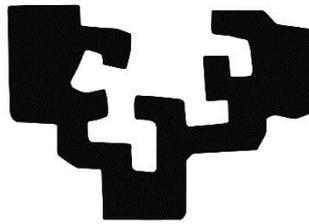


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS – PROGRAMA DE PSIQUIATRÍA

TESIS DOCTORAL

AÑO 2015

**PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DEL
TRASTORNO BIPOLAR CON EPISODIOS MIXTOS**

IÑAKI ZORRILLA MARTÍNEZ

LICENCIADO EN MEDICINA

***A María
y a mi hijo Eneko***

Agradecimientos

A todos los pacientes que colaboraron desinteresadamente y que han hecho posible la realización de este trabajo.

A la Dra. González-Pinto, por su constante contribución y ejemplo en mi formación (tanto como psiquiatra como persona) y por las valiosas sugerencias e indicaciones a lo largo de la dirección de esta tesis.

Al Dr. Miguel Gutiérrez Fraile por su incondicional apuesta por la investigación a lo largo de nuestra formación y por su incansable esfuerzo en aras de nuestra especialidad.

A la Dra. López-Peña, por tantos años de estimulante ejemplo y apoyo.

A todos mis compañeros del Hospital Universitario de Álava-Sede Santiago (otrora Hospital Santiago Apóstol): psiquiatras, psicólogos, residentes, equipo de investigación, equipo de enfermería, auxiliares y administrativas.

Finalmente, a mi familia y amigos por su paciencia y amor.

Índice de contenido

1. Introducción	1
1.1. El trastorno bipolar	3
1.2. Síntomas depresivos en la manía	4
1.3. Evolución histórica	5
1.4. Conceptualizaciones categoriales en manía mixta	8
1.5. Conceptualizaciones dimensionales	14
1.6. La dimensión depresiva como marcador pronóstico en el trastorno bipolar. Características diferenciales de la manía mixta	25
1.6.1. Epidemiología, clínica y evolución	25
1.6.2. Variables premórbidas	26
1.6.3. Variables mórbidas	30
1.7. Manía disfórica y cicladores rápidos	32
1.8. Manía mixta y mujer	32
1.8.1. Factores hormonales	33
1.8.2. Factores genéticos	36
1.8.3. Factores carateriológicos o temperamentales	37
1.8.4. Equivalentes masculinos de depresión	39
1.9. DMS-5 y los estados mixtos	41
2. Justificación	43
3. Hipotesis y objetivos	47
3.1. Hipotesis	49
3.2. Objetivo	49
3.2.1. General	49
3.2.2. Específicos	49
4. Material y método	51
4.1. Marco físico y geográfico	53
4.2. Criterios de inclusión y exclusión	53
4.2.1. Criterios de inclusión	53
4.2.2. Criterios de exclusión	54
4.3. Recopilación de datos	54
4.4. Análisis de datos	56
5. Resultados	59

5.1.	Características sociodemográficas de los pacientes al inicio del estudio	61
5.2.	Características sociodemográficas de los pacientes que participaron en el seguimiento durante 10 años	64
5.3.	Características clínicas de los pacientes a nivel basal: comparación entre pacientes mixtos y puros	68
5.4.	Tratamiento farmacológico en pacientes con manía mixta y pura	68
5.5.	Resultados de la evolución de los pacientes mixtos y puros a lo largo de 10 años	69
5.5.1.	Hospitalización	69
5.5.2.	Número de hospitalizaciones por paciente	69
5.5.3.	Número de total de episodios por paciente	69
5.5.4.	Episodios depresivos	69
5.5.5.	Conducta suicida	70
5.6.	Resultados de evolución durante 10 años ajustando los resultados en función de edad de inicio de la enfermedad: análisis de regresión logística	71
5.7.	Comparación entre pacientes con y sin intento de suicidio previo.....	79
5.7.1.	En el total de la muestra	79
5.7.2.	En el grupo de manía mixta	81
5.7.3.	Grupo de pacientes con manía pura.....	83
6.	Discusión	85
7.	Conclusiones	103
8.	Referencias bibliográficas	107

Índice de tablas

Tabla 1: Clasificación kraepeliana de los estados mixtos	7
Tabla 2: Criterios diagnósticos para manía disfórica (McElroy 1992)	11
Tabla 3: Síndrome endogenomórfico-axial para los estados mixtos (Berner)	12
Tabla 4: Criterios diagnósticos para el episodio mixto (Perugi, 1997)	13
Tabla 5: Dimensiones depresivas de la manía	16
Tabla 6: Componentes de la dimensión depresiva de la manía	17
Tabla 7: Comparación de los factores en el grupo de manía pura y mixta	23
Tabla 8: Temperamentos afectivos (basado en los criterios establecidos por Akiskal y Mallya)	38
Tabla 9: Características sociodemográficas de base (n 169)	63
Tabla 10: Características sociodemográficas de base de los pacientes que participaron en el seguimiento de 10 años (n=120)	65
Tabla 11: Características sociodemográficas de base de los pacientes con episodios mixtos frente aquellos con episodios de manía pura	66
Tabla 12: Resultados ajustados y no ajustados según edad de inicio en pacientes con episodios mixtos frente a aquellos con episodios de manía pura tras 10 años de seguimiento.....	73

Índice de figuras

Figura 1: Distribución del factor depresivo en manía pura	24
Figura 2: Distribución del factor depresivo en manía mixta	24
Figura 3: Distribución de los factores 2,3,4 y 5	25
Figura 4: Gráfico comparativo de edad de inicio de mixtos y puros	67
Figura 5: Número total de episodios por paciente: comparación de mixtos y puros	74
Figura 6: Número total de ingresos por paciente: comparación de mixtos y puros	75
Figura 7: Porcentaje de pacientes con al menos una hospitalización: comparación de mixtos y puros.....	76
Figura 8: Porcentaje de pacientes con suicidios	77
Figura 9: Porcentaje de pacientes con consumo de alcohol	78
Figura 10: Tiempo hasta primera tentativa suicida del total de la muestra (n=120).....	80
Figura 11: Tiempo hasta la primera tentativa suicida en pacientes con episodios mixtos con y sin historia de intentos previos	82
Figura 12: Tiempo hasta la primera tentativa suicida en pacientes con episodios manía pura con y sin historia de intentos previos.....	84

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El trastorno bipolar

El **trastorno bipolar** es una enfermedad mental grave y crónica que se caracteriza por episodios de manía o hipomanía, pero algunos pacientes presentan concomitantemente síntomas depresivos y esto constituye una variable llamada, entre otros términos, episodio mixto, manía mixta o manía disfórica, (1,2)

Los estados mixtos se han descrito desde principios del siglo XIX y tienen una alta prevalencia, con tasas globales promedio de 30-40%, dependiendo de la población estudiada y las definiciones o los criterios de diagnóstico utilizados.(2,3)

Los criterios del DSM-IV para un episodio mixto son los más ampliamente utilizados, requiriendo que el paciente cumpla los criterios para un episodio maníaco y un episodio depresivo mayor casi cada día durante 1 semana, así como tener un deterioro funcional, psicosis o precisar hospitalización(4).

Los criterios del CIE-10 para el diagnóstico (5) de manía mixta son algo diferentes de los criterios DSM-IV, y se ha argumentado que ambas series de criterios son demasiado estrictas para el patrón y la gravedad de los síntomas de los pacientes en la práctica clínica(6). Se han propuesto enfoques diagnósticos tanto dimensionales como categoriales más amplios de los estados mixtos, (2,7–11) pero el consenso no ha llegado todavía. Sin embargo, los episodios mixtos pueden ser definido por la presencia de síntomas depresivos importantes en el contexto de un episodio maníaco.(2)

Los episodios mixtos son difíciles de tratar y la evidencia existente sugiere que los pacientes con manía mixta tienden a tener un curso más grave y crónico de la enfermedad y un peor pronóstico que los pacientes con manía pura.(2,7,12)

Se ha señalado que los pacientes con episodio mixto tienen una edad más temprana en la primera hospitalización psiquiátrica y una duración más prolongada de la enfermedad, (12) episodios más graves y prolongados, (13) de mayores tasas de recidiva/recaídas y de hospitalización,(3,14) mayor frecuencia de abuso de sustancias(15), comorbilidad más frecuente (16–18), y un mayor de riesgo de suicidio (19,20). Además, un estudio realizado por Sax y cols. (21) sugiere que el funcionamiento cognitivo podría estar más afectado en pacientes con manía mixta frente a aquellos con manía pura.

Sin embargo, la mayoría de los trabajos de investigación sobre los episodios mixtos han sido estudios retrospectivos, o ensayos clínicos a corto-mediano plazo, y la evidencia sobre el pronóstico es inconsistente y contradictoria. Hay pocos datos prospectivos sobre los resultados a largo plazo de pacientes con episodios mixtos en su ambiente.

1.2. Los síntomas depresivos en la manía (2,22,23)

La **manía** es la fase más específica del trastorno bipolar. Clásicamente, queda definida por cuatro síntomas nucleares: euforia, grandiosidad, irritabilidad e incremento de la actividad.

Sin embargo, la manía no es un estado puro, más bien lo contrario: cualquier síntoma tiene cabida durante los episodios maníacos. Delirios, alucinaciones, síntomas psicóticos de primer rango, síntomas catatónicos e incluso síntomas de humor depresivo coexisten simultáneamente con clínica puramente maníaca. Precisamente es la coexistencia de síntomas maníacos y depresivos durante los episodios de manía aguda uno de los aspectos más controvertidos respecto a la naturaleza de los cuadros maníacos

Hablar de episodios depresivos durante la manía equivale a hablar de episodios maníacos mixtos. La incidencia de estos cuadros oscila en un amplio rango, del 15 al 50% según el tipo de definición utilizada para su diagnóstico, si bien hoy día la mayoría de los autores considera que entre un tercio y la mitad de los episodio maníacos son mixtos.

Los episodios mixtos tienen peor pronóstico que los cuadros de manía pura a corto y largo plazo, responden peor al tratamiento en monoterapia, implican un mayor riesgo de recaídas que requieren hospitalización, una cronicidad del 15% a los 5 años y un riesgo suicida asociado similar al de los pacientes con depresión.

Pese que existe una unanimidad respecto a la gravedad clínica de estos cuadros, una de las mayores dificultades asociadas a los episodios mixtos sigue siendo la falta de consenso para establecer su diagnóstico. La mayoría de los autores que investigan este campo consideran que los criterios del DSM-IV son excesivamente restrictivos y sugieren definiciones categoriales de manía mixta más sensibles, mientras que otros proponen modelos dimensionales para explicar y definir toda la clínica maníaca.

1.3. Evolución histórica

Los cuadros maníacos mixtos responde a distintas denominaciones: estado mixtos, manía disfórica, manía mixta, manía depresiva o episodios bipolares mixtos.

Existe evidencia sobre el reconocimiento de este trastorno desde principios del siglo XIX. En 1759 el médico español Andrés Piquer (24) describió los

síntomas de un episodio mixto refiriéndose a la última fase de la enfermedad del rey Fernando VI: “... *unos ratos dominaban unos afectos, otros ratos sus contrarios*”

En 1818, Heinroth denomina “mezclas” (Mischungen) a estos cuadros; en 1845, Gussain describe diferentes “síndromes mixtos”. Probablemente uno de los autores más representativos de la historia del concepto de estado mixtos fue el psiquiatra alemán Weygand (25), que en su monografía distingue 3 formas de estados mixtos: estupor maníaco, melancolía agitada y manía improductiva.

La descripción que hace Kraepelin en 1899 (26) sobre los estados mixtos está basada en esta monografía. Ambos psiquiatras fueron los primeros en sugerir la división de la psicosis maniaco-depresiva en episodios depresivos, maníacos y mixtos. Finalmente fue Kraepelin quien centró la atención sobre los episodios mixtos a los que dedica un capítulo completo en su tratado *Manic-depressive insanity and paranoia*. Kraepelin conceptualiza estos cuadros en ocasiones como estados clínicos y en otros como fenómenos transicional entre las dos formas principales de la enfermedad. “*Algunos síntomas mórbidos se desvanecen más rápidamente, otros más lentamente, y al mismo tiempo otros fenómenos del estado que se está desarrollando empiezan a emerger...*” El autor los clasifica en seis tipos diferentes en función de las diversas combinaciones de síntomas maníacos y depresivos en el humor, la actividad y el pensamiento: depresión agitada, depresión ideofugal, estupor maníaco, manía depresiva o ansiosa, manía inhibida y manía improductiva.

Tabla 1: Clasificación kraepeliana de los estados mixtos(26)

	Humor	Actividad	Pensamiento
Depresión con fuga de ideas	Depresión Desesperanza, ansiedad, tristeza, labilidad	Retardo motor Muestran interés por el entorno, aunque permanecen prácticamente mudos y rígidos	Ideofugal Frecuentes ideas de pecado y temores delirantes; la fuga de ideas sólo puede ser reconocida cuando escriben.
Depresión excitada o agitada	Ansiedad Lloroso, irritable, autoacusaciones	Hiperactividad Corren de acá para allá. Tiran objetos. Gritos llorosos y lamentos monótonos	Inhibido. Extraordinaria pobreza de pensamiento; interpretaciones delirantes.
Estupor maniaco	Euforia Contento, ríe sin causa, seductor, erótico	Retardo motor grosero. Inaccesibles, pueden llegar a la catalepsia; inesperadamente demuestran hostilidad e inmediatamente vuelven a la inaccesibilidad	Inhibido Sólo ocasionalmente aparecen delirios aislados, normalmente bien orientados
Manía con pobreza de pensamiento	Euforia	Hiperactividad Se limitan a hacer muecas, bailar y tirar cosas. Impulsividad que a veces explota en violencia	Inhibido Percepción lenta e inadecuada con dificultad para pensar. Sujeto a gran fluctuación
Manía depresiva o ansiosa	Ansiedad Desesperación ansiosa	Hiperactividad Gran agitación sin conciencia del aumento de actividad	Ideofugal Distráible, sin meta. Los pensamientos se imponen por sí solos
Manía inhibida	Euforia. Exultantes, irritables, distráible con tendencia a bromear	Retardo motor. Aparentemente inhibido, gran tensión interna que puede explotar en violencia	Ideofugal. Conversación jocosa con fuga de ideas y numerosas asociaciones por asonancia

No obstante, el interés por el estudio de estos cuadros quedó relegado durante años debida a la influencia crítica de autores como Jaspers y Schneider. El resurgir de esta investigación tiene lugar en 1969 con el trabajo de Winokur quien establece por primera vez los criterios diagnósticos para los episodios mixtos, adoptados por la APA y la OMS.

A partir de entonces son muchos los investigadores, primero en Norteamérica y posteriormente en Europa (con los trabajos del equipo de Perugi) quienes han querido validar la manía ansioso-depresiva de Kraepelin proponiendo criterios categoriales y, posteriormente, desde una perspectiva dimensional.

1.4. Conceptualizaciones categoriales de manía mixta

La primera descripción categorial de los estados mixtos corresponde a los Criterios RDC de Investigación Diagnóstica, donde se establecen 2 posibilidades de presentación para estos cuadros.

En la primera, los síntomas maníacos y depresivos coexisten simultáneamente durante el mismo periodo y en la segunda, los episodios maníacos y depresivos se suceden sin interrupción.

El DSM-III-R (27) reconoce, por primera vez, los estados mixtos como un subtipo del trastorno bipolar, que aparece subclasificado como trastorno bipolar mixto, maníaco o depresivo, según la clínica del episodio actual.

El trastorno bipolar mixto se define en función de dos criterios:

a) El episodio actual o más reciente incluye la sintomatología completa de los episodios maníacos y depresivos mayores (requieren una duración mínima de dos semanas para los síntomas depresivos) tanto mezclas como alternándose rápidamente en pocos días.

b) Los síntomas depresivos predominantes duran, como mínimo 1 día completo. Al igual que el DSM-III-R, la CIE-9 no aporta criterios independientes empíricamente derivados para los estado mixtos, sino que también hace referencia a los criterios para manía y depresión en una definición todavía más vaga y ambigua: “psicosis maníaco-depresiva, tipo circular, mixto: psicosis afectiva en la que ambos síntomas maníacos y depresivos están presentes al mismo tiempo”

En el DSM-IV- y en el DSM-IV-TR (4), los criterios diagnósticos para el episodio mixto son más restrictivos en lo referente al diagnóstico diferencial con los ciclos rápidos. Además, pasan a constituir una categoría diagnóstica diferenciada junto con el episodio maníaco y depresivo, y aparecen descripciones de curso y pronóstico para este trastorno que no se consideran en el DSM-III-R.

Sin embargo, ambos manuales continúan sin aportar criterios diagnósticos específicos, y siguen requiriendo la presencia de un episodio depresivo completo junto con el episodio maníaco, con la única novedad de que el criterio temporal para el síndrome depresivo queda reducido a una semana.

También la CIE-10 (5) insiste en la presencia simultánea de síntomas maníacos y depresivos para el diagnóstico del episodio mixto, pero sólo se hace referencia a los episodios mixtos como una especificación del trastorno bipolar actual y su clínica no se describe.

En resumen, los principales sistemas internacionales de calificación y diagnósticos no establecen criterios operacionales específicos para los episodios maníacos mixtos, sino que se basan en las definiciones para episodio maniaco y episodio depresivo.

Sin embargo, tal y como la práctica clínica hace sospechar, los síntomas depresivos concurrentes con el episodio maníaco no tiene por qué ser exactamente los mismos que aparecen en pacientes deprimidos e incluso pueden existir ciertos síntomas depresivos especialmente relevantes para describir los estados mixtos. De hecho, *Cassidy y cols.* (12) encuentran que tan sólo cinco (humor depresivo, sentimiento de culpa, ideación suicida, anhedonia y fatiga) de los nueve síntomas depresivos del DSM-III-R poseen valor predictivo para el diagnóstico de manía mixta. En esta misma línea, se han desarrollado las actuales propuestas categoriales para el diagnóstico de manía mixta. En esta línea de investigación, se distinguen 2 tipos de definiciones para manía mixta: definiciones intermedias y amplias.

Dentro de las definiciones categoriales intermedias destacan las propuestas de Bauer (28) y sobre todo, por su gran repercusión, las del grupo de Cincinnati (7,16). Dicho grupo, con la Dra. McElroy a la cabeza, utilizan el término manía disfórica para referirse a la manía depresiva o ansiosa de Kraepelin desde 1992.

Los autores proponen establecer el diagnóstico a partir de la definición del DSM-III-R para el episodio maníaco más 2 síntomas sustanciales depresivos, entendidos como aquellos que, desde el punto de vista clínico no se solapan con los síntomas maníacos.

Tabla 2: Criterios diagnósticos para manía disfórica (McElroy y cols)(7)

-
1. Un síndrome maníaco completo según criterios DSM-III-R
-
2. Presencia simultánea de al menos tres de los siguientes síntomas depresivos asociados:
 - 2.1. *Humor depresivo.*
 - 2.2. *Marcada disminución del interés o del placer en todas o la mayoría de las actividades.*
 - 2.3. *Sustancial aumento de peso o incremento de apetito.*
 - 2.4. *Hipersomnia.*
 - 2.5. *Retardo psicomotor.*
 - 2.6. *Fatiga o pérdida de energía.*
 - 2.7. *Sentimientos de incapacidad o culpa excesiva o inapropiada.*
 - 2.8. *Sentimientos de insuficiencia o desesperanza.*
-
3. Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente o un plan específico para cometer suicidio.
-

Sin embargo, las definiciones categoriales amplias describen la manía mixta como cualquier cuadro maníaco acompañado de síntomas depresivos mínimos que parecen surgir de un impulso o temperamento contrario al estado maníaco.

Tabla 3: *Síndrome endogenomórfico-axial para los estados mixtos (Berner) (29)*

Criterios 1) y 2) obligatorios

1) Aparición de cambios rápidamente alternantes en la afectividad, la resonancia emocional o el impulso que sigue a un periodo de funcionamiento normal. Al menos se requiere uno de los siguientes síntomas:

1.1. Cambios rápidamente alternantes entre el humor depresivo y/o ansioso, eufórico/expansivo u hostil.

1.2. Resonancia emocional rápidamente cambiante y exagerada, abarcando varios estados afectivos (depresivo, ansioso, maníaco y hostil).

1.3. Cambios rápidos entre la inhibición, la agitación, el incremento impulsivo y ocasionalmente la agresión (los cambios rápidos pueden implicar cambios concordantes o discordantes en la afectividad y el impulso).

2) Aparición de alteraciones en los biorritmos. Se requieren los siguientes síntomas:

2.1. Variaciones diurnas de uno o más de los síntomas 1).

2.2. Trastornos del sueño: se requiere al menos uno de los siguientes:

2.2.1. *Despertar temprano.*

2.2.2. *Sueño interrumpido.*

Tabla 4: Criterios diagnósticos para el episodio mixto (Perugi, 1997) (30)

-
1. Un estado de inestabilidad emocional y/o perplejidad en el que los síntomas maníacos y depresivos están simultáneamente presentes de una manera fluctuante al menos durante dos semanas. Las manifestaciones extremas opuestas están presentes en al menos dos de las siguientes maneras:
 - 1.1. Humor: ansioso-triste/eufórico-irritable
 - 1.2. Curso de pensamiento: lento/rápido
 - 1.3. Contenido del pensamiento: depresivo/expansivo
 - 1.4. Trastornos perceptivos: depresivo/expansivo
 - 1.5. Motilidad: retardada/acelerada
-
2. Al menos dos de las siguientes:
 - 2.1. Lábil o hipersintónico: resonancia emocional aumentada.
 - 2.2. Umbral bajo para la ira-hostilidad, especialmente descontrol impulsivo.
 - 2.3. Mayor impulso sexual en función de la línea base habitual.
 - 2.4. Marcados trastornos del sueño.
 - 2.5. Variaciones diurnas de al menos dos de los ítems de la lista 1).
-
3. Adecuadas relaciones interpersonales y respuesta afectiva en la fase premórbida y/o interepisódica
-

En conclusión, frente a criterios diagnóstico más restrictivos, la definición de manía mixta más aceptada por buena parte de los investigadores actuales requiere un episodio de manía completo con el que coexiste algún síntoma depresivo y pese a que las teorías propuestas por Perugi y Akiskal han tenido una gran repercusión, la definición del grupo de Cincinnati se ha convertido en un paradigma.

1.5. Conceptualizaciones dimensionales

En las últimas décadas se ha comenzado a clasificar la sintomatología desde una perspectiva dimensional, buscando mediante métodos estadísticos agrupaciones consistentes de síntomas. Los estudios dimensionales permiten identificar distintos subtipos o dimensiones dentro de categorías diagnósticas muy heterogéneas y correlacionarlas a su vez con variables etiológicas y pronósticas de forma muy precisa.

El estudio dimensional de los cuadros de manía mixta ha cobrado un interés cada vez mayor durante la última década. Kraepelin proponía que los subtipos maníacos podían ser entendidos como combinaciones de tres dimensiones (humor, actividad motora y actividad psíquica).

Precisamente los estudios factoriales de manía han comprobado empíricamente las observaciones de Kraepelin: han identificado distintas dimensiones que se combinan dando lugar a distintos subtipos maníacos. Podría decirse que esta línea de investigación arranca en 1998 con el trabajo de Cassidy y cols. (31)

En general, prácticamente todos los estudios dimensionales de la manía se han centrado en confirmar el subtipo mixto ansioso-depresivo que equivaldría a la definición DSM y CIE para los episodios mixtos. Así, la manía ansioso-depresiva de Kraepelin vendría definida por la combinