlmann, A., Mwangi, B., Krämer, B., Overs, B., Hartberg, C. B., Abé, C., Dima, D., Grotegerd, D., Sprooten, E., Bøen, E., Jimenez, E., Howells, F. M., ... Andreassen, O. A. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 23(4), 932–942. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>

Hidalgo-Mazzei, D., Berk, M., Cipriani, A., Cleare, A. J., Florio, A. D., Dietch, D., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Grunze, H., Hayes, J. F., Jones, I., Kasper, S., Macritchie, K., McAllister-Williams, R. H., Morriss, R., Nayrouz, S., Pappa, S., Soares, J. C., Smith, D. J., Suppes, T., ... Stokes, P. (2019). Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 214(1), 27–35. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.257>

Hoblyn, J. C., Balt, S. L., Woodard, S. A., & Brooks, J. O., 3rd (2009). Substance use disorders as risk factors for psychiatric hospitalization in bipolar disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 60(1), 50–55. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.1.50>

Holsboer, F., Lauer, C. J., Schreiber, W., & Krieg, J. C. (1995). Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*, 62(4), 340–347. <https://doi.org/10.1159/000127023>

Hosmer, D.W. and Lemeshow, S. (2000). *Applied logistic regression*. (2<sup>a</sup> ed.). John Wiley & Sons, Inc.

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>

Janiri, D., Di Nicola, M., Martinotti, G., & Janiri, L. (2017). Who's the Leader, Mania or Depression? Predominant Polarity and Alcohol/Polysubstance Use in Bipolar Disorders. *Current neuropsychopharmacology*, 15(3), 409–416. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160607101400>

Jiménez-Fernández, S., Gurpegui, M., Garrote-Rojas, D., Gutiérrez-Rojas, L., Carretero, M. D., & Correll, C. U. (2021). Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar disorders*, 23(2), 117–129. <https://doi.org/10.1111/bdi.12980>

Joas, E., Bäckman, K., Karanti, A., Sparding, T., Colom, F., Pålsson, E., & Landén, M. (2020). Psychoeducation for bipolar disorder and risk of recurrence and hospitalization - a within-individual analysis using registry data. *Psychological medicine*, 50(6), 1043–1049. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001053>

Johnson, S. L., Murray, G., Fredrickson, B., Youngstrom, E. A., Hinshaw, S., Bass, J. M., Deckersbach, T., Schooler, J., & Salloum, I. (2012). Creativity and bipolar disorder: touched by fire or burning with questions?. *Clinical psychology review*, 32(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.10.001>

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>

Joyce P. R. (1984). Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychological medicine*, *14*(1), 145–149. <https://doi.org/10.1017/s0033291700003147>

Joyce, K., Thompson, A., & Marwaha, S. (2016). Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *International journal of bipolar disorders*, *4*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0060-6>

Kamali, M., Pegg, S., Janos, J. A., Bobo, W. V., Brody, B., Gao, K., Ketter, T. A., McElroy, S. L., McInnis, M. G., Rabideau, D. J., Reilly-Harrington, N. A., Shelton, R. C., Sylvia, L. G., Tohen, M., & Nierenberg, A. (2021). Illness stage and predominant polarity in bipolar disorder: Correlation with burden of illness and moderation of treatment outcome. *Journal of psychiatric research*, *140*, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.082>

Kapczinski, F., Dias, V. V., Frey, B. N., & Kauer-Sant'Anna, M. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: beyond trait and state: comment on 'Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders'. *Bipolar disorders*, *11*(2), 221–223. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00616.x>

Kaymaz, N., Krabbendam, L., de Graaf, R., Nolen, W., Ten Have, M., & van Os, J. (2006). Evidence that the urban environment specifically impacts on the psychotic but not the affective dimension of bipolar disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *41*(9), 679–685. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0086-7>

Kenneson, A., Funderburk, J. S., & Maisto, S. A. (2013). Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders. *Drug and alcohol dependence*, *133*(2), 338–343. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.06.011>

Kessing, L. V., Andersen, P. K., & Vinberg, M. (2018). Risk of recurrence after a single manic or mixed episode - a systematic review and meta-analysis. *Bipolar disorders*, *20*(1), 9–17. <https://doi.org/10.1111/bdi.12593>

Kessing, L. V., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2010). Does lithium protect against dementia?. *Bipolar disorders*, *12*(1), 87–94. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00788.x>

Kessing, L. V., Gerds, T. A., Feldt-Rasmussen, B., Andersen, P. K., & Licht, R. W. (2015a). 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>

Kessing, L. V., Hansen, H. V., Hvenegaard, A., Christensen, E. M., Dam, H., Gluud, C., Wetterslev, J., & Early Intervention Affective Disorders (EIA) Trial Group (2013). Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *202*(3), 212–219. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.113548>

Kessing, L. V., Vradi, E., & Andersen, P. K. (2015b). Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *17*(5), 543–548. <https://doi.org/10.1111/bdi.12296>

Kessing, L. V., Vradi, E., & Andersen, P. K. (2016). Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *18*(2), 174–182. <https://doi.org/10.1111/bdi.12371>

Koyuncu, A., Tükel, R., Ozyildirim, I., Meteris, H., & Yazici, O. (2010). Impact of obsessive-compulsive disorder comorbidity on the sociodemographic and clinical features of patients with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, *51*(3), 293–297. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.07.006>

Kroon, J. S., Wohlfarth, T. D., Dieleman, J., Sutterland, A. L., Storosum, J. G., Denys, D., de Haan, L., & Sturkenboom, M. C. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar disorders*, *15*(3), 306–313. <https://doi.org/10.1111/bdi.12058>

Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Taipale, H., Hoti, F., Vattulainen, P., Vieta, E., & Tiihonen, J. (2018). Real-world Effectiveness of Pharmacologic Treatments for the Prevention of Rehospitalization in a Finnish Nationwide Cohort of Patients With Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, *75*(4), 347–355. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4711>

Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., de Jonge, P., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular psychiatry*, *18*(6), 692–699. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.144>

Lee, H. H., Chang, C. H., Wang, L. J., Wu, C. C., Chen, H. L., Lu, T., Lu, R. B., & Lee, S. Y. (2018). The correlation between longitudinal changes in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis activity and changes in neurocognitive function in mixed-state bipolar II disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *14*, 2703–2713. <https://doi.org/10.2147/NDT.S173616>

Li, X. H., An, F. R., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Chiu, H., Wu, P. P., Jin, X., & Xiang, Y. T. (2017). Prevalence of smoking in patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia and their relationships with quality of life. *Scientific reports*, *7*(1), 8430. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07928-9>

Liang, W. and Chikritzhs, T. (2013). Asthma history predicts the risk of affective disorders and anxiety disorders. *Health*, *5*, 313-319. <https://doi.org/10.4236/health.2013.52A042>

Loch, A. A., Zanetti, M. V., de Sousa, R. T., Chaim, T. M., Serpa, M. H., Gattaz, W. F., Teixeira, A. L., & Machado-Vieira, R. (2015). Elevated neurotrophin-3 and neurotrophin 4/5 levels in unmedicated bipolar depression and the effects of lithium. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *56*, 243–246. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.09.014>

López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., Martínez-Arán, A., & Vieta, E. (2010). Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar disorders*, *12*(5), 557–567. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x>

Magioncalda, P., Martino, M., Tardito, S., Sterlini, B., Conio, B., Marozzi, V., Adavastro, G., Capobianco, L., Russo, D., Parodi, A., Kalli, F., Nasi, G., Altosole, T., Piaggio, N., Northoff, G., Fenoglio, D., Inglese, M., Filaci, G., & Amore, M. (2018). White matter microstructure alterations correlate with terminally differentiated CD8+ effector T cell depletion in the peripheral blood in mania: Combined DTI and immunological investigation in the different phases of bipolar disorder. *Brain, behavior, and immunity*, *73*, 192–204. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.04.017>



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>

Marangoni, C., Hernandez, M., & Faedda, G. L. (2016). The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*, *193*, 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.055>

Marwaha, S., Gordon-Smith, K., Broome, M., Briley, P. M., Perry, A., Forty, L., Craddock, N., Jones, I., & Jones, L. (2016). Affective instability, childhood trauma and major affective disorders. *Journal of affective disorders*, *190*, 764–771. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.024>

Mazzarini, L., Pacchiarotti, I., Colom, F., Sani, G., Kotzalidis, G. D., Rosa, A. R., Sanna, L., De Rossi, P., Girardi, N., Bonnin, C. M., Sanchez-Moreno, J., Vazquez, G. H., Gasto, C., Tatarelli, R., & Vieta, E. (2009). Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *Journal of affective disorders*, *119*(1-3), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.03.016>

McIntyre, R. S., & Correll, C. (2014). Predicting and preventing bipolar disorder: the need to fundamentally advance the strategic approach. *Bipolar disorders*, *16*(5), 451–454. <https://doi.org/10.1111/bdi.12216>

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)

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>

Miklowitz, D. J., George, E. L., Richards, J. A., Simoneau, T. L., & Suddath, R. L. (2003). A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, *60*(9), 904–912. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.904>

Miklowitz, D. J., Simoneau, T. L., George, E. L., Richards, J. A., Kalbag, A., Sachs-Ericsson, N., & Suddath, R. (2000). Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological psychiatry*, *48*(6), 582–592. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00931-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00931-8)

Miller, J. N., & Black, D. W. (2020). Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Current psychiatry reports*, *22*(2), 6. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>

Misiak, B., Stramecki, F., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Sąsiadek, 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>

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., Torres, I. J., Yatham, L. N., Young, A. H., Kessing, L. V., & Vieta, E. (2017). Methodological recommendations for cognition trials in bipolar disorder by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar disorders*, 19(8), 614–626. <https://doi.org/10.1111/bdi.12534>

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)

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International journal of surgery (London, England)*, 8(5), 336–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.02.007>

Murru, A., Primavera, D., Oliva, M., Meloni, M. L., Vieta, E., & Carpiniello, B. (2015). The role of comorbidities in duration of untreated illness for bipolar spectrum disorders. *Journal of affective disorders*, 188, 319–323. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.009>

Myczkowski, M. L., Fernandes, A., Moreno, M., Valiengo, L., Lafer, B., Moreno, R. A., Padberg, F., Gattaz, W., & Brunoni, A. R. (2018). Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*, 235, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.022>

Nabavi, B., Mitchell, A. J., & Nutt, D. (2015). A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-analysis of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine*, 2(10), 1405–1419. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.006>

Neves, F. S., Malloy-Diniz, L. F., Barbosa, I. G., Brasil, P. M., & Corrêa, H. (2009). Bipolar disorder first episode and suicidal behavior: are there differences according to type of suicide attempt?. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 31(2), 114–118. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462009000200006>

Nivoli, A. M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Valenti, M., Rosa, A. R., Hidalgo, D., Viridis, V., Strejilevich, S., Vieta, E., & Colom, F. (2014). Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 364–373. <https://doi.org/10.1111/acps.12272>

Nivoli, A. M., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C. M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., & Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of affective disorders*, 133(3), 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.055>

Norcross, J. C., & Wampold, B. E. (2011). Evidence-based therapy relationships: research conclusions and clinical practices. *Psychotherapy (Chicago, Ill.)*, 48(1), 98–102. <https://doi.org/10.1037/a0022161>

Nováková, M., Praško, J., Látalová, K., Sládek, M., & Sumová, A. (2015). The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar disorders*, *17*(3), 303–314. <https://doi.org/10.1111/bdi.12270>

Olsson, S. K., Sellgren, C., Engberg, G., Landén, M., & Erhardt, S. (2012). Cerebrospinal fluid kynurenic acid is associated with manic and psychotic features in patients with bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, *14*(7), 719–726. <https://doi.org/10.1111/bdi.12009>

Organización Mundial de la Salud (1992). *Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico (CIE-10)*. Meditor

Osher, Y., Yaroslavsky, Y., el-Rom, R., & Belmaker, R. H. (2000). Predominant polarity of bipolar patients in Israel. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *1*(4), 187–189. <https://doi.org/10.3109/15622970009150590>

Ostacher, M. J., Tandon, R., & Suppes, T. (2016). Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Bipolar Disorder: A Novel, Practical, Patient-Centered Guide for Clinicians. *The Journal of clinical psychiatry*, *77*(7), 920–926. <https://doi.org/10.4088/JCP.15cs09841>

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>

Pacchiarotti, I., Mazarini, L., Kotzalidis, G. D., Valentí, M., Nivoli, A. M., Sani, G., Torrent, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Patrizi, B., Girardi, P., Vieta, E., & Colom, F. (2011). Mania and depression. Mixed, not stirred. *Journal of affective disorders*, *133*(1-2), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.037>

Pal, A. (2020). A cross-sectional study of internalized stigma in euthymic patients of bipolar disorder across its predominant polarity. *Indian Journal of Social Psychiatry*, *36*(1), 73.

Pallaskorpi, S., Suominen, K., Rosenström, T., Mantere, O., Arvilommi, P., Valtonen, H., Leppämäki, S., García-Estela, A., Grande, I., Colom, F., Vieta, E., & Isometsä, E. (2019). Predominant polarity in bipolar I and II disorders: A five-year follow-up study. *Journal of affective disorders*, *246*, 806–813. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.093>

Parikh, S. V., Zaretsky, A., Beaulieu, S., Yatham, L. N., Young, L. T., Patelis-Siotis, I., Macqueen, G. M., Levitt, A., Arenovich, T., Cervantes, P., Velyvis, V., Kennedy, S. H., & Streiner, D. L. (2012). A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) study [CME]. *The Journal of clinical psychiatry*, *73*(6), 803–810. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07343>

Pascual-Sánchez, A., Jenaro, C., & Montes, J. M. (2020). Performance of a measure to assess distress in bipolar disorder. *Revista de psiquiatria y salud mental*, *S1888-9891(20)30065-3*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.05.007>

Patel, N. C., Delbello, M. P., Keck, P. E., Jr, & Strakowski, S. M. (2006). Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric

hospitalization. *Bipolar disorders*, 8(1), 91–94. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00247.x>

Patel, N., Viguera, A. C., & Baldessarini, R. J. (2018). Mood-Stabilizing Anticonvulsants, Spina Bifida, and Folate Supplementation: Commentary. *Journal of clinical psychopharmacology*, 38(1), 7–10. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000813>

Perlick, D. A., Hohenstein, J. M., Clarkin, J. F., Kaczynski, R., & Rosenheck, R. A. (2005). Use of mental health and primary care services by caregivers of patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Bipolar disorders*, 7(2), 126–135. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00172.x>

Perlick, D. A., Miklowitz, D. J., Lopez, N., Chou, J., Calvin, C., Adzhiashvili, V. y Aronson, A. (2010). Family-focused treatment for caregivers of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12, 627–637

Perlick, D. A., Rosenheck, R. A., Clarkin, J. F., Maciejewski, P. K., Sirey, J., Struening, E., & Link, B. G. (2004). Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 55(9), 1029–1035. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.9.1029>

Perlick, D. A., Rosenheck, R. A., Clarkin, J. F., Sirey, J., & Raue, P. (1999). Symptoms predicting inpatient service use among patients with bipolar affective disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 50(6), 806–812. <https://doi.org/10.1176/ps.50.6.806>

Perlick, D. A., Rosenheck, R. A., Miklowitz, D. J., Chessick, C., Wolff, N., Kaczynski, R., Ostacher, M., Patel, J., Desai, R., & STEP-BD Family Experience Collaborative Study Group (2007). Prevalence and correlates of burden among caregivers of patients with bipolar disorder enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Bipolar disorders*, 9(3), 262–273. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00365.x>

Perlis, R. H., Delbello, M. P., Miyahara, S., Wisniewski, S. R., Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., & STEP-BD investigators (2005). Revisiting depressive-prone bipolar disorder: polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I systematic treatment enhancement program for bipolar disorder participants. *Biological psychiatry*, 58(7), 549–553. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.029>

Perry, A., TARRIER, N., Morris, R., McCarthy, E. y Limb, K. (1999). Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *British Medical Journal*, 318, 149–153.

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>

Perugi, G., Micheli, C., Akiskal, H. S., Madaro, D., Socci, C., Quilici, C., & Musetti, L. (2000). Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Comprehensive psychiatry*, 41(1), 13–18. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(00\)90125-1](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(00)90125-1)

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>

Popovic, D., Torrent, C., Goikolea, J. M., Cruz, N., Sánchez-Moreno, J., González-Pinto, A., & Vieta, E. (2014). Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *129*(5), 366–374. <https://doi.org/10.1111/acps.12179>

Post, R. M., Leverich, G. S., Kupka, R. W., Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Luckenbaugh, D. A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., & Nolen, W. A. (2010). Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(7), 864–872. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04994yel>

Post, R. M., Leverich, G. S., Kupka, R. W., Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Luckenbaugh, D. A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., & Nolen, W. A. (2010). Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(7), 864–872. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04994yel>

Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J. P., Webster, J. P., & McConkey, G. A. (2011). The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS one*, *6*(9), e23866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>

Reinares, M., Colom, F., Rosa, A. R., Bonnín, C. M., Franco, C., Solé, B., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2010). The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *Journal of affective disorders*, *123*(1-3), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.09.009>

Reinares, M., Vieta, E., Colom, F., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Comes, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Daban, C., & Sánchez-Moreno, J. (2006). What really matters to bipolar patients' caregivers: sources of family burden. *Journal of affective disorders*, *94*(1-3), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.04.022>

Reinares, M., Vieta, E., Colom, F., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Comes, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., & Sánchez-Moreno, J. (2004). Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychotherapy and psychosomatics*, *73*(5), 312–319. <https://doi.org/10.1159/000078848>

Rosa, A. R., Andreazza, A. C., Kunz, M., Gomes, F., Santin, A., Sanchez-Moreno, J., Reinares, M., Colom, F., Vieta, E., & Kapczinski, F. (2008). Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *Journal of affective disorders*, *107*(1-3), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.07.021>

Salcedo, S., Gold, A. K., Sheikh, S., Marcus, P. H., Nierenberg, A. A., Deckersbach, T., & Sylvia, L. G. (2016). Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *Journal of affective disorders*, *201*, 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.018>

Salcedo, S., Gold, A. K., Sheikh, S., Marcus, P. H., Nierenberg, A. A., Deckersbach, T., & Sylvia, L. G. (2016). Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *Journal of affective disorders*, *201*, 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.018>

Scaini, G., Barichello, T., Fries, G. R., Kennon, E. A., Andrews, T., Nix, B. R., Zunta-Soares, G., Valvassori, S. S., Soares, J. C., & Quevedo, J. (2019). TSPO upregulation in bipolar disorder and concomitant downregulation of mitophagic proteins and NLRP3 inflammasome

activation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1291–1299. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0293-4>

Scaini, G., Fries, G. R., Valvassori, S. S., Zeni, C. P., Zunta-Soares, G., Berk, M., Soares, J. C., & Quevedo, J. (2017). Perturbations in the apoptotic pathway and mitochondrial network dynamics in peripheral blood mononuclear cells from bipolar disorder patients. *Translational psychiatry*, 7(5), e1111. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.83>

Schepis, T. S., & Hakes, J. K. (2011). Non-medical prescription use increases the risk for the onset and recurrence of psychopathology: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction (Abingdon, England)*, 106(12), 2146–2155. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03520.x>

Schepis, T. S., & Hakes, J. K. (2013). Dose-related effects for the precipitation of psychopathology by opioid or tranquilizer/sedative nonmedical prescription use: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of addiction medicine*, 7(1), 39–44. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e318277e9e5>

Schreuder, M. M., Vinkers, C. H., Mesman, E., Claes, S., Nolen, W. A., & Hillegers, M. H. (2016). Childhood trauma and HPA axis functionality in offspring of bipolar parents. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 316–323. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.09.017>

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>

Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., & Raj, B. A. (1996). The measurement of disability. *International clinical psychopharmacology*, 11 Suppl 3, 89–95. <https://doi.org/10.1097/00004850-199606003-00015>

Sidor, M. M., & Macqueen, G. M. (2011). Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(2), 156–167. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05385gre>

Sierra, P., Livianos, L., & Rojo, L. (2005). Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar disorders*, 7(2), 159–165. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00186.x>

Slama, F., Bellivier, F., Henry, C., Rousseva, A., Etain, B., Rouillon, F., & Leboyer, M. (2004). Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(8), 1035–1039. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0802>

Smith, D., Jones, I., & Simpson, S. (2010). Psychoeducation for bipolar disorder. *Advances in Psychiatric Treatment*, 16(2), 147–154. doi:10.1192/apt.bp.108.006403

Smith, D., Jones, I., & Simpson, S. (2010). Psychoeducation for bipolar disorder. *Advances in Psychiatric Treatment*, 16(2), 147–154. doi:10.1192/apt.bp.108.006403

Smucny, J., Lesh, T. A., Newton, K., Niendam, T. A., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2018). Levels of Cognitive Control: A Functional Magnetic Resonance Imaging-Based Test of an RDoC Domain Across Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(3), 598–606. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.233>

Soares, J. C., & Mann, J. J. (1997). The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biological psychiatry*, *41*(1), 86–106. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00006-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00006-6)

Soo, S. A., Zhang, Z. W., Khong, S. J., Low, J., Thambyrajah, V. S., Alhabsyi, S., Chew, Q. H., Sum, M. Y., Sengupta, S., Vieta, E., McIntyre, R. S., & Sim, K. (2018). Randomized Controlled Trials of Psychoeducation Modalities in the Management of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *The Journal of clinical psychiatry*, *79*(3), 17r11750. <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11750>

Stahl, S.M. (2014). *Psicofarmacología esencial de Stahl: Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. (4ª ed.). Aula Médica

Strakowski, S. M., & DelBello, M. P. (2000). The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clinical psychology review*, *20*(2), 191–206. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(99\)00025-2](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(99)00025-2)

Subramanian, K., & Kattimani, S. (2017). "Geographical predisposition to a mania-predominant course of bipolar disorder in Asia". *Asian journal of psychiatry*, *30*, 73–74. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.08.005>

Subramanian, K., Sarkar, S., Kattimani, S., Philip Rajkumar, R., & Pencilaiya, V. (2017). Role of stressful life events and kindling in bipolar disorder: Converging evidence from a mania-predominant illness course. *Psychiatry research*, *258*, 434–437. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.073>

Sullivan, P. F., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M., Fruchter, E., Hultman, C. M., Lundberg, M., Långström, N., Weiser, M., Svensson, A. C., & Lichtenstein, P. (2012). Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Archives of general psychiatry*, *69*(11), 1099–1103. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.730>

Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Arvilommi, P., Leppämäki, S., Paunio, T., & Isometsä, E. (2007). Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar disorders*, *9*(7), 698–705. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00388.x>

Sutterland, A. L., Fond, G., Kuin, A., Koeter, M. W., Lutter, R., van Gool, T., Yolken, R., Szoke, A., Leboyer, M., & de Haan, L. (2015). Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *132*(3), 161–179. <https://doi.org/10.1111/acps.12423>

Swann A. C. (2010). Approaches to preventing relapse in bipolar disorder: addressing nonadherence and prodromal symptoms. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(12), e35. <https://doi.org/10.4088/JCP.9075tx4c>

Tozzi, F., Manchia, M., Galwey, N. W., Severino, G., Del Zompo, M., Day, R., Matthews, K., Strauss, J., Kennedy, J. L., McGuffin, P., Vincent, J. B., Farmer, A., & Muglia, P. (2011). Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry research*, *185*(1-2), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.11.025>

Tseng, P. T., Zeng, B. S., Chen, Y. W., Wu, M. K., Wu, C. K., & Lin, P. Y. (2016). A meta-analysis and systematic review of the comorbidity between irritable bowel syndrome and bipolar disorder. *Medicine*, *95*(33), e4617. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004617>

Tsuchiya, K. J., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar disorders*, 5(4), 231–242. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00038.x>

Tundo, A., Musetti, L., Benedetti, A., Berti, B., Massimetti, G., & Dell'Osso, L. (2015). Onset polarity and illness course in bipolar I and II disorders: The predictive role of broadly defined mixed states. *Comprehensive psychiatry*, 63, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.07.018>

Van Dam, N. T., Rando, K., Potenza, M. N., Tuit, K., & Sinha, R. (2014). Childhood maltreatment, altered limbic neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter volume. *JAMA psychiatry*, 71(8), 917–925. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.680>

van den Ameele, S., van Nuijs, A. L., Lai, F. Y., Schuermans, J., Verkerk, R., van Diermen, L., Coppens, V., Franssen, E., de Boer, P., Timmers, M., Sabbe, B., & Morrens, M. (2020). A mood state-specific interaction between kynurenine metabolism and inflammation is present in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 22(1), 59–69. <https://doi.org/10.1111/bdi.12814>

Van Rheenen, T. E., Lewandowski, K. E., Bauer, I. E., Kapczinski, F., Miskowiak, K., Burdick, K. E., & Balanzá-Martínez, V. (2020). Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence. *Bipolar disorders*, 22(1), 13–27. <https://doi.org/10.1111/bdi.12821>

Van Rheenen, T. E., Lewandowski, K. E., Bauer, I. E., Kapczinski, F., Miskowiak, K., Burdick, K. E., & Balanzá-Martínez, V. (2020). Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence. *Bipolar disorders*, 22(1), 13–27. <https://doi.org/10.1111/bdi.12821>

Vancampfort, D., Firth, J., Schuch, F. B., Rosenbaum, S., Mugisha, J., Hallgren, M., Probst, M., Ward, P. B., Gaughran, F., De Hert, M., Carvalho, A. F., & Stubbs, B. (2017). Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(3), 308–315. <https://doi.org/10.1002/wps.20458>

Vázquez, G. H., Tondo, L., Mazzarini, L., & Gonda, X. (2012). Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *Journal of affective disorders*, 139(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.032>

Vieta, E. y Sola, V. (2019). *Depresiones bipolares y unipolares. Qué hacer en los pacientes que no responden suficientemente a los tratamientos habituales*. Editorial Panamericana

Vieta, E., Berk, M., Wang, W., Colom, F., Tohen, M., & Baldessarini, R. J. (2009). Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *Journal of affective disorders*, 119(1-3), 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.028>

Viktorin, A., Lichtenstein, P., Thase, M. E., Larsson, H., Lundholm, C., Magnusson, P. K., & Landén, M. (2014). The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *The American journal of psychiatry*, 171(10), 1067–1073. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111501>



Volkert, J., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., Wenzel, M., Kopf, J., Kittel-Schneider, S., & Reif, A. (2014). Predominant polarity in bipolar disorder and validation of the polarity index in a German sample. *BMC psychiatry*, *14*, 322. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0322-8>

Wang, Z., Cao, Y., Zhu, Y., Li, K., Jiang, X., Zhuo, C., Triplett, P., & Li, J. (2021). Differences in Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Depressive vs. Manic First Episode of Bipolar Disorder. *Frontiers in psychiatry*, *12*, 616415. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.616415>

Woo, Y. S., Yoon, B. H., Song, J. H., Seo, J. S., Nam, B., Lee, K., Lee, J., Jung, Y. E., Kim, M. D., Lee, J. G., Wang, S. M., Kwon, Y. J., & Bahk, W. M. (2020). Clinical correlates associated with the long-term response of bipolar disorder patients to lithium, valproate or lamotrigine: A retrospective study. *PLoS one*, *15*(1), e0227217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227217>

Yang, A. C., Yang, C. H., Hong, C. J., Liou, Y. J., Shia, B. C., Peng, C. K., Huang, N. E., & Tsai, S. J. (2013). Effects of age, sex, index admission, and predominant polarity on the seasonality of acute admissions for bipolar disorder: a population-based study. *Chronobiology international*, *30*(4), 478–485. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.741172>

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., & Sachs, G. S. (2003). Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *Journal of affective disorders*, *74*(2), 197–201. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00003-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00003-4)

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>

Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *133*, 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>

Zhao, Z., Okusaga, O. O., Quevedo, J., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2016). The potential association between obesity and bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *202*, 120–123. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.059>



## ANEXO 1.ARTÍCULOS

### Artículo 1.´

García-Jiménez et al., 2019 García-Jiménez, J., Álvarez-Fernández, M., Aguado-Bailón, L., & Gutiérrez-Rojas, L. (2019). Epidemiological and clinical variables related with the predominant polarity on bipolar disorder: A systematic review. Factores asociados a la polaridad predominante en el trastorno bipolar: una revisión sistemática. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 12(1), 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.008>

### **Factores asociados a la polaridad predominante en el Trastorno Bipolar:**

#### **Una revisión sistemática.**

---

Jesús García-Jiménez<sup>1</sup>, Marisol Álvarez-Fernández<sup>2</sup>, Lidia Aguado-Bailón<sup>3</sup>, Luis Gutiérrez-Rojas<sup>4</sup>.

1 Unidad de Salud Mental Comunitaria Jaén Centro, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén.

2 Unidad de Hospitalización de Salud Mental, Hospital Obispo Polanco, Teruel.

3 Unidad de Hospitalización de Salud Mental, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.

4 Unidad de Hospitalización del Hospital Campus de la Salud, Complejo Hospitalario de Granada, Granada.

#### **Dirección:**

Jesús García-Jiménez, Complejo Hospitalario de Jaén.

Unidad de Salud Mental Comunitaria Jaén Centro, Complejo Hospitalario de Jaén, Av. del Ejército Español, 10, 23007 Jaén.

Teléfono 34 953 008040. Fax 34 953008041. Email: [jegaji86@gmail.com](mailto:jegaji86@gmail.com)

## **Factores asociados a la polaridad predominante en el Trastorno Bipolar: Una revisión sistemática.**

**Introducción:** Las actuales clasificaciones del trastorno bipolar (TB) aportan una información limitada sobre las características de esta enfermedad, por lo que el uso de codificadores adicionales, como la polaridad predominante (PP), puede ayudar a complementar esta información. Según la PP, un paciente presenta una polaridad predominantemente maníaca (PPM) cuando la mayoría de sus descompensaciones han sido maníacas o una polaridad predominantemente depresiva (PPD) si han sido depresivas.

**Métodos:** Revisión en los buscadores PubMed y Web of Science según recomendaciones PRISMA (Preferred Items for Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses) de todos los artículos sobre el TB en los que se analizara la PP, actualizada a junio de 2016.

**Resultados:** La búsqueda inicial mostró 907 artículos, de los cuales 16 cumplieron criterios de inclusión. La PPM se asoció a las formas de inicio maníacas, al consumo de tóxicos anterior al TB y a una mejor respuesta a antipsicóticos atípicos y a eutimizantes. La PPD se relacionó con debuts depresivos, más recaídas, episodios agudos prolongados, mayor riesgo suicida y con un mayor retraso hasta el diagnóstico de TB. También con los trastornos de ansiedad, los síntomas mixtos y melancólicos y el uso de lamotrigina y quetiapina.

**Limitaciones:** Variabilidad en los resultados. Pocos estudios prospectivos.

**Conclusión:** La PP puede resultar de utilidad como complemento a las actuales clasificaciones del TB. Se dispone de datos consistentes en

numerosos estudios, pero existen otros contradictorios. Se necesitan más estudios prospectivos y con una metodología unificada.

**Palabras clave:** Bipolar disorder, polarity, predominant polarity, manic, depressive.

## Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica del estado de ánimo que afecta al 2.4% de la población mundial.<sup>1,2</sup> Típicamente, cursa con episodios depresivos, que se alternan con otros (hipo) maníacos y mixtos.<sup>3</sup>

Según el Manual Clínico Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), el TB se divide en TB tipo I (TBI), caracterizado por la presencia de episodios maníacos en la evolución de la enfermedad y el TB tipo II (TBII), para cuyo diagnóstico es preciso al menos un episodio depresivo y otro hipomaníaco.<sup>4</sup> Por su parte, la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10)<sup>5</sup>, distingue un primer gran grupo denominado genéricamente “Trastorno bipolar” en el que la naturaleza del episodio actual (maníaco, hipomaníaco o depresivo) determina su codificación y un segundo grupo llamado “Otros trastornos bipolares”, entre los que se encuentra el TBII. Si bien estas clasificaciones aportan información de utilidad, se han propuesto codificadores complementarios que apoyen a los clínicos en el abordaje de esta compleja enfermedad.

La clasificación basada en la polaridad predominante (PP) fue formulada por Angst en 1978, tras haber realizado un seguimiento de 16 años a una muestra de 95 pacientes bipolares.<sup>6</sup> Observó que, si bien algunos de los pacientes no mostraban una clara tendencia y recaían tanto al polo maníaco como al depresivo (a los que denominó de “tipo nuclear”), otros se descompensaban típicamente hacia el polo depresivo (“preponderantemente depresivos”) y el resto hacia el polo maníaco (“preponderantemente maníacos”).<sup>6</sup> El hecho de pertenecer a uno u otro grupo tenía una importante repercusión en la práctica,

pues cada uno presentaba unas características sociodemográficas, clínicas, pronósticas o de respuesta al tratamiento diferentes.

Hoy en día existe un renovado interés por este tipo de codificación,<sup>7-9</sup> estimándose que hasta el 50% de los pacientes pueden clasificarse según la PP.<sup>7,10</sup> Sin embargo, actualmente no se dispone de unos criterios comunes entre los psiquiatras para poder utilizarla, siendo los más utilizados los propuestos por Colom (propuesta de Barcelona).<sup>11</sup> Según este autor, si al menos dos tercios de las recaídas han sido depresivas, nos encontramos ante una polaridad predominantemente depresiva (PPD), mientras que si dos tercios de las recaídas han sido maníacas, se trataría de una polaridad predominantemente maníaca (PPM).

La falta de unos criterios comunes para su uso puede explicar la existencia de datos contradictorios en la bibliografía, de modo que la PP no se ha incluido como codificador complementario en los actuales manuales de clasificación de las enfermedades psiquiátricas, a pesar de su potencial utilidad en la práctica clínica como demuestran numerosos estudios.

Por este motivo, hemos realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos para identificar aquellas variables de interés en el TB que están relacionadas con la PP. Pensamos que esta información aportará datos relevantes para la investigación y el abordaje de esta complicada patología.

## **Métodos**

Para el presente trabajo se siguieron las recomendaciones internacionales según la Preferred Items for Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).<sup>12</sup> Las bases de datos utilizadas fueron Web of Science y

PubMed, con fecha límite de inclusión de artículos a 1 de junio de 2016.

Los parámetros de búsqueda en Pubmed fueron (“bipolardisorder“[MeSHTerms] OR (“bipolar“[AllFields] AND “disorder“[AllFields]) OR “bipolar disorder“[AllFields] OR (“bipolar“[AllFields] AND “disorders“[All Fields]) OR “bipolardisorders“[AllFields]) AND “polarity“[AllFields] OR (predominant[AllFields] AND polarity[AllFields]). Mientras que en Web of Science fueron Bipolar disorder AND polarity OR predominant polarity.

Como criterios de inclusión se establecieron artículos en inglés o español sobre pacientes diagnosticados de TB según criterios CIE-10 o DSM (DSM-III-R a DSM-5) en los que se analizara la PP. En ellos, debía aparecer claramente qué definición de la polaridad se había utilizado y se estableció en setenta el número mínimo de participantes.<sup>13</sup> Se excluyeron los artículos de tipo experimental, aquéllos que no trataban sobre el TB o la PP, así como los trabajos que presentaban un tamaño muestral inferior al indicado. El investigador principal (JGJ) se encargó del primer cribaje, mediante la lectura del título y del abstract.

## Resultados

La búsqueda inicial mostró 907 estudios, de los cuales 875 fueron excluidos al no tratar sobre el TB o la PP. De los 32 restantes, únicamente 16 cumplieron con los criterios de inclusión (**Figura 1**). Las variables de interés analizadas fueron: A) Definición de polaridad predominante, B) Tasas de prevalencia, C) Variables sociodemográficas asociadas, D) Variables clínicas, E) Implicaciones en el manejo clínico. Los resultados aparecen resumidos en el Anexo (**Tabla**



**1).***Definición de polaridad predominante*

En 11 de los 16 artículos seleccionados, la definición de la PP utilizada fue la propuesta de Barcelona, basada en el criterio de los dos tercios.<sup>11</sup> Dicho criterio establece un punto de corte arbitrario a partir del cual una persona presenta una PPM cuando dos tercios de sus recaídas han sido al polo maníaco o una PPD si éstas han sido depresivas. Autores posteriores han seguido esta definición.<sup>10,14-18</sup>

Tres trabajos simplificaron el punto de corte desplazándolo hasta el 50%,<sup>9,19,20</sup> mientras que los dos restantes establecieron la PP según el tipo de recaída más frecuente en términos absolutos.<sup>21,22</sup>

Todos estos criterios se compararon en un estudio multicéntrico que concluyó que las definiciones menos restrictivas permitían que más pacientes pudieran codificarse según la PP, pero sin que esto se asociara a diferencias significativas entre los grupos.<sup>7</sup>

*Prevalencia*

En los trabajos revisados, la prevalencia de pacientes en los que se pudo identificar la polaridad osciló entre el 42.4%-71.8%, (mediana del 52.7%). Para la PPM este valor fue del 12.4%-55.0% (mediana = 26%) y en el caso de la PPD fue del 17.0%-34.1% (mediana = 21.4%). Estudios con grandes muestras<sup>14,23,24</sup> y con más pacientes diagnosticados de TBII,<sup>10,11,24,25</sup> presentaron tasas más altas de PPD, mientras que la PPM se asoció preferentemente al TBI.<sup>7,9,15,17</sup>

### *Variables sociodemográficas*

Artículos que no han analizado la PP indican que la manía es más frecuente en el hombre<sup>26,27</sup> y la depresión en la mujer,<sup>28,29</sup> sin embargo, cuando se estudia la polaridad esta afirmación no parece estar tan clara. Si bien la PPM se ha asociado al varón<sup>24</sup> y la PPD al sexo femenino<sup>7,16</sup> en algunos artículos, hay autores que no encontraron diferencias entre ambos sexos.<sup>7,9,11,15,18,20</sup>

También existe disparidad respecto a los antecedentes familiares de TB, ya que un trabajo señaló una mayor carga familiar en la PPD<sup>22</sup> y otro en la PPM,<sup>7</sup> mientras que en un artículo distinto no se encontraron diferencias relevantes.<sup>15</sup>

Por su parte, sí parece más clara la asociación entre un nivel académico alto y la PPM, así como que los pacientes con PPD suelen estar casados o viven en pareja más frecuentemente.<sup>7</sup>

### *Variables clínicas*

#### *- Edad de inicio y polaridad del primer episodio*

Los estudios poblacionales indican que la edad media de inicio del TB se sitúa entre los 17 y los 27 años,<sup>30</sup> mientras que el diagnóstico de un primer episodio maniaco suele ocurrir a edades más tempranas, entre los 15 y 18 años.<sup>22</sup> Comparado con otros trastornos afectivos, el TB tiene un debut precoz,<sup>31</sup> en muchos casos en forma de un episodio depresivo (hasta el 67% de las formas de inicio).<sup>22,32</sup>

Como ocurría con el sexo, esta realidad parece más compleja al tener en cuenta la polaridad, pues aunque varios trabajos han señalado que la PPM se inicia antes que la PPD (24.77 vs 30.69 años),<sup>20,22</sup> hay otros artículos que

muestran un debut precoz en la PPD ( $24 \pm 1.97$  años vs  $29 \pm 11$  años),<sup>10</sup> del mismo modo que hay autores que no han encontrado diferencias significativas entre ambas polaridades (edad media de inicio de 22 años).<sup>7,11</sup>

En cambio, sí existe mayor consenso respecto al tipo de sintomatología del primer episodio y la PP posterior, ya que los debuts maníacos se asocian a largo plazo con la PPM<sup>7,19,24</sup> y las formas de inicio tanto depresivas como con sintomatología mixta, es más probable que desarrollen una PPD en el futuro.<sup>7,10,19,24</sup>

#### *- Número de recaídas y duración del episodio agudo*

Las descompensaciones en el TB son un factor pronóstico clave, pues provocan un deterioro progresivo en todas las áreas funcionales del paciente, aumentando la refractariedad a los tratamientos.<sup>24</sup> En el TB las recaídas depresivas suelen ser más breves que en la depresión unipolar (DU), especialmente para la PPM,<sup>15</sup> cuya duración media de un episodio es de 2.5 meses, frente a los 2.86 meses de la PPD y los 5.7 meses de la DU.<sup>15</sup> Además, la mayoría de los trabajos han señalado que en la PPD, tanto el número de recaídas (de cualquier tipo) como su duración, es mayor que en la polaridad maníaca.<sup>7,10,20,22</sup> No obstante, no todos los estudios coinciden, pues varios han señalado una media anual de recaídas similar para ambas PP.<sup>7</sup>

#### *- Relación con suicidio y abuso de sustancias*

El TB provoca un gran sufrimiento en la persona, con unas tasas de suicidio de hasta el 10-15% en seguimientos a largo plazo.<sup>10</sup> Las cifras de intentos y de suicidios consumados son más altas en la PPD,<sup>7,11,20,24</sup> duplicándose estas cifras si se tienen en cuenta a los pacientes con síntomas mixtos.<sup>7,11</sup>

Numerosas publicaciones han señalado que el abuso de sustancias en el TB es hasta un 27% más frecuente que en población general,<sup>33</sup> siendo el alcohol y el cannabis los tóxicos más consumidos, seguidos por la cocaína y los opiodes.<sup>34</sup> El abuso de alcohol está más asociado a la clínica depresiva, tanto en las formas de inicio como en posteriores recaídas,<sup>35</sup> mientras que el cannabis se relaciona con descompensaciones maníacas y episodios agudos más graves.<sup>11,36</sup>

En nuestra revisión, los artículos que utilizaron una definición más restrictiva de la polaridad, señalaron que el abuso de sustancias es mayor en la PPM,<sup>7,10</sup> pero con definiciones más laxas era la PPD la que presentaba tasas más altas.<sup>7</sup> Adicionalmente, el abuso de sustancias parece preceder al inicio del TB con mayor frecuencia en la PPM que en la PPD.<sup>11,22,24</sup>

#### *- Comorbilidad*

La prevalencia de comorbilidad en el TB con otros trastornos psiquiátricos es muy elevada, especialmente con los trastornos de ansiedad, de personalidad y el abuso de sustancias. Atendiendo a la polaridad, la PPD es la que presenta cifras de comorbilidad más altas,<sup>18,22</sup> (sobre todo con los trastornos de ansiedad),<sup>10</sup> aunque uno de los artículos seleccionados no encontró diferencias significativas entre ambas polaridades.<sup>7</sup>

Respecto a los trastornos orgánicos, las lesiones del SNC, el SIDA y los traumatismos craneoencefálicos, se han asociado típicamente con el TB. Sólo en uno de los trabajos seleccionados se analizó esta cuestión, sin aportar datos concluyentes.<sup>11</sup>

#### *- Otras variables clínicas analizadas*

En el TB es frecuente que exista un retraso en el diagnóstico de entre 4 a 10 años desde el comienzo de los primeros síntomas. Este dato es más acusado en la PPD, pues en estos pacientes el primer episodio maníaco puede tener lugar tras numerosas recaídas depresivas previas.<sup>7,10</sup> También, los pacientes con polaridad depresiva suelen ser diagnosticados más frecuentemente de TBII<sup>8,10,11,24,25</sup> y presentan en más ocasiones síntomas melancólicos (retardo psicomotor y catatonía).<sup>11,24</sup>

Por su parte, la mayoría de trabajos seleccionados,<sup>8,20,24</sup> aunque no todos,<sup>15</sup> han señalado que la frecuencia de ingresos hospitalarios es mayor en pacientes con polaridad maníaca, dato que está asociado a un peor pronóstico a largo plazo. También en la PPM son más frecuentes los síntomas psicóticos, tanto en el primer episodio<sup>7,24</sup> como en la evolución de la enfermedad,<sup>22</sup> asociándose su presencia a recaídas más graves y duraderas y a mayores tasas de hospitalización. En cambio, otros autores encontraron mayor prevalencia de síntomas psicóticos en la PPD.<sup>16,18</sup>

Un trabajo relacionó la PPM con la ciclación rápida (CR, definida como cuatro o más episodios en el mismo año)<sup>18</sup> y en otro se encontró un patrón estacional en pacientes con polaridad depresiva,<sup>11</sup> si bien esto último no pudo ser replicado posteriormente.<sup>24</sup>

Actualmente se analiza el papel de los denominados temperamentos afectivos, es decir, aquellas formas menores de variación del humor y relativamente estables a lo largo de la vida, que según algunos autores corresponden a las manifestaciones subsindrómicas de los trastornos afectivos mayores.<sup>37</sup> Se han descrito cinco tipos (temperamento hipertímico, ciclotímico, depresivo, irritable

y ansioso) que muestran una prevalencia conjunta en los estudios poblacionales del 20%.<sup>37</sup> Además, guardan un fuerte correlato biológico relacionado con alteraciones en la serotonina y la dopamina,<sup>37</sup> y mientras que el temperamento depresivo se observa más en la PPD, el temperamento hipertímico es típico de la polaridad maníaca.<sup>37</sup> No obstante, una reciente publicación también ha relacionado a la PPM con el temperamento ciclotímico.<sup>38</sup>

Para finalizar este bloque haremos una breve reseña sobre dos cuestiones importantes en el TB, como son el nivel de funcionalidad y el deterioro cognitivo. Trabajos recientes han señalado serias limitaciones en estos pacientes tanto en habilidades sociales como en el desarrollo de relaciones interpersonales satisfactorias.<sup>39</sup> Estas dificultades se asocian a su vez a una peor conciencia de enfermedad, a episodios depresivos más prolongados, a una peor salud física en general<sup>40</sup> y a tasas de desempleo más altas.<sup>41</sup> Aunque la mayoría de artículos no han encontrado diferencias significativas respecto a la funcionalidad de los dos tipos de polaridad,<sup>10,20,22</sup> hay un trabajo que señaló una mayor disfunción de tipo social en la PPD,<sup>11</sup> en consonancia con otros autores para los que la polaridad depresiva implica una peor autonomía, probablemente por un origen multifactorial en el que la peor respuesta a los tratamientos condiciona un mayor número de recaídas.<sup>18</sup>

Junto a la funcionalidad, existe un creciente interés en el estudio del deterioro cognitivo observado en pacientes con TB, ya que parece que estas alteraciones ocurren tanto en las recaídas como en las fases de eutimia y aunque pueden ser de menor intensidad que en la esquizofrenia, empeoran funciones como la capacidad de atención o la memoria de trabajo, entre

otras.<sup>42</sup> Parece claro que el deterioro se agrava con las sucesivas recaídas,<sup>43</sup> pero no se disponen de estudios específicos en la PP.

### *Implicaciones en el tratamiento*

La respuesta al tratamiento en el TB es multifactorial, viéndose influida por variables como el número de recaídas previas del paciente, su nivel de adherencia terapéutica, la comorbilidad asociada y el uso de sustancias.<sup>24</sup>

La polaridad también parece ser importante en este sentido, pues un trabajo mostró que los pacientes con PPM respondían mejor que los pacientes con PPD a la combinación fluoxetina+olanzapina para el tratamiento de los episodios depresivos.<sup>18</sup>

Uno de los estudios también analizó datos generales de prescripción, señalando que en la PPM era más frecuente el uso del denominado “combinado antimaníaco”, consistente en estabilizadores del humor (EH) (litio, ácido valproico y carbamazepina) y antipsicóticos atípicos (AA) (clozapina, risperidona y olanzapina). Sin embargo, lamotrigina y quetiapina se prescribían más en la PPD y el uso de antidepresivos quedaba reducido a un pequeño grupo de pacientes con TBII y polaridad depresiva.<sup>23</sup> Por otra parte, hubo un artículo que no encontró diferencias en el uso de EH según el tipo de polaridad.<sup>7</sup>

Llegados a este punto, merece la pena destacar el concepto de Índice de Polaridad (IP) descrito por Popovic et al..<sup>24</sup> El IP es un valor numérico propio de cada fármaco y que resulta del cociente entre su Número Necesario a Tratar (NNT) para prevenir un episodio depresivo y su NNT para prevenir un episodio maníaco. Los valores del IP mayores a 1 indican que ese fármaco tiene una

mayor utilidad como agente antimaniaco (los AA por ejemplo, especialmente risperidona, aripiprazol y olanzapina) y si el valor del IP es inferior 1, entonces el producto tiene una mayor eficacia antidepressiva (lamotrigina). Los fármacos cuyo IP sea cercano a 1 tendrían un poder antimaniaco y antidepressivo similar (litio y quetiapina).<sup>24</sup> El trabajo de Popovic muestra también que los pacientes con PPM reciben frecuentemente combinaciones de tratamientos cuyo IP sumado es mayor que en pacientes con PPD, lo que indicaría un mayor efecto antimaniaco en el primer grupo, resultado que fue replicado en una muestra diferente.<sup>44</sup> No obstante, otros autores han puesto en duda la utilidad del IP, al señalar que resulta complicado que un único parámetro estadístico pueda resumir la enorme variabilidad en la respuesta al tratamiento en patologías tan complejas como el TB.<sup>45</sup>

## **Discusión**

En la actualidad, no todos los pacientes con TB pueden ser clasificados según la PP, con cifras que oscilan entre el 42.4% y el 71.8% en los trabajos revisados. Esto puede ser debido a que en determinados pacientes una polaridad no prevalezca sobre la otra (pacientes de “tipo nuclear” según Angst), pero también puede deberse a la falta de unos criterios unificados entre la comunidad científica para definir la PP, tal y como ha señalado una publicación reciente.<sup>46</sup>

La denominada “propuesta Barcelona” (criterio de los 2/3) resulta más específica, por lo que aumenta la precisión para detectar un caso real de PP, pero a la vez puede ser excesivamente restrictiva, ya que en algunos estudios en los que se ha utilizado, sólo el 56% de los pacientes pudieron ser



clasificados según la PP.<sup>46</sup> En cambio, definiciones más laxas aumentan el número de pacientes codificables según su polaridad, pero a riesgo de que esta codificación sea muy poco estable en el tiempo y que por tanto aporte escasos datos de relevancia.<sup>7</sup>

Algunos trabajos han señalado una mayor relación de la PPM con el varón, con los niveles de formación altos y con el TBI, mientras que la PPD parece más asociada al sexo femenino, al estado civil casado y al TBII. Sin embargo, la información aportada por estudios de seguimiento a largo plazo,<sup>47-48</sup> no han podido replicar estos hallazgos, lo que puede deberse a la presencia de sesgos en los estudios incluidos en la presente revisión.

La bibliografía arroja datos más consistentes sobre las variables clínicas. Por ejemplo, las formas de inicio con síntomas depresivos, recaídas más frecuentes y duraderas, así como la comorbilidad con los trastornos de ansiedad o un mayor riesgo suicida se asocian a la PPD, en la que también se observa un mayor retraso en el diagnóstico. Las presentaciones mixtas y melancólicas y el uso de lamotrigina y quetiapina son también típicas de ella.

En cambio, los debuts de tipo maniforme, antecedentes de consumo de tóxicos antes del inicio de la enfermedad y una mejor respuesta a AA y EH son característicos de la PPM.

Otros factores, como la presencia de antecedentes familiares, el abuso de tóxicos a largo plazo, los ingresos hospitalarios, los síntomas psicóticos, la CR, el patrón estacional, los temperamentos afectivos y el nivel de funcionalidad, muestran información variable sobre su relación con la PP (**Tabla 2**).

Todos estos datos están en consonancia con los resultados de una reciente

revisión sistemática<sup>13</sup> y sugieren nuevas vías de investigación e intervención, entre las que destacamos una sobre intencionalidad autolítica, por su impacto en la mortalidad de los pacientes con TB<sup>49</sup> y especialmente en aquellos con PPD. Otra línea de interés estaría dirigida a concienciar y reducir el consumo de tóxicos en adolescentes y adultos jóvenes por su asociación a largo plazo con la PPM.<sup>13</sup>

Aunque a lo largo de este trabajo se ha señalado que la polaridad puede resultar de utilidad como complemento a las actuales clasificaciones del TB, factores como la ausencia de una definición común o la falta de marcadores biológicos objetivos, han influido en que la PP finalmente no haya sido incluida como codificador adicional en la DSM-5.<sup>46</sup> No obstante, un reciente metaanálisis ha señalado que junto con la polaridad de la primera descompensación, el análisis de la PP resulta de gran ayuda a la hora de seleccionar un tratamiento eficaz para prevenir una futura recaída.<sup>50</sup> Y es que según este trabajo, el riesgo de una nueva descompensación es máximo inmediatamente después un episodio (Hazard Ratio 1.89-5.14), especialmente durante el primer año (44% de probabilidad de experimentar una nueva recaída de la misma polaridad en ese tiempo).<sup>50</sup>

## **Conclusiones**

Las clasificaciones del TB descritas en los manuales diagnósticos aportan cierta información sobre las características de esta enfermedad, por lo que el uso de codificadores adicionales, como la PP, puede ayudar a complementar esta información. A lo largo del presente trabajo, se ha señalado la relación estadísticamente significativa de cada polaridad con diferentes variables de

interés en el abordaje y tratamiento del TB, si bien la bibliografía no está exenta de algunos datos contradictorios. Esto puede deberse a la ausencia de una definición común a la hora de analizar la PP, pero también se ha encontrado una gran variabilidad en la metodología de los artículos seleccionados. En el futuro, son necesarios más estudios, fundamentalmente de tipo prospectivo y con una definición y metodología unificadas, para así poder establecer con fiabilidad la relación entre la PP y las variables de relevancia en el seguimiento de pacientes con TB.

### **Limitaciones**

La principal limitación de este trabajo radica en que no ha sido posible realizar un metaanálisis que aportara un mayor nivel de evidencia científica a los resultados, debido fundamentalmente a las numerosas variables analizadas y a la heterogeneidad en la metodología de los artículos incluidos.

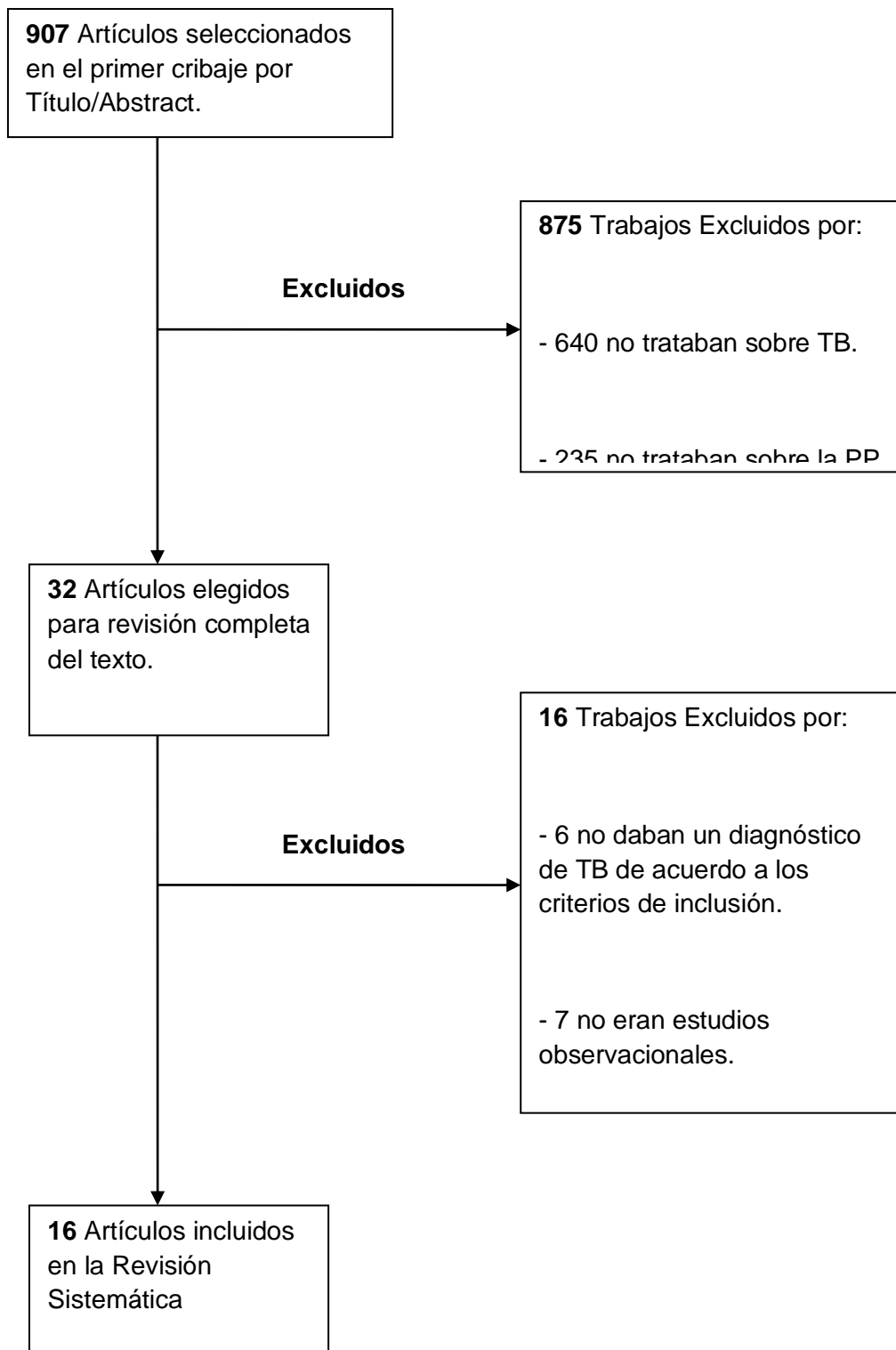


Figura 1. Proceso de selección de los artículos.

Autores	País	Muestra	Tipo de estudio	Definición de PP	Conclusiones
Henry et al. (1999)	Francia	72 pacientes TB I. Criterios DSM-IV	Transversal	Porcentaje simple de episodios maníacos y depresivos	Episodios maníacos relacionados negativamente con el temperamento depresivo.
Daban et al. (2006)	España	300 pacientes TB I y TB II. Criterios DSM-III-R	Transversal	Mayor número de episodios de una polaridad que de la otra	Las formas de inicio depresivas se relacionan con la PPD.
Colom et al. (2006)	España	224 pacientes TB I y TB II. Criterios DSM-III-R	Transversal	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	PPD la más frecuente en esta muestra. <b>Variables asociadas a la PPD:</b> TB II, inicio depresivo, acontecimientos vitales estresantes y abuso de sustancias previos al primer episodio, patrón estacional y melancólico, intentos de suicidio y episodios mixtos. Mayor uso de lamotrigina, antidepresivos y antipsicóticos atípicos en el mantenimiento. <b>Variables asociadas a la PPM:</b> Inicio precoz de la enfermedad, mayor número de episodios maníacos (pero no de hipomaníacos), más ingresos hospitalarios y mayor uso de antipsicóticos en la fase aguda.
Osher et al. (2000)	Israel	71 pacientes TB I. Criterios DSM-IV	Retrospectivo	>50% de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	PPM más frecuente en esta muestra.
Goikolea et al. (2007)	España	325 pacientes TB. Criterios DSM-IV y patrón estacional	Prospectivo a diez años de seguimiento	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	Patrón estacional asociado a PPD y TB II. Análisis multivariante posterior sólo persistió la asociación con TB II
Rosa et al. (2008)	Brasil	149 pacientes TB. Criterios DSM-IV-TR	Transversal	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	PPD: Mayor retraso en el diagnóstico, formas depresivas de inicio y TB II. También mayor número de intentos de suicidio y mayor duración de la enfermedad.
Forty et al. (2009)	UK	552 pacientes TB I. Criterios CIE-10 y DSM-IV	Transversal	>50% de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	- PPD: Relacionada con formas depresivas de inicio. - PPM: Relacionada con formas maníacas de inicio.
García-López et al. (2009)	España	296 pacientes TB. Criterios DSM-IV-TR	Prospectivo. 1-4 años de seguimiento	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	46% de PP en la muestra, 24% de PPD y 22% de PPM. En el seguimiento, no se establecieron relaciones con síntomas subumbrales.
Mazzarini et al. (2009)	Italia	124 pacientes TB I y 19 pacientes depresión unipolar. Criterios DSM-IV	Transversal	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	Mayor prevalencia de PPM en su muestra. - PPD: Mayor ideación suicida y formas depresivas de inicio. Sin diferencias entre PPD y PPM en temperamento afectivo.
Vieta et al. (2009)	Multicéntrico	833 pacientes TB I. 788 con información basal y de seguimiento. Criterios DSM-IV	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (olanzapina vs olanzapina más fluoxetina vs placebo)	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	Mayores tasas de PPD en esta muestra. - PPD: Mayor frecuencia de síntomas psicóticos. - PPM: Ciclación rápida en varones. Mayor respuesta a tratamiento en fase depresiva.
González-Pinto et al. (2010)	España	169 pacientes TB I. Criterios DSM-IV	Prospectivo	>50% de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	PPD más frecuente en esta muestra. - <b>Basal:</b> PPM con edades de inicio más bajas y mayor número de hospitalizaciones. PPD más intentos de suicidio, historia familiar de cuadros afectivos y estado civil casado. Sin diferencias entre ambos grupos en el abuso de sustancias. - <b>Tras diez años de seguimiento:</b> PPD más recaídas, más intentos de suicidio y más ingresos. Menor consumo de alcohol y otras drogas en el grupo de PPM.
Nivoli et al. (2011)	España	604 pacientes TB. Criterios DSM-IV-TR	Transversal	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	PPD más frecuentes su muestra. Asociación entre sexo femenino y PPD.
Baldessarini et al. (2012)	Multicéntrico	928 pacientes TB I	Transversal	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	PPM más frecuentes su muestra. - <b>Variables asociadas a PPM:</b> Primer episodio maníaco o psicótico, ≥12 años de formación académica, historia familiar de trastornos afectivos. - <b>Variables asociadas a PPD:</b> Retraso en el diagnóstico de TB, primer episodio depresivo o mixto, intentos de suicidio y estado civil casado. - <b>Análisis multivariante:</b> Permanecieron la intencionalidad suicida y el retraso en el diagnóstico asociados a PPD. - <b>Riesgo de suicidio:</b> Datos aportados desde USA y España sobre sintomatología mixta. Si se combinaban los episodios mixtos con los depresivos, se duplicaba el riesgo de suicidio. - <b>PPM:</b> Asociado con el denominado "grupo de fármacos antimaniacos". - <b>PPD:</b> Asociado con el denominado "grupo de antidepresivos y estabilizadores".
Nivoli et al. (2013)	España	604 pacientes TB (I, II y categoría NOS) Criterios DSM-IV	Observacional	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	- <b>PPM:</b> Asociado con el denominado "grupo de fármacos antimaniacos". - <b>PPD:</b> Asociado con el denominado "grupo de antidepresivos y estabilizadores".
Pacchiarotti et al. (2013)	Italia	187 pacientes TB I. Criterios DSM-IV	Transversal	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	Sintomatología mixta (ansiedad, tensión motora, riesgo suicida, hiperactividad motora y excitabilidad) asociada a la PPD. En el análisis multivariante posterior no permaneció dicha asociación.
Popovic et al. (2013)	España	604 pacientes TB I y II, 257 catalogados bajo la PP. Criterios DSM-IV-TR	Observacional	>2/3 de los episodios a lo largo de la vida de una determinada polaridad	PPD más frecuente en esta muestra. - PPM: Varón, joven, TB I, abuso de sustancias previo a la enfermedad, inicio precoz de ésta, elevadas tasas de hospitalización y a edad temprana, más sintomatología psicótica (al inicio y a lo largo de la enfermedad). Uso más elevado de olanzapina, risperidona y neurolepticos. - PPD: TB II, formas depresivas de inicio, acontecimientos vitales estresantes previos al debut, síntomas melancólicos y elevadas tasas de intentos de suicidio. Mayor uso de lamotrigina, benzodiazepinas y antidepresivos ISRS, ISRN y tricíclicos.

Nota: NOS (Categoría diagnóstica "Trastorno bipolar no especificado"; ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN (Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina).

Tabla 1. Resumen de los artículos sobre polaridad predominante incluidos en la revisión.

Jesús García-Jiménez

<b><u>Datos replicados</u></b>	1. <i>Polaridad depresiva</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formas de inicio depresivas.</li> <li>- Número elevado de recaídas.</li> <li>- Episodios agudos duraderos.</li> <li>- Conducta suicida</li> <li>- Comorbilidad con T. de ansiedad.</li> <li>- Retraso diagnóstico.</li> <li>- Formas de presentación mixta y melancólica.</li> <li>- Uso más frecuente de quetiapina y lamotrigina.</li> </ul>
	2. <i>Polaridad maníaca</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formas de inicio maníacas.</li> <li>- Historial de consumo de tóxicos previo al inicio de la enfermedad.</li> <li>- Más rápida y mejor respuesta a antipsicóticos atípicos y estabilizadores del ánimo.</li> </ul>
<b><u>Datos contradictorios</u></b>	1. <i>Demográficos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Varón y alto nivel académico con PPM.</li> <li>- Mujer y estado civil casado con PPD.</li> </ul>
	2. <i>Clínicos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relación TB I con PPM y TB II con PPD.</li> <li>- Antecedentes familiares.</li> <li>- Consumo de tóxicos a largo plazo.</li> <li>- Número de ingresos hospitalarios.</li> <li>- Síntomas psicóticos.</li> <li>- Ciclación rápida.</li> <li>- Patrón estacional.</li> <li>- Temperamento.</li> <li>- Funcionalidad psicosocial.</li> </ul>

TEC: Terapia electroconvulsiva; PPM: Polaridad predominantemente maníaca; PPD: Polaridad predominantemente depresiva; TB: Trastorno bipolar.

**Tabla 2. Resumen de la evidencia disponible: Datos concluyentes y contradictorios.**

Jesús García-Jiménez

## Referencias bibliográficas

1. Belmaker RH. Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(5):476-86.
2. Merikangas KR, Jin R, He J, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
3. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*. 381(9878):1663-71.
4. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Editorial Médica Panamericana. 2014.
5. Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento: Descripciones Clínicas y pautas para el Diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
6. Angst J. The course of affective disorders. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1978;226(1):65-73.
7. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vazquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2012 Apr;125(4):293-302.
8. Colom F, Vieta E. The Road to DSM-V. *Psychopathology*. 2009;42(4):209-18.
9. Osher Y, Yaroslavsky Y, el-Rom R, Belmaker RH. Predominant polarity of

bipolar patients in Israel. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2000 Oct;1(4):187-9.

10. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: Diagnostic implications. *Journal of Affective Disorders*.2008;107(1):45-51.

11. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*.2006;93(1):13-7.

12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*.8(5):336-41.

13. Carvalho AF, McIntyre RS, Dimelis D, Gonda X, Berk M, Nunes-Neto PR, et al. Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2014 Jul;163:56-64.

14. García-López A, De Dios-Perrino C, Ezquiaga E. Polarity of the first episode and predominant polarity in a cohort of bipolar outpatients. *European Neuropsychopharmacology*.2009;19:S571.

15. Mazzarini L, Pacchiarotti I, Colom F, Sani G, Kotzalidis GD, Rosa AR, et al. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *Journal of Affective Disorders*.2009;119(1):28-33.

16. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of



predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*. 2011;133(3):443-9.

17. Pacchiarotti I, Nivoli AMA, Mazzarini L, Kotzalidis GD, Sani G, Koukopoulos A, et al. The symptom structure of bipolar acute episodes: In search for the mixing link. *Journal of Affective Disorders*. 2013;149(1):56-66.

18. Vieta E, Berk M, Wang W, Colom F, Tohen M, Baldessarini RJ. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *Journal of Affective Disorders*. 2009;119(1):22-7.

19. Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, et al. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disorders*. 2009;11(1):82-8.

20. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2010;124(3):250-5.

21. Henry C, Lacoste J, Bellivier F, Verdoux H, Bourgeois ML, Leboyer M. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *J Affect Disorders*. 1999;56:103–108.

22. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2006;47:433–437.

23. Nivoli AM, Colom F, Pacchiarotti I, Murru A, Scott J, Valenti M, et al. Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: a principal component analysis of lifetime pharmacological

and biophysics treatment options. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2013 Apr;23(4):263-75.

24. Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, Cruz N, Sanchez-Moreno J, Gonzalez-Pinto A, et al. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013 May;129(5):366-74.

25. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychological medicine*. 2007 Nov;37(11):1595-9.

26. Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord*. 1998 Jun;49(3):189-93.

27. Christensen EM, Gjerris A, Larsen JK, Bendtsen BB, Larsen BH, Rolff H, et al. Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2003 Oct;5(5):356-61.

28. Braunig P, Sarkar R, Effenberger S, Schoofs N, Kruger S. Gender differences in psychotic bipolar mania. *Gender medicine*. 2009 Jul;6(2):356-61.

29. Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Sugar CA, McElroy SL, et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. *The American journal of psychiatry*. 2010 Jun;167(6):708-15.

30. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543-52.
31. Benazzi F, Berk M, Frye MA, Wang W, Barraco A, Tohen M. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1424-31.
32. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, Musetti L. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry*. 2000; 41:13-8.
33. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States: Results From the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
34. Cerullo MA, Strakowski SM. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. Substance abuse treatment, prevention, and policy. 2007;2:29.
35. Jaffee WB, Griffin ML, Gallop R, Meade CS, Graff F, Bender RE, et al. Depression precipitated by alcohol use in patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009 Feb;70(2):171-6.

36. Baethge C, Baldessarini RJ, Khalsa HM, Hennen J, Salvatore P, Tohen M. Substance abuse in first-episode bipolar I disorder: indications for early intervention. *The American journal of psychiatry*. 2005 May;162(5):1008-10.
37. Vazquez GH, Tondo L, Mazzarini L, Gonda X. Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *Journal of affective disorders*. 2012 Jun;139(1):18-22.
38. Azorin JM, Adida M, Belzeaux R. Predominant polarity in bipolar disorders: Further evidence for the role of affective temperaments. *Journal of affective disorders*. 2015 Aug 15;182:57-63.
39. Cusi AM, Macqueen GM, McKinnon MC. Patients with bipolar disorder show impaired performance on complex tests of social cognition. *Psychiatry research*. 2012 Dec 30;200(2-3):258-64.
40. Berk M, Berk L, Dodd S, Fitzgerald PB, de Castella AR, Filia S, Filia K, Brnabic AJ, Kelin K, Montgomery W, Kulkarni J, Stafford L. The sick role, illness cognitions and outcomes in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012.
41. Wingo AP, Harvey PD and Baldessarini J. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disorders*. 2009;11:113-125.
42. Henry C, M'Bailara K, Lepine JP, Lajnef M, Leboyer M. Defining bipolar mood states with quantitative measurement of inhibition/activation and emotional reactivity. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1-3):300-4.
43. Hellvin T, Sundet K, Simonsen C, Aminoff SR, Lagerberg TV, Andreassen OA, Melle I. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with

bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14:227-38.

44. Volkert J, Zierhut KC, Schiele MA, Wenzel M, Kopf J, Kittel-Schneider S, et al. Predominant polarity in bipolar disorder and validation of the polarity index in a German sample. *BMC psychiatry.* 2014 Nov 22;14:322.

45. Alphs L, Berwaerts J, Turkoz I. Limited utility of number needed to treat and the polarity index for bipolar disorder to characterize treatment response. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2013 Nov;23(11):1597-9.

46. Colom F, Vieta E, Suppes T. Predominant polarity in bipolar disorders: refining or redefining diagnosis? *Acta psychiatrica Scandinavica.* 2015 Nov;132(5):324-6.

47. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar ii disorder. *Archives of General Psychiatry.* 2003;60(3):261-9.

48. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum.* 1985;317:1-34.

49. Angst J, Hengartner MP, Gamma A, von Zerssen D, Angst F. Mortality of 403 patients with mood disorders 48 to 52 years after their psychiatric hospitalisation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2013;263(5):425-34.

50. Radua J, Grunze H, Amann BL. Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2017;86(2):90-8.

**Artículo 2.**

García-Jiménez et al., 2020 García-Jiménez, J., Gutiérrez-Rojas, L., Jiménez-Fernández, S., González-Domenech, P. J., Carretero, M. D., & Gurpegui, M. (2020). Features Associated With Depressive Predominant Polarity and Early Illness Onset in Patients With Bipolar Disorder. *Frontiers in psychiatry, 11*, 584501. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.584501>

**Features associated with depressive predominant polarity and early illness onset in patients with bipolar disorder****Running head:****Depressive polarity in bipolar disorder**

Jesús García-Jiménez,<sup>a</sup> Luis Gutiérrez-Rojas,<sup>b,c,d,\*</sup> Sara Jiménez-Fernández,<sup>c,e</sup> Pablo José González-Domenech,<sup>b,c</sup> María D. Carretero,<sup>b</sup> Manuel Gurpegui,<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Southern Mental Health Clinical Management Unit, Santa Ana Hospital, Motril, Spain.

<sup>b</sup>Department of Psychiatry, University of Granada, Granada, Spain

<sup>c</sup>Psychiatry and Neurosciences Research Group (CTS-549), Institute of Neurosciences, University of Granada, Granada, Spain

<sup>d</sup>Granada Mental Health Clinical Management Unit, Granada, Spain

<sup>e</sup>Child and Adolescent Mental Health Service, Jaén University Hospital Complex, Jaén, Spain

\*Corresponding author:

Luis Gutiérrez-Rojas, M.D.

CTS-549 Research Group, Facultad de Medicina, Avenida de la Ilustración, torre A, planta 9 – E-18071 Granada, Spain.

Telephone 34 958 240704. Fax 34 958 246187. E-mail:

[gutierrezrojas@ugr.es](mailto:gutierrezrojas@ugr.es)

Word count (text): 2.854 words – Abstract: 377 words – 4 Tables

## **Features associated with depressive predominant polarity and earlyillness onset in patients with bipolar disorder**

### ABSTRACT

*Objective:* The aim of this study is to determine the prevalence of three possible diagnostic specifiers, namely predominant polarity (PP) throughout illness, polarity of the first episode and early age at onset, in a sample of bipolar disorder (BD) patients and their association with important socio-demographic, clinical and course-of-illness variables.

*Methods:* A retrospective and naturalistic study on 108 BD outpatients, who were classified according to the PP, polarity of the first episode and early age at onset ( $\leq 20$  years) [vs. late ( $>20$  years)] and were characterized by their demographics, clinical data, functionality and social support, among others features. After bivariate analyses, those variables showing certain association ( $P$  value  $<0.25$ ) with the three dependent variables were entered in logistic regression backward selection procedures to identify the variables independently associated with the PP, polarity of the first episode and early age at onset.

*Results:* The sample consisted of 75 women and 33 men, 74% with type I BD and 26% with type II. Around 70% had depressive PP, onset with a depressive episode and onset after age 20. Depressive PP was independently associated with depressive onset, higher score on the CGI severity scale and work disability. Onset with depressive episode was associated with type II BD, longer diagnostic delay and higher score on family disability. Early age at onset ( $\leq 20$  years) was associated with younger age, longer diagnostic delay, presence of ever psychotic symptoms, current use of antipsychotic drugs and higher social support score.

*Conclusions:* The results of this study show that BD patients with depressive PP, onset with depression and early age at onset may represent greater severity, because they are frequently associated with variables that worsen the prognosis. Our findings match up with the conclusions of two systematic reviews and we also include a disability factor (at family and work) that has not been previously reported. This work contributes to the use of polarity and age at onset in BD patients, as it can become a useful instrument in the prognostic and therapeutic applications.



**Key words:** age at onset; bipolar disorder; disability; predominant polarity; polarity at onset

Bipolar disorder (BD) is a chronic mood disorder with a global prevalence of 1-5%<sup>1-2</sup>, which is associated with high comorbidity rates, a large number of premature deaths due to suicide and a worse social and work performance<sup>3-5</sup>. All of those characteristics entail a significant economic impact due to both direct and indirect costs<sup>1</sup> and require an effective diagnostic and therapeutic approach.

Diagnostic manuals (the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)<sup>6</sup> and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)<sup>7</sup>) compile the diagnostic criteria to correctly diagnose each of the episodes appearing in BD (mania, hypomania and depression). The DSM-5 also proposes the use of specifiers for BD and related disorders, called Diagnostic Specifiers (DS)<sup>7</sup>. The use of these DS adds relevant information on factors of poor prognosis of the acute relapse, allows focusing on the most conflicting points and, therefore, it leads to a more individualized approach to BD. Currently, the DSM-5 has accepted the use of nine DS for BD<sup>7</sup>. For example, the DS "anxious distress" is associated with a higher risk of suicide, longer acute episodes and a worse response to treatment. Thus, a patient with an acute decompensation who also meets the criteria of "anxious distress" will present a risk of suicidal behavior significantly higher than another patient without this DS and, therefore, the treatment of this patient should especially consider this circumstance.

Several concepts related to BD have been proposed as DS in recent years, such as insight or response to lithium, but our study focuses on two of them, the age of onset (AO) and the polarity [polarity at onset (OP) and predominant polarity (PP)]. In the literature, many original articles conclude that AO, OP and PP are associated with important prognostic factors (see below). However, two systematic reviews recently published indicate the existence of some contradictory associations, which could have influenced that they were not finally included in the DS list of the DSM-5<sup>8-9</sup>. Regarding the AO, the meta-analysis of Joslyn et al.<sup>9</sup> indicates that patients under 20 years of age at BD onset show more frequently a greater diagnostic delay<sup>10-12</sup>, longer delay in treatment initiation<sup>9-14</sup>, they have more severe depressive symptoms<sup>10-12,15</sup>, high comorbidity with anxiety disorders<sup>15-17</sup> and higher risk of substance abuse<sup>18-19</sup>, all of which are associated with worse clinical course. The authors of this meta-analysis also report that the methodological variability and criteria when establishing a cut-off point for AO was very high among the selected studies and it could be a determining factor

when no statistical association was found with variables that classically have also been related to a poor prognosis and early AO, such as psychotic symptoms<sup>20</sup> or suicidal risk<sup>21</sup>.

The PP, defined as the tendency to present more frequently manic or depressive decompensations, and the OP or type of polarity of the index episode have been studied in another systematic review<sup>8</sup>. The results of this study suggest that patients who are usually decompensated to the manic pole, i.e. manic PP (MPP), usually initiates with a manic episode<sup>22-24</sup>, respond better to atypical antipsychotics and mood stabilizers<sup>25</sup> and they are frequently consumers of toxic substances prior to the onset of BD<sup>24,26-27</sup>. Regarding depressive PP (DPP) patients, the most frequent initial episode found is of depressive characteristics<sup>22,28</sup> and they present more suicidal risk<sup>24,26</sup> and comorbidity with anxiety disorders<sup>29</sup>. DPP also seems to be associated with a greater diagnostic delay<sup>22,28</sup> and it has a characteristic pharmacological profile due to a greater use of quetiapine and lamotrigine<sup>25</sup>. Again, the need to unify methodology and criteria in the study of the PP is pointed out, because contradictory results were also detected despite all these associations. These inconsistencies must be clarified before being able to recommend the systematic use of polarity when approaching the study of BD<sup>8</sup>.

We conducted a study on a sample of outpatients diagnosed with BD. The main objective was to describe the prevalence of OP, PP and AO. The second objective was to analyze the sociodemographic, clinical and therapeutic characteristics that are significantly associated with the three main variables of the study. Thus, we aim to analyze the usefulness of OP, PP and AO as DS contributing to individualize and, therefore, optimize the clinical approach of BD.

## Methods

### Participants

The methodology used has been previously described by Gutiérrez-Rojas et al.<sup>30</sup>. In summary, a psychiatrist (LGR) collected data from BD patients receiving treatment at an outpatient mental health clinic in the city of Jaén (Spain). A total of 210 patients were identified as suffering from BD. Out of these 210 patients, four had died (three by suicide), and 35 could not be located; of the remaining 171 patients, 16 (9%) refused to participate, nine fulfilled the exclusion criteria (see below), and 38 did not fulfill the diagnostic criteria. The remaining 108 patients were interviewed as they were attending the outpatient clinics or by specific appointment, after providing their informed consent to participate in the study. The patients were specifically interviewed for this research purpose in a personal appointment. They usually went to the clinic with their principal caregiver. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Jaén

Hospital Complex. Patients under 18 years of age and patients affected by a severe cognitive deficit, as dementia or intellectual disability, were excluded.

### Assessment instruments and procedure

Axis I psychopathology was measured in each interview using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)<sup>31</sup>. The referring psychiatrist was asked to confirm the diagnosis (according to the same criteria) and the therapeutic regimen.

The study has a retrospective design. Several data (for example the presence of affective symptoms, level of disability or social support) was measured in the initial interview meanwhile prognosis variables (as number and kind of episodes, PP, OP, AO and family history of mental disorders) were analyzed using the information from the medical records and from the interview with the patients and their principal caregivers. The following information was collected in the initial interview: sociodemographic data (sex, age, marital status, number of siblings and children, educational level and work status), clinical variables (AO of symptoms, age at diagnosis of BD, years of illness, OP [depressive, (hypo)manic or mixed], number of episodes of each polarity, number of hospital admissions and suicide attempts). Diagnosis delay was defined as the time (in years) between the first appearance of affective symptoms and the correct diagnoses of BD. The OP refers to first mood episode that the patient suffers and not to the index episode of consultation. The AO of symptoms was defined as the age at which the first manic episode or major depressive episode occurred and was classified as early ( $\leq 20$  years) or late ( $> 20$  years). The PP was defined by the higher number of episodes of one subtype (manic) or the other (depressive), as previous studies have used<sup>28</sup>. The principal reasons to adopt this definition are the relatively small sample size, the cross-sectional nature of the assessments, and the retrospective design. If we had chosen to divide the sample in three groups (with the option of indeterminate PP) we would not get enough statistical power.

The affective symptomatology was evaluated using the Young's scale for manic symptoms –YMRS-<sup>32</sup> and the Hamilton's scale for depression –HDRS-<sup>33</sup>. Due to the naturalistic design of the study, we included euthymic and non-euthymic patients. Moreover, we administered the Clinical Global Impression (CGI) severity scale.<sup>34</sup>

Social support was measured by Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS)<sup>35</sup> which is made up of 21 items that explore the functioning of the patient in five areas: work, family, leisure, social relationships and motivational skills. The score ranges between 0 and 60 (a higher score means better social support).

To evaluate the substance abuse of legal (tobacco and alcohol) and illegal substances we used the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)<sup>36</sup> and the CAGE questionnaire<sup>37</sup>. To measure the three principal dimensions of the disability (work, social and family) we used the Sheehan Disability Scale (SDS)<sup>38</sup>. This scale is a brief self-rated assessment of impairment caused by a disease in three dimensions: work or studies, social life (and leisure) and family life (home responsibility) during the last week. Each item has 11 possible responses ranging from 0 through 10 (0, not at all; 1–3, mildly; 4–6, moderately; 7–9, markedly; and 10, extremely). The psychometric properties of SDS have been previously evaluated in BD<sup>39</sup> and have been validated in Spanish<sup>40</sup>. Significant functional impairment for work as well as for social life and family life has been defined as a score of 7 or higher in patients with a positive screen for BD<sup>41</sup>.

### Statistical analysis

Collected data were summarized using descriptive measures (mean, median, standard deviation, frequency and percentage). Continuous variables were analyzed using the Student's *t*-test or analysis of variance (ANOVA) and categorical variables were determined using the Pearson's chi-square test or the Fisher's exact test. For the bivariate analysis, as a cautious approach to multiple testing, rather than using Bonferroni correction, we have set two-tail statistical significance was set at  $P < 0.01$ . The analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program (version 24).

Differences between groups were analyzed using standard bivariate parametric or nonparametric tests as appropriate, comparing sociodemographic variables, the subtype of BD, the presence of psychotic symptoms at some point throughout the disease, current or past substance abuse, delay in diagnosis, types of psychopharmacological treatments, illness duration, social support and disability extent. These variables were entered in the logistic regression backward selection procedure examining their association with dependent outcomes of interest (PP, OP and early AO of BD) when their bivariate association reached a  $P$  value  $< 0.25$ , in order to adjust for potential confounding variables. All logistic regression models fit well according to the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test.<sup>42</sup>

### Results

The sample included 108 participants (33 men and 75 women) with a median age of  $48 \pm 14$  years. A total of 80 (out of 108, 74.1%) participants met the type I BD criteria and 28 (25.9%) participants were diagnosed with type II BD. Regarding the PP, 29.6% of the sample showed

MPP compared to the 70,4% that showed DPP. Table 1 summarizes the main sociodemographic, clinical and course-of-illness variables related with the PP. The depressive PP group (in comparison with the manic PP) showed significantly higher proportion of patients with type I BD (versus type II), more diagnostic delay, higher score on the CGI severity scale, higher number of depressive episodes, more frequently onset with depressive episode and lower proportion of patients with ever psychiatric hospitalization.

Regarding the onset polarity, a depressive beginning of the illness appeared in 75% of patients (25% started with a manic episode). The age at onset in the sample had a mean of 30.4 (SD, 13.7) years. Early onset ( $\leq 20$  years) was present in 30% of the patients [late onset ( $>20$  years) in 70%]. Onset with manic polarity showed the same proportion (25%) among those with early onset than among those with late onset. Table 2 shows the results of the bivariate analysis of variables according to early or late age at onset. The factors associated with an early age at onset were: younger age, higher proportion of unmarried marital status, ever use of antipsychotic drugs and larger diagnosis delay.

Multivariate logistic regression analyses were performed to identify the variables significantly associated with depressive PP, depressive polarity of the first episode and early age at onset (Tables 3, 4 and 5 respectively). The factors associated with depressive PP (Table 3) were the following: being work disabled due to the BD, having had depressive onset and higher score on the CGI severity scale (the use of antidepressant medication was significant in the bivariate but not in the multivariate analysis). Variables associated with an onset depressive polarity (Table 4) were type II BD, higher family disability (rated on the SDS score) and a longer diagnostic delay. Finally, early age at onset was significantly associated with younger age, longer diagnostic delay, higher social support score, presence of ever psychotic symptoms and current use of antipsychotic drugs (Table 5).

## Discussion

In the present study, we measured the prevalence and the associated variables of PP, of polarity of the onset episode and of early (*vs.* late) age at onset.

For the PP, we selected a less restrictive definition according to other studies<sup>27,43</sup>, allowing us to determine the polarity in the whole sample, obtaining a distribution of 29.6% for manic PP (32 out of 108) compared to 70.4% for depressive PP (76 out of 108). However, other authors have used a more restrictive definition of the PP<sup>26</sup>. No consensus on what is the best option has been reached to date. A consensus is needed because the percentage of patients in which the PP can be determined based on each definition ranges between 42.4 and 71.8%, reaching even 100%

for the less restrictive definition<sup>8</sup>. Similarly, the distribution of manic PP and depressive PP in the literature ranges from 12 to 55% and from 17 to 34%, respectively<sup>8</sup>. We selected a less restrictive definition because our sample size was small, which might explain the high percentage of patients with depressive PP, and such an open definition was needed to increase the statistical power. Therefore, close definitions with criteria that are more difficult to meet are recommended for larger samples; probably these criteria would reflect better the practical reality, where some cases show no clear predominance of one or the other polarity (indeterminate PP), which can represent up to 30% of the total of BD patients<sup>44</sup>.

Regarding the association of PP with clinical variables, we find that patients with depressive PP show higher frequency of work disability, a worse clinical condition according to the CGI severity score and more frequent onset by a depressive episode. Consistency between PP and polarity at the onset episode is one of the most replicated findings in the literature<sup>22-24,28</sup> and our results confirmed the association between depressive PP and depressive polarity at the first episode (the association between manic PP and manic first episode did not reach statistical significance in our study). According to our findings, the polarity of the first episode can become a key factor in the early stages of BD because it may predict later PP in a high percentage of cases, contributing to establish a suitable clinical path from the beginning. Our data on more frequent work disability and worse scores on the CGI severity scale are also consistent with the literature reporting a higher severity in depressive PP due to its more frequent association with variables of poor prognosis, such as comorbidity with anxiety disorders<sup>29</sup> or more frequent and more serious relapses<sup>27</sup>. However, in contrast with previous studies, we found no association between depressive PP and other relevant variables, such as high indexes of suicidal behavior<sup>22,24,26,45</sup> or more delay until the right diagnosis of BD<sup>22,28</sup>. These inconsistencies could be explained by differences in methodology and designs of the studies; for example, different criterion to define PP or prospective rather than retrospective design.

The second diagnostic specifier that we analyzed was polarity of the first episode. We found that depressive onset was notably quite high in our sample (76 out of 108 patients, 70.4%), in line with other studies reporting onset with a depressive episode in two thirds of BD patients<sup>27,46-47</sup>, although this proportion can be different if mixed episodes are considered<sup>48</sup>. In consistency with previous studies<sup>47-48</sup>, we found that depressive onset was associated with type II BD, being one of the factors contributing to a worse perceived quality of life in these patients compared to patients diagnosed with type I BD<sup>49</sup>.

One of the most novel findings in our study (not previously reported) is the relation found between depressive onset and both diagnosis delay and family disability, two variables indicating poor prognosis. These two variables affect negatively the clinical course and would

strengthen the idea that the long-term clinical course of patients with depressive PP would be worse compared to patients with manic PP<sup>50</sup>. Again, some authors found other associations between depressive onset and variables of poor prognosis that we could not replicate, such as higher rates of suicidal behavior<sup>51</sup> or more frequent and lasting relapses<sup>27,51</sup>.

Besides, we aimed to analyze the role of age at onset, since several studies suggest its role as a prognosis variable for BD<sup>9,52-53</sup>. We decided to split age at onset into early ( $\leq 20$  years) and late ( $> 20$  years), based on the criterion used by other authors<sup>53</sup>, obtaining among 29.6% (32 out of 108) of the participants an early age at onset, slightly superior to the 22% described by Belteczki et al.<sup>53</sup>. Indeed, we found a more frequent association with variables of poor prognosis in these patients; in particular, higher frequency of everpsychotic symptoms and use of antipsychotic drugs, worse social support and higher diagnostic delay, in consistency with the findings described by other authors<sup>52-53</sup>. These results are in line with the most recent meta-analysis on age at onset,<sup>9</sup> according to which the risk of poor prognosis increases when the onset of symptoms has been early. However, it remains to be clarified whether the variables found have a direct effect *per se* or if these variables are related with higher suicidal behavior<sup>21</sup> or more mixed symptoms<sup>17</sup> found in these patients. Reaching a consensus among researchers must be a fundamental issue when studying age at onset and its role as a DS in BD<sup>9</sup>.

Finally, we should mention the findings of a recently published 5-year prospective study<sup>54</sup>, which develops the idea of time ill, according to which not only the number of episodes is important but also the total time that each patient remains in each one of the phases of the disease would determine the prognosis. The mentioned study showed that patients with manic PP spend more time in the manic phase than depressive PP and undetermined PP patients, but it is worth noting that manic PP patients also remained euthymic for longer periods and, therefore, compensated. These are additional data supporting the better evolution of manic PP compared to depressive PP patients.

Among the strengths of our study, we would like to point out that since it is an observational study, the characteristics of the sample closely resemble that of patients in the usual clinical practice and that we find associations that had not previously been described, such as the association of depressive onset with diagnostic delay and high family disability. All the participants were evaluated by the same clinical researcher and accurately fulfilled the diagnostic criteria of BD. Among the limitations, we should mention the cross-sectional design itself, the relatively small sample size and the selection of an open definition for the PP, which can be less stable over time and, therefore, it can influence the long-term stability of the findings.

In conclusion, PP, polarity of the first episode and age at onset can be good complementary to the current diagnostic criteria for BD because of both their usefulness for the

classification and their prognostic impact. All these three characteristics may be differential in each patient and may contribute to focus the psychoeducation and the clinical path on the most important aspects of each patient from the beginning of the disorder, allowing a much more specific approach<sup>8</sup>. Certainly, the use of PP, polarity of the first episode and age at onset have some limitations, such as the lack of consensus in their definitions or which features show the patients of undetermined PP. However, the results of the present and previous studies are important and continue representing a promising line of research in which follow-up studies sharing a common methodology are needed.



**Table 1. Description of the sample according to the predominant polarity**

	Manic predominance (32, 29.6%)	Depressive predominance (76, 70.4%)	<b>statistic, P</b>
<b>Mean Age (SD)</b>	46.9 (11.4)	48.7(15.1)	-0.678 <sup>1</sup> , 0.500
<b>Sex[n (%)]</b>			
Male	10 (31.2)	23 (30.3)	0.010 <sup>2</sup> ,
Female	22 (68.8)	53 (69.7)	0.919
<b>Marital status [n (%)]</b>			
Currently married	23 (71.9)	51 (67.1)	0.238 <sup>2</sup> ,
Currently unmarried	9 (28.1)	25 (32.9)	0.626
<b>Educational level [n (%)]</b>			
Primary school	17 (53.1)	44 (57.9)	0.580 <sup>2</sup> ,
Secondary school	8 (25.0)	20 (26.3)	0.748
University	7 (28.1)	12 (15.8)	
<b>Work status [n (%)]</b>			
Disabled (temporarily/permanent)	20 (62.5) 3 (9.4)	31 (40.8) 20 (26.3)	5.445 <sup>2</sup> , 0.066
Unemployed	9 (28.1)	25 (32.9)	
Working (full/part-time)			
<b>Diagnosis [n (%)]</b>			
Bipolar disorder I	30 (93.8)	50 (65.8)	9.167 <sup>2</sup> ,
Bipolar disorder II	2 (6.2)	26 (34.2)	<b>0.002</b>
<b>Delay in diagnosis in years (mean, SD)</b>	5.5 (6.4)	10.2 (10.0)	-2.922 <sup>1</sup> , <b>0.004</b>
<b>Psychotic symptoms, yes [n (%)]</b>	15 (46.9)	25(32.9)	1.887 <sup>2</sup> , 0.170
<b>Hospital admission, yes [n (%)]</b>	28 (87.5)	45 (59.2)	8.227 <sup>2</sup> , <b>0.004</b>
<b>Suicide attempts, yes [n (%)]</b>	9 (28.1)	29 (38.2)	0.994 <sup>2</sup> , 0.319
<b>Treatment, yes [n (%)]</b>			
Mood stabilizers	26 (81.3)	66 (86.8)1	0.558 <sup>2</sup> ,
Antipsychotics	17 (53.1)	(40.8)	0.455
Antidepressants	6 (18.8)	34 (44.7)	1.388 <sup>2</sup> ,
Benzodiazepines	16 (50)	41 (53.9)	0.239
			6.521 <sup>2</sup> ,
			<b>0.011</b>
			0.141 <sup>2</sup> ,
			0.708

**Table 1. Description of the sample according to the predominant polarity (continuation)**

	Manic predominance (32, 29.6%)	Depressive predominance (76, 70.4%)	statistic, <i>P</i>
<b>CGI score (mean, SD)</b>	2.6 (1.6)	3.5 (1.5)	-2.675 <sup>1</sup> , <b>0.009</b>
<b>Age at onset [n (%)]</b>			
≤ 20 years	7 (21.9)	25 (32.9)	1.311 <sup>2</sup> , 0.252
> 20 years	25 (78.1)	51 (67.1)	
<b>Family History of psychiatric illness, yes [n (%)]</b>	22 (68.8)	54 (71.1)	0.037 <sup>2</sup> , 0.811
<b>Polarity at onset [n (%)]</b>			
Manic or mixed	17 (53.1)	15 (46.9)	19.181 <sup>2</sup> , <b>&lt;0.001</b>
Depressive	10 (13.2)	66 (86.9)	
<b>Work disability [n (%)]</b>			
Less than 7 points	7 (21.9)	20 (26.3)	0.237 <sup>2</sup> , 0.626
≥ 7 points	25 (78.1)	56 (73.7)	
<b>Social disability [n (%)]</b>			
Less than 7 points	16 (50)	16 (50)	0.251 <sup>2</sup> , 0.616
≥ 7 points	34 (44.7)	42 (55.3)	
<b>Family disability [n (%)]</b>			
Less than 7 points	17 (53.1)	34 (44.7)	0.636 <sup>2</sup> , 0.425
≥ 7 points	15 (46.9)	42 (55.3)	
<b>Total number of episodes [n (%)]</b>			
1-9 mood episodes	17 (53.1)	26 (34.2)	3.362 <sup>2</sup> , 0.067
≥ 10 mood episodes	15 (46.9)	50 (65.8)	
<b>Number of manic episodes [n (%)]</b>			
1-9 manic episodes	6 (19.8)	26 (34.2)	2.582 <sup>2</sup> , 0.108
≥ 3 manic episodes	26 (81.2)	50 (65.8)	
<b>Number of depressive episodes [n (%)]</b>			
0-3 depressive episodes	21 (65.6)	14 (18.4)	22.906 <sup>2</sup> , <b>&lt;0.001</b>
≥ 4 depressive episodes	11 (34.4)	62 (81.6)	

**Table1. Description of the sample according to the predominant polarity (continuation)**

	Manic predominance (32, 29.6%)	Depressive predominance (76, 70.4%)	statistic, <i>P</i>
<b>Social support, SASS score [n (%)]</b>			
Low (<31 points)	7 (21.9)	28 (36.8)	2.559 <sup>2</sup> , 0.278
Medium (31-39 points)	14 (43.8)	24 (31.6)	
High (>39 points)	11 (34.4)	24 (31.6)	
<b>Alcohol misuse [n (%)]</b>			
CAGE <2	28 (87.5)	65 (85.5)	0.073 <sup>2</sup> , 0.787
CAGE ≥ 2	4 (12.5)	11 (14.5)	
<b>Nicotine dependence [n (%)]</b>			
FTND < 6	23 (71.9)	58 (76.3)	0.237 <sup>2</sup> , 0.626
FTND ≥ 6	9 (28.1)	18 (23.7)	

Note:

CGI: Clinical Global Impression; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale;

CAGE test: Cut-down. Annoyed. Guilty. Eye-opener; FTND: Fagerstrom Test Nicotine

Dependence. SD: standard deviation.

1. Student's *t* test, 2. Chi-square test

**Table 2. Logistic regression of factors associated with a depressive predominant polarity in a bipolar disorder sample (n=108)**

Variables	n %	Crude OR	95% CI	Pearson $\chi^2$	d f	P Value	Adjusted OR	95% CI	Wald $\chi^2$	d f	P Value
Work disabled due to disorder				3.45	1	0.063	1.0		5.26	1	<b>0.022</b>
No	41/52	1.0									
Yes	79 35/56 62	0.04	(0.2–1.05)				0.28	(0.1–0.83)			
Use of antidepressant	42/68	1.0		6.52	1	0.011	1.0		3.41	1	0.065
No	62	3.51	(1.29–9.5)				2.9	(0.9–9.2)			
Yes	34/408 5										
Polarity of first episode	10/27	1.0		19.18	1	<0.001	1.0		14.84	1	<b>&lt;0.001</b>
Manic or mixed	37	7.5	(2.9–19.6)				8.9	(2.9–27.1)			
Depressive	66/81 81										
	<b>Mean SD</b>					<b>P Value</b>	<b>Adjusted Odds ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>Wald <math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>P Value</b>
CGI Score	3.46 1.50					0.009	1.6	(1.2–2.3)	8.22	1	<b>0.004</b>

Note: In addition to the variables showed in the table, the variables initially included in the logistic regression backward conditional procedure were sex, age, educational level, work status, social and family disability, family history of psychiatric illness, age at onset of bipolar disorder, subtype of bipolar disorder, history of psychotic symptoms, diagnosis delayed (in years), subtype of psychopharmacology treatment, hospitalizations, suicide attempts and social support. For the logistic regression, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the logistic model was appropriate ( $\chi^2=7.15$ ;  $df=7$ ;  $p=0.41$ ).

**Table 3. Logistic regression of factors associated with depressive polarity of the first episode in a bipolar disorder sample (n=108)**

Variables	n %	Crude OR	95% CI	Pearson $\chi^2$	df	P Value	Adjusted OR	95% CI	Wald $\chi^2$	df	P Value
Subtype				9.26	1	0.002			4.34	1	<b>0.037</b>
Bipolar disorder	54/80	1.0					1.0				
Type I	67	13.0	(1.7–100.9)				10.2	(1.1–90.8)			
Type II	27/289	6									
Polarity predominance	15/32	1.0		19.18	1	<0.001	1.0		7.19	1	<b>0.007</b>
Manic or mixed	46	7.5	(2.9–19.6)				5.1	(1.5–16.7)			
Depressive	66/768	7									
Family disability	42/518	1.0		2.79	1	0.095	1.0		5.15	1	<b>0.023</b>
Less than 7 (well)	2	1.4	(0.98–1.9)				4.1	(1.2–13.9)			
7 or more (poor)	39/575	3									
		<b>Mean SD</b>				<b>P Value</b>	<b>Adjusted Odds ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>Wald <math>\chi^2</math> df</b>		<b>P Value</b>
Diagnosis delayed (in years)	10.749. 89					<0.001	1.24	(1.09–1.4)	9.96	1	<b>0.002</b>

Note: In addition to the variables showed in the table, the variables initially included in the backward logistic regression backward conditional procedure were sex, educational level, age, age at onset of bipolar disorder, family history of psychiatric illness, history of psychotic symptoms, work and social disability, clinical global impression score, subtype of psychopharmacological treatment, suicide attempts, hospital admissions and social support. For the logistic regression, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the logistic model was appropriate ( $\chi^2=5.95$ ;  $df=8$ ;  $p=0.65$ ).

**Table 4. Logistic regression of factors associated with an early age of onset ( $\leq 20$  years) in a bipolar disorder sample (n=108)**

Variables	n %	Cru de OR	95% CI	Pearson $\chi^2$	df	P Value	Adjusted OR	95% CI	Wald $\chi^2$	df	P Value
History of psychotic symptoms	17/68	1.0		1.89	1	0.17			6.03	1	<b>0.014</b>
No	25	1.8	(0.77–4				1.0	(1.7–106			
Yes	15/403		.2)				13.4	.5)			
	7										
Use of antipsychot ics	11/60	1.0		8.26	1	0.00			11.4	1	<b>0.001</b>
No	18	3.5	(1.4–8.				1.0	(5.6–641	3		
Yes	21/484		2)				59.8	.9)			
	4										
	<b>Mean SD</b>					<b>P Value</b>	<b>Adjusted Odds ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>Wald <math>\chi^2</math> df</b>		<b>P Value</b>
Age(in years)	39.2513. 09					<0.00 1	0.72	(0.61–0.8 4)	16.5 1		<b>&lt;0.001</b>
Diagnosis delayed (in years)	12.9712. 33					0.016	1.5	(1.7–1.9)	17.57 1		<b>&lt;0.001</b>
Social support	34.81 10.04					0.919	1.1	(1.0–1.2)	4.1 1		<b>0.042</b>

Note: In addition to the variables showed in the table, the variables initially included in the logistic regression backward conditional procedure were educational level, subtype of bipolar disorder, family, work and social disability, family history of psychiatric illness, predominant polarity and polarity of the first episode, clinical global impression score, hospitalizations and suicide attempts. For the logistic regression, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the logistic model was appropriate ( $\chi^2=3.94$ ;  $df=8$ ;  $p=0.862$ ).

**References**

1. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;148:161-169.
2. Ketter T. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71-e14.
3. Costa Lda S, Alencar AP, Nascimento Neto PJ, dos Santos Mdo S, da Silva CG, PinheiroSde F, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2015;170:237-254.
4. Hayes J, Miles J, Walters K, King M, Osborn D. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scand* 2015;131:417-425.
5. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:720-727.
6. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). Geneva: WHO; 1992.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington DC: Author; 2013.
8. García-Jiménez J, Álvarez-Fernández M, Aguado-Bailón L, Gutiérrez-Rojas L. Epidemiological and clinical variables related with the predominant polarity on bipolar disorder: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2019;12:52-62.
9. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2016;18:389-403.
10. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients: role of temperaments and triggering events. *J Affect Disord* 2011;129:39-46.
11. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scand* 2013;127:136-144.

12. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 2007;9:698-705.
13. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE, Jr., McElroy SL, Altshuler LL, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2010;71:864-872.
14. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, Bani M, Pastore A, Girolamo G, et al. Meta-analysis of the interval between the onset and management of bipolar disorder. *Can J Psychiatry* 2017;62:247-258.
15. Azorin JM, Bellivier F, Kaladjian A, Adida M, Belzeaux R, Fakra E, et al. Characteristics and profiles of bipolar I patients according to age- at- onset: findings from an admixture analysis. *J Affect Disord* 2013;150:993-1000.
16. Biffin F, Tahtalian S, Filia K, Fitzgerald PB, de Castella AR, Filia S, et al. The impact of age at onset of bipolar I disorder on functioning and clinical presentation. *Acta Neuropsychiatrica* 2009;21:191-196.
17. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Murray K, Wozniak J. Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:453-462.
18. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long- term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP- BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875-881.
19. Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2003;37:297-303.
20. Coryell W, Fiedorowicz J, Leon AC, Endicott J, Keller MB. Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;146:34-38.
21. Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, Houck PR, Grochocinski VJ, Cluss PA, et al. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry* 2003;160:1636-1642.
22. Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, Undurraga J, Bolzani L, Yildiz A, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1665 international bipolar- I disorder patients. *World Psychiatry* 2012;11:40-46.



23. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:293-302.
24. Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, et al. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disord* 2009;11:82-88.
25. Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, Cruz N, Sánchez-Moreno J, González-Pinto A, et al. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand* 2013;129:366-374.
26. Nivoli AM, Colom F, Pacchiarotti I, Murru A, Scott J, Valentí M, et al. Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: a principal component analysis of lifetime pharmacological and biophysical treatment options. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:263-275.
27. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93:13-17.
28. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47:433-437.
29. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: Diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008;107:45-51.
30. Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M. Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res* 2011;186:256-260.
31. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (SCID-I-CV). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department, New York, NY; 1996.
32. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
33. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.

34. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville: National Institute Mental Health; 1976.
35. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *EurNeuropsychopharm* 1997;7:57-70.
36. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-1127.
37. Ewing JA. Detecting Alcoholism: The CAGE Questionnaire. *JAMA* 1984;252:1905-1907.
38. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *IntClinPsychopharmacol* 1996;11:89–95.
39. Arbuckle R, Frye MA, Brecher M, Paulsson B, Rajagopalan K, Palmer S, Degl'Innocenti A. The psychometric validation of the Sheehan Disability Scale (SDS) in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2009; 165:163–174.
40. Bobes J, Baldía X, Luque A, García M, González MP, Dal-Ré R. Validation of the Spanish versions of the Liebowitz Social Anxiety Scale, Social Anxiety and Distress Scale and Sheehan Disability Inventory for the evaluation of social phobia. *Med Clin (Barc)* 1999;112:530-538.
41. Das AK, Olfson M, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Blanco C, Feder A, et al. Screening for bipolar disorder in primary care practice. *JAMA* 2005; 293:956–963.
42. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2nd edn. New York: John Wiley & Sons Inc., 2000.
43. Henry C, Lacoste J, Bellivier F, Verdoux H, Bourgeois ML, Leboyer M. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *J Affect Disord* 1999;56:103-108.
44. Vidal-Rubio SL, Balanzá-Martínez V, Cuenca M, Vila-Francés J, Vieta E, Romeu JE. Duration of euthymia and predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2018;241:356-359.
45. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010;124:250-255.

46. Etain B, Lajnef M, Bellivier F, Mathieu F, Raust A, Cochet B, et al. Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e561-566.
47. Baldessarini RJ, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *ActaPsychiatrScand* 2013;129:383-392.
48. Tundo A, Musetti L, Benedetti A, Berti B, Massimetti G, Dell'Osso L. Onset polarity and illness course in bipolar I and II disorders: The predictive role of broadly defined mixed states. *Compr Psychiatry* 2015;63:15-21.
49. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:127-137.
50. Cremaschi L, Dell'Osso B, Vismara M, Dobrea C, Buoli M, Ketter TA, et al. Onset polarity in bipolar disorder: A strong association between first depressive episode and suicide attempts. *J Affect Disord* 2017;209:182-187.
51. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000;41:13-18.
52. Altamura AC, Buoli M, Cesana BM, Fagiolini A, de Bartolomeis A, Maina G, et al. Psychotic versus non-psychotic bipolar disorder: Socio-demographic and clinical profiles in an Italian nationwide study. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:772-781.
53. Belteczki Z, Rihmer Z, Ujvari J, Lamis DA, Dome P. Differences in clinical characteristics between bipolar patients with current psychotic symptoms and those who have never been psychotic. *PsychiatrDanub* 2018;30:183-188.
54. Pallaskorpi S, Suominen K, Rosenström T, Mantere O, Arvilommi P, Valtonen H, et al. Predominant polarity in bipolar I and II disorders: A five-year follow-up study. *J Affect Disord* 2019;246:806-813.

## **ANEXO 2. CUESTIONARIO UTILIZADO**

A continuación añadiremos todos los instrumentos que han sido utilizados para la realización de esta Tesis Doctoral.

**Informe de la Comisión de Ética e Investigación sanitaria del Centro.**DOCUMENTO Nº 3**INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA E  
INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL CENTRO**

D. Miguel Félix del Olmo Escibano, Presidente de la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del Complejo Hospitalario de Jaén

**E X P O N E :**

Que una vez estudiado el protocolo del proyecto de investigación "Evaluación funcional de pacientes con trastorno bipolar", así como la capacidad del investigador principal (**Luis Gutierrez Rojas, MIR de Psiquiatría**) y su equipo investigador, ésta Comisión lo considera de gran interés y acepta su realización en éste Complejo Hospitalario.

En Jaén, a 13 de julio de 2004.



El Presidente,

Fdo.: D. Miguel Félix del Olmo Escibano

**Consentimiento informado.****HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, D./Dña. .... presto mi consentimiento para participar en el estudio titulado "*Evaluación funcional de pacientes con trastorno bipolar*" tras haber sido informado sobre sus características y la contribución que yo puedo proporcionar. Comprendo que con mi participación puedo ayudar al desarrollo del conocimiento sobre el funcionamiento del cerebro y sobre mi enfermedad.

Este estudio será realizado por el Licenciado en Medicina D. Luis Gutiérrez Rojas, bajo la dirección del Doctor D. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria, Profesor Titular de Psiquiatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

En resumen, consiste en recoger información sobre las características de mi enfermedad, tanto de mi historia clínica como del resultado de entrevistarme a mí y a alguno de mis familiares; también se me realizará una exploración de mis rendimientos en algunos tests, se me aplicará un test de personalidad y se me preguntará sobre hábitos relacionados con mi vida diaria.

Entiendo que la información recogida en este estudio será confidencial, con la protección a la intimidad propia del secreto médico, y sólo será usada con fines científicos o para mi beneficio asistencial. He sido informado de este estudio a mi completa satisfacción y se me ha respondido suficientemente a las preguntas que he considerado oportuno hacer.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Fecha:

Firma:

**CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE O TUTOR LEGAL**

(Sólo en el caso de que el paciente  
esté en situación de incapacidad legal)

Yo, D./Dña. .... , en calidad de ..... (indicar parentesco o relación legal) del paciente arriba indicado, he recibido la información y las garantías arriba descritas, con las que se protegen los derechos de la persona a quien yo represento.

Fecha:

Firma:

## Cuestionario de información general y específica.

### 1) VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS:

**Nº de Hª Clínica:**

**Nombre y apellidos:**

**Dirección:**

**Teléfono:**

**Sexo:** Varón = 1, Mujer = 2

**Edad:** (años cumplidos)

**Peso (kg):**

**Talla (cm):**

**Número de hermanos:** (incluido usted).

**Lugar entre los hermanos** (el mayor =1).

**Estado civil:**

Soltero = 1      Viudo y vuelto a casar = 4      Divorciado y vuelto a casar = 7

Casado 1ª vez = 2      Separado = 5      Célibe por motivos religiosos = 8

Viudo = 3      Divorciado = 6      Vive en pareja = 9

**Procedencia:** Urbano = 1      Peri-urbano (cinturón de la capital) = 2,

Semi-urbano (pueblos de más de 20 mil habitantes) = 3      Rural = 4

**Nivel de estudios:**

Estudios primarios incompletos = 1

Titulado de grado medio = 5

Estudios primarios completos = 2

Licenciado o ingeniero superior = 6

Bachillerato elemental (E.S.O.) = 3

Doctorado = 7

Bachillerato superior = 4

**Profesión:**



**Ocupación:**

Incapacidad Total = 1                  Estudiante = 3                  Activo = 5  
Incapacidad Parcial = 2    Paro = 4                  Jubilado = 6

**Convivencia:**

Sólo = 1                                  Familia propia = 3                  Otros = 5  
Familia de origen = 2                  Residencia = 4

**Antecedentes familiares: (según criterios RDC)**

Padre:

Madre:

Otros familiares (indicar parentesco y enfermedad):

**2) RESUMEN DE DATOS SOBRE LA ENFERMEDAD:**

**Edad de comienzo de los síntomas:**

**¿Cuándo se le diagnostico de trastorno bipolar al paciente?**

**¿Cómo fue el primer episodio que tuvo?**

Maníaco = 1

Depresivo = 2

Mixto = 3

**¿Cuántos episodios ha tenido en su vida?**

Maníacos =

Depresivos =

Mixtos =

**¿Ha sido hospitalizado por su enfermedad alguna vez?**

Sí = 1 ¿Cuántas veces?

No = 2

**En caso afirmativo ¿Cuál fue la duración del último ingreso?**

**¿Ha tenido intentos de suicidio alguna vez?**

Sí = 1 ¿Cuántas veces?

No = 2

**¿Ha sufrido sintomatología psicótica en algún episodio?**

Sí = 2 Congruentes con el estado de ánimo

Sí = 1 Incongruentes con el estado de ánimo

No = 0

**¿Ha tenido recaídas de su enfermedad durante el último año?**

Sí = 1 ¿Cuántas veces? Manía: Depresión:

No = 2

**Fecha del último episodio agudo:**

**Causa de las recaídas del paciente:**

## **Evaluación clínica.**

# Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

### *Ítems Criterios operativos de valoración*

#### **1. Humor deprimido** (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)

0. Ausente

1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado

2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente

3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto

4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea

#### **2. Sensación de culpabilidad**

0. Ausente

1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente

2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones

3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad

4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

#### **3. Suicidio**

0. Ausente

1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida

2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse

3. Ideas de suicidio o amenazas

4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)

#### **4. Insomnio precoz**

0. Ausente

1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora

2. Dificultades para dormirse cada noche

**5. Insomnio medio**

0. Ausente

1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche

2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)

**6. Insomnio tardío**

0. Ausente

1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse

2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

**7. Trabajo y actividades**

0. Ausente

1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones

2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación

3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad

4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad

**8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)**

0. Palabra y pensamiento normales

1. Ligeramente retrasado en el diálogo

2. Evidente retraso en el diálogo

3. Diálogo difícil

4. Torpeza absoluta

**9. Agitación**

0. Ninguna

1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc.

2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.

**10. Ansiedad psíquica**

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

#### **11. Ansiedad somática**

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

Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:

- Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones
- Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias
- Respiratorios: hiperventilación, suspiros
- Frecuencia urinaria
- Sudoración

#### **12. Síntomas somáticos gastrointestinales**

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

#### **13. Síntomas somáticos generales**

0. Ninguno
1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad
2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2

#### **14. Síntomas genitales**

0. Ausente

1. Débil
2. Grave
3. Incapacitante

Síntomas como

- Pérdida de la libido
- Trastornos menstruales

### **15. Hipocondría**

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

### **16. Pérdida de peso (completar A o B)**

A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)

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

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

0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana
1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana
2. Pérdida de peso de más de 1 Kg. en una semana (por término medio)

### **17. Insight (conciencia de enfermedad)**

0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.
2. Niega que esté enfermo

**Total del Hamilton:**

**Diagnóstico del Hamilton:** No depresión (0-7); Distimia (8-14); Depresión mayor o moderada (más o = 15).



## Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)

### **1. Euforia**

- 0. Ausente
- 1. Dudoso o leve
- 2.
- 3. Hipertimia subjetiva clara, optimista, seguro, alegre, aún adecuado
- 4. Euforia, risa inapropiada, canta

### **2. Aumento de la actividad motora, energía**

- 0. Ausente
- 1. Aumentada subjetivamente
- 2. Animado. Aumento de la gesticulación
- 3. Energía excesiva. Hiperactivo a veces; inquieto (aún se puede contener)
- 4. Excitación motora. Hiperactividad continua (no se puede contener)

### **3. Interés sexual**

- 0. Normal, no aumentado
- 1. Aumento ligero o posible
- 2. Incremento definido al preguntarle
- 3. Interés sexual espontáneo; habla de temas sexuales
- 4. Hipersexualidad expresada sin preguntarle

### **4. Sueño**

- 0. Refiere sueño conservado
- 1. Sueño reducido en menos de 1 hora
- 2. Sueño reducido en más de 1 hora
- 3. Refiere disminución en la necesidad de sueño
- 4. Niega necesidad de dormir

### **5. Irritabilidad**

0. Ausente
- 1.
2. Subjetivamente aumentada
- 3.
4. Irritable episódicamente durante la entrevista; episodios recientes de estar molesto o enfadado en la planta
- 5.
6. Irritable frecuentemente durante la entrevista. Cortante, brusco todo el tiempo
- 7.
8. Hostil, falta de cooperación. Entrevista imposible

#### **6. Discurso (ritmo y cantidad)**

0. No aumento
- 1.
2. Se siente hablador
- 3.
4. Aumento del ritmo y la cantidad a veces, verborreico a veces
- 5.
6. Verborrea. Aumento importante del ritmo y la cantidad, difícil de interrumpir
- 7.
8. Verborrea ininterrumpible, discurso continuo

#### **7. Trastorno del lenguaje y del pensamiento**

0. Ausente
1. Circunstancial. Ligeramente distraíble; pensamientos rápidos
2. Distraíble. Pierde el hilo conductor; cambia de tema con frecuencia. Pensamientos rápidos
3. Fuga de ideas; tangencialidad; dificultad para seguirle; *rhyming*, ecolalia
4. Incoherencia; comunicación imposible

## **8. Contenido del pensamiento**

0. Normal
- 1.
2. Planes cuestionables, nuevos intereses
- 3.
4. Proyecto/s especial/es; hiperreligioso
- 5.
6. Ideas de grandeza o paranoides. Ideas de referencia
- 7.
8. Delirios. Alucinaciones

## **9. Conducta alterada-agresiva**

0. Ausente, coopera
- 1.
2. Sarcástico, ruidoso a veces, alerta, vigilante
- 3.
4. Demandante; amenazas en planta
- 5.
6. Amenaza al entrevistador, grita, entrevista difícil
- 7.
8. Agresivo, destructivo, entrevista imposible

## **10. Apariencia**

0. Vestido y aseo apropiado
1. Mínimamente descuidado
2. Poco cuidado personal; moderadamente desaliñado en el vestir; excepto en la ropa
3. Descuido en el vestir. Semivestido; maquillaje estridente
4. Totalmente desaliñado; decorado, maquillaje extraño

**11. Insight. Conciencia de sí mismo**

- 0. Presente. Admite la enfermedad. Está de acuerdo con la necesidad de tratamiento
- 1. Duda de la enfermedad aunque la admite poco posible
- 2. Admite un posible cambio en la conducta y niega la enfermedad
- 3.
- 4. Niega todo cambio de conducta

**Total Young:**

**Diagnóstico Young:** Eutimia (menos de 6), Episodio mixto (7-20), Episodio maníaco (más de 20)

**CONCIENCIA DE ENFERMEDAD (AMDP)**

*Ausencia de sentimiento de enfermedad:* El paciente niega espontáneamente, o al preguntarle, que se encuentra enfermo. No es necesario distinguir entre sentimiento de enfermedad psíquica o somática.

9 - No valorado      0 - Ausente      1 - Ligero      2 - Medio      3 - Intenso

*Ausencia de conciencia de enfermedad:* El enfermo no reconoce que sus vivencias o conducta, que son consideradas como patológicas por el médico, lo son.

9 - No valorado      0 - Ausente      1 - Ligero      2 - Medio      3 - Intenso

*Rechazo del tratamiento:* Resistencia a las medidas terapéuticas (incluido el internamiento).

9 - No valorado      0 - Ausente      1 - Ligero      2 - Medio      3 – Intenso

**Posibles comorbilidades psiquiátricas que presenta el paciente:**

Depresión = 1

Trastornos de ansiedad = 2

Fobias y/o obsesiones = 3

Trastornos de la personalidad = 4

Trastornos cognitivos = 5

Trastornos del sueño = 6

**Enfermedades no psiquiátricas que presenta el paciente:**

**Diagnóstico (según los criterios de la CIE-10):**

Trastorno bipolar Tipo 1 = 1

Trastorno bipolar Tipo 2 = 2

Trastorno ciclotímico = 3

Trastorno bipolar no especificado = 4

Ciclador rápido = 5

Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar = 6

Trastorno bipolar Tipo III = 7

## Cuestionario de calidad de vida (SF-36).

# Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud

(Short-Form, SF-36)

*Instrucciones:* Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

### 1. En general, diría que su salud es:

Excelente	1
Muy buena	2
Buena	3
Regular	4
Mala	5

### 2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	1
Algo mejor ahora que hace un año	2
Más o menos igual que hace un año	3
Algo peor ahora que hace un año	4
Mucho peor ahora que hace un año	5

### 3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. ¿Su salud actual le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

#### *Actividades*

#### a. *Esfuerzos intensos* (correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores)

Sí, me limita mucho	1
Sí, me limita un poco	2
No me limita	3

b. *Esfuerzos moderados* (mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora)

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

c. Coger o llevar la bolsa de la compra

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

d. Subir *varios* pisos por la escalera

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

e. Subir *un solo* piso por la escalera

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

f. Agacharse o arrodillarse

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

g. Caminar *1 kilómetro o más*

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

h. Caminar varias manzanas (varios centenares de metros)

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

i. Caminar *una sola manzana* (unos 100 metros)

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

## j. Bañarse o vestirse por sí mismo

Sí, me limita mucho 1

Sí, me limita un poco 2

No me limita 3

4. Durante las *4 últimas semanas*, ¿ha tenido algunos de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, *a causa de su salud física*?*Sí* 1*No* 2

## a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?

*Sí* 1*No* 2

## b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?

*Sí* 1*No* 2

## c. ¿Tuvo que dejar de hacer tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

*Sí* 1*No* 2

## d. Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (p. Ej., le costó más de lo normal)?

*Sí* 1*No* 25. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, *a causa de algún problema emocional* (estar triste, deprimido o nervioso)?*Sí* 1*No* 2



a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por *algún problema emocional*?

*Sí* 1

*No* 2

b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, *por algún problema emocional*?

*Sí* 1

*No* 2

c. No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, *¿por algún problema emocional*?

*Sí* 1

*No* 2

6. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada 1

Un poco 2

Regular 3

Bastante 4

Mucho 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante *las 4 últimas semanas*?

No, ninguno 1

Sí, muy poco 2

Sí, un poco 3

Sí, moderado 4

Sí, mucho 5

Sí, muchísimo 6

8. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto *el dolor* le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el estar fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada 1

Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante *las 4 últimas semanas*. En cada pregunta responda lo que más se parezca a cómo se ha sentido usted. Durante *las 4 últimas semanas* cuánto tiempo...

a. ...se sintió lleno de vitalidad?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

b. ...estuvo muy nervioso?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

c. ...se sintió tan bajo de moral que nada podía aliviarle?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5

Nunca 6

d. ...se sintió calmado y tranquilo?

Siempre 1

Casi siempre 2

Muchas veces 3

Algunas veces 4

Sólo alguna vez5

Nunca 6

e. ...tuvo mucha energía?

Siempre 1

Casi siempre 2

Muchas veces 3

Algunas veces 4

Sólo alguna vez5

Nunca 6

f. ...se sintió desanimado y triste?

Siempre 1

Casi siempre 2

Muchas veces 3

Algunas veces 4

Sólo alguna vez5

Nunca 6

g. ...se sintió agotado?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez <sup>5</sup>	
Nunca	6

h. ...se sintió feliz?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez <sup>5</sup>	
Nunca	6

i. ...se sintió cansado?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez <sup>5</sup>	
Nunca	6

10. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿con qué frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4

Sólo alguna vez<sup>5</sup>

Nunca 6

11. Por favor, diga si le parece *cierta* o *falsa* cada una de las siguientes frases:

a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

Totalmente cierta 1

Bastante cierta 2

No lo sé 3

Bastante falsa 4

Totalmente falsa 5

b. Estoy tan sano como cualquiera

Totalmente cierta 1

Bastante cierta 2

No lo sé 3

Bastante falsa 4

Totalmente falsa 5

c. Creo que mi salud va a empeorar

Totalmente cierta 1

Bastante cierta 2

No lo sé 3

Bastante falsa 4

Totalmente falsa 5

d. Mi salud es excelente

Totalmente cierta 1

Bastante cierta 2

No lo sé 3

Bastante falsa	4
Totalmente falsa	5

## **Tratamiento farmacológico y su cumplimiento.**

### **1) TRATAMIENTO AMBULATORIO:**

**¿Desde cuándo toma el tratamiento actual?**

**¿Ha sido modificado el tratamiento en el último año?**

Sí = 1 ¿Cuántas veces?

No = 2

**Señalar la dosis diaria:**

#### **1. Eutimizantes:**

1 = Litio:

2 = Ácido valproico:

3 = Carbamazepina:

4 = Oxcarbazepina:

5 = Lamotrigina

6 = Topiramato:

7 = Gabapentina:

#### **2. Antipsicóticos:**

1 = Risperidona:

2 = Olanzapina:

3 = Quetiapina:

4 = Clozapina:

5 = Ziprasidona:

6 = Amisulpride:

#### **3. Benzodiazepinas:**

1 = Clonazepan:

2 = Lorazepam:

- 3 = Bromazepam:
- 4 = Diazepam:
- 5 = Cloracepato dipotásico:
- 6 = Alprazolam:
- 7 = Halazepam

#### 4. Antidepresivos:

- 1 = Fluoxetina:
- 2 = Paroxetina:
- 3 = Citalopram:
- 4 = Mirtazapina:
- 5 = Venlafaxina:
- 6 = Reboxetina:
- 7 = Sertralina:
- 8 = Escitalopram:

#### Indicar las reacciones adversas que el paciente presenta en la actualidad

- |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|
| Ninguna = 1                  | Pérdida de iniciativa = 6    |
| Efectos extrapiramidales = 2 | Aumento de peso = 7          |
| Sequedad de boca = 3         | Disfunción sexual = 8        |
| Visión borrosa = 4           | Alteraciones menstruales = 9 |
| Fatiga o somnolencia = 5     |                              |

#### 2) ADHERENCIA AL TRATAMIENTO:

Criterio correcto: 1 o 2; Criterio incorrecto: 3 o 4.

- No he dejado de tomar la medicación ningún día = 1
- La he dejado de tomar una o dos veces a la semana = 2
- La he dejado de tomar más de tres o cuatro veces a la semana = 3
- La he dejado de tomar más de cuatro veces a la semana = 4



**En el caso de que haya dejado de tomarla, el motivo principal ha sido:**

Olvido = 1

Mejoría subjetiva = 4

Ineficacia = 2

Recaída de la enfermedad = 5

Efectos secundarios = 3

Embarazo = 6

**3) GRADO DEL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO:**

Mal cumplimiento (ningún criterio) = 0

Cumple un criterio = 1

Cumple dos criterios = 2

Buen cumplimiento (tres criterios) = 3

## Cuestionario de hábitos de consumo.

### CAFÉ

#### 1. CONSUMO DE CAFEÍNA:

- |                          |      |      |                                   |
|--------------------------|------|------|-----------------------------------|
| ¿Toma café?              | 1 SI | 2 NO | ¿Cuántas tazas a la semana? ----- |
| ¿Toma té?                | 1 SI | 2 NO | ¿Cuántas tazas a la semana? ----- |
| ¿Toma refrescos de cola? | 1 SI | 2 NO | ¿Cuántas latas a la semana? ----- |

2. ¿Qué efecto le produce el café? .....

2.1 Si alguna vez ha dejado al café, ¿Ha tenido alguna molestia?

Indicar cuál.....

2.2 Si alguna vez ha dejado el café, ¿ha tenido dolor de cabeza? 1 SI    2 NO

### TABACO

3. ¿Ha sido fumador alguna vez? 1 SI 2 NO

*Si la respuesta es NO salte a la pregunta 16*

En caso afirmativo, ¿a qué edad fumó su primer cigarrillo?.....

4. ¿Ha sido fumador diario alguna vez? 1 SI 2 NO

*En caso afirmativo, ¿a qué edad (aproximadamente) empezó a ser fumador diario? ...*

5. ¿Fuma usted actualmente? 1 Diariamente 2 Ocasionalmente 3 NO

*Si la respuesta es diariamente, pase a la pregunta 6*

*Si la respuesta es Ocasionalmente o No, pasar a la pregunta 12*

6. ¿Cuánto tarda después de despertarse en fumar su primer cigarrillo?

En los 5 primeros minutos 3

Entre los 6 y los 30 minutos 2

Entre los 31 y los 60 minutos	1
Después de 60 minutos	0

**7. ¿Encuentra difícil abstenerse de fumar en sitios donde está prohibido, tales como iglesia, biblioteca, autobús, cine, etc...?** 1 SI 0 NO

**8. ¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar?**

El primero de la mañana	1	0 Cualquier otro
-------------------------	---	------------------

**9. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?**

10 o menos	0
11 a 20	1
21 a 30	2
31 o más	3

**10. ¿Fuma más frecuentemente durante las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día?** 1 SI 0 NO

**11. ¿Fuma cuando está tan enfermo que pasa en la cama la mayor parte del día?**

1 SI	0 NO
------	------

**12. ¿Convive con fumadores?**

1 SI	2 NO
------	------

**13. Parentesco con fumadores**

¿Es o ha sido fumador su padre? 1 SI 2 NO

¿Es o ha sido fumadora su madre? 1 SI 2 NO

¿Tiene algún hermano/a que sea o haya sido fumador/a? 1 SI 2 NO 3 No tengo hermanos

¿Es o ha sido fumador/a su cónyuge? 1 SI 2 NO 3 No estoy casado/a

**14. Efectos del tabaco:**

El fumar le pone a usted 1 ANIMADO 2 IGUAL 3 TRISTE

El fumar le pone a usted 1 TRANQUILO 2 IGUAL 3 ANSIOSO

El fumar le pone a usted 1 ALERTA 2 IGUAL 3 SOMNOLIENTO

El fumar le pone a usted 1 MÁS CONCENTRADO 2 IGUAL 3 MENOS

El fumar le pone a usted 1 MÁS ÁGIL            2 IGUAL            3 MENOS  
 El fumar le pone a usted 1 MÁS AMISTOSO    2 IGUAL            3 MENOS

**15. ¿Por qué fuma?** – Elegir sólo una respuesta:

- |                |                                 |
|----------------|---------------------------------|
| 1 PLACER       | 5 COSTUMBRE                     |
| 2 TRANQUILIDAD | 6 DISTRACCIÓN O ENTRETENIMIENTO |
| 3 NECESIDAD    | 7 IMITACIÓN                     |
| 4 VICIO        | 9 NO SABE O NO CONTESTA         |

## ALCOHOL

**16. CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS:**

¿Toma vino?	1 SI	2 NO	¿Cuántas vasos a la semana? -----
¿Toma cerveza?	1 SI	2 NO	¿Cuántas cañas a la semana? -----
¿Toma licores?	1 SI	2 NO	¿Cuántas copas a la semana? -----

**17. ¿Le ha causado problemas la bebida alguna vez?** 1 SI 2 NO

**18. Alguna vez usted:**

¿Ha pensado que debería reducir su consumo de alcohol?	1 SÍ	2 NO
¿Se he enfadado porque la gente ha criticado su consumo de alcohol?	1 SÍ	2 NO
¿Se ha sentido culpable o mal por haber bebido?	1 SÍ	2 NO
¿Se ha tomado una copa por la mañana al despertarse para aliviar la resaca o la tensión?	1 SÍ	2 NO

## DROGAS ILEGALES

**19. ¿Ha consumido alguna droga ilegal alguna vez en su vida?** 1 SI 2 NO

**20. En caso afirmativo, ¿a qué edad realizó el primer consumo?** .....

**21. ¿A qué edad empezó el consumo habitualmente ( $\geq 2$ -3 veces/semana)?** .....

Alguna vez      Actual

(máximo)      (cuánto)

**22. HACHÍS O MARIHUANA** (número de "porros"/semana)

**23. OPIÁCEOS** (veces/semana)

**24. COCAINA** (número de "rayas"/semana)

**25. Otras drogas** (anfetaminas, LSD, inhalantes...)      1 SI      2 NO

## Cuestionarios de funcionamiento psicosocial:

### 1) CUESTIONARIO APOYO SOCIAL:

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

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

**¿Tiene usted un trabajo u ocupación remunerada?**    SÍ                     NO

*Si la respuesta es «Sí»:*

#### 1. ¿En qué medida le interesa su trabajo?

Mucho             Moderadamente             Un poco             Nada en absoluto

*Si la respuesta es «No»:*

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

Mucho             Moderadamente             Un poco             Nada en absoluto

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

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

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

Mucho             Moderadamente             Un poco             Nada en absoluto

#### 5. La calidad de su tiempo libre es:

Muy buena             Buena             Aceptable             Insatisfactoria

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

Muy frecuentemente  Frecuentemente             Raras veces             Nunca

#### 7. En su familia, las relaciones son:

Muy buenas             Buenas             Aceptables             Insatisfactorias

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

Muchas personas             Algunas personas             Tan sólo unas pocas personas             Nadie

#### 9. ¿Intenta usted establecer relaciones con otros?

Muy activamente     Activamente     De forma moderadamente activa     De ninguna forma activa

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

Muy buenas     Buenas     Aceptables     Insatisfactorias

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

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

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

Muy a menudo     A menudo     Raras veces     Nunca

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

Siempre     La mayor parte del tiempo     Raras veces     Nunca

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

Plenamente     Moderadamente     Ligeramente     Nada en absoluto

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

Mucho     Moderadamente     No mucho     Nada en absoluto

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

Mucho     Moderadamente     No mucho     Nada en absoluto

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

Siempre     A menudo     A veces     Nunca

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

Siempre     A menudo     A veces     Nunca

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

Muy importante     Moderadamente importante     No muy importante     Nada en absoluto

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

Siempre     A menudo     A veces     Nunca

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

En gran medida  Moderadamente  No mucho  Nada en absoluto

**Puntuación total:**

\_\_\_\_\_

## 2) ESCALA DE RELACIONES SOCIALES (SBS)

Nivel 1: Fuertes relaciones: Contactos (cara a cara) frecuentes (diario o casi a diario, o al menos una vez por semana), así como con compañeros de trabajo y de estudios. Vive solo o con compañeros.

Nivel 2: Fuertes relaciones: Contactos frecuentes con la familia y amigos, pero no con compañeros de trabajo y/o estudios. Vive solo o con compañeros.

Nivel 3a: Relaciones sólo con familia: Contactos frecuentes con la familia y rara vez (un par de veces cada mes, y no semanalmente) con amigos. No tiene compañeros de trabajo y/o estudios. Vive solo o con familiares y/o compañeros.

Nivel 3b: Relaciones sólo con amigos: Contactos frecuentes con amigos y compañeros, pero rara vez o nunca con familiares. Vive solo o con un compañero.

Nivel 4: Relaciones sólo con pacientes: Contactos frecuentes solamente con pacientes-compañeros (rara vez con personas sanas). Vive solo o con otros pacientes.

Nivel 5: Mínimas relaciones: Rara vez entra en contacto con familiares, amigos, compañeros de trabajo, de estudio o pacientes. Vive solo.

Nivel 6: Ningún contacto a excepción del personal de los de servicios de salud mental y servicios sociales. Vive solo.



### 3) INVENTARIO DE DISCAPACIDAD DE SHEEHAN (SHEEHAN DISABILITY INVENTORY, SDI)

#### **Trabajo**

*A causa de sus síntomas, su trabajo se ha visto perjudicado:*

No, en absoluto	0
Levemente	1 — 2 — 3
Moderadamente	4 — 5 — 6
Marcadamente	7 — 8 — 9
Extremadamente	10

#### **Vida social**

*A causa de sus síntomas, su vida social y sus actividades de tiempo libre se han visto perjudicadas:*

No, en absoluto	0
Levemente	1 — 2 — 3
Moderadamente	4 — 5 — 6
Marcadamente	7 — 8 — 9
Extremadamente	10

#### **Vida familiar**

*A causa de sus síntomas, su vida familiar y sus responsabilidades domésticas se han visto perjudicadas:*

No, en absoluto	0
Levemente	1 — 2 — 3
Moderadamente	4 — 5 — 6
Marcadamente	7 — 8 — 9
Extremadamente	10

**Estrés percibido**

*Desde su última visita, ¿cuánto le han dificultado la vida los eventos estresantes y los problemas personales como los problemas en el trabajo, en casa, de salud o económicos?*

No, en absoluto	0
Levemente	1 — 2 — 3
Moderadamente	4 — 5 — 6
Marcadamente	7 — 8 — 9
Extremadamente	10

**Apoyo social percibido**

*Durante la última semana, ¿qué porcentaje de apoyo ha recibido de amigos, familiares, compañeros de trabajo, etc., respecto al apoyo que ha necesitado?*

Ningún apoyo	0 %
Un poco	10 20 30
Moderado	40 50 60
Considerable	70 80
El apoyo ideal	90 100 %

**4) ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (CLINICAL GLOBAL IMPRESSION, CGI)****Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)**

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo

3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

**Mejoría global (CGI-GI)**

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor

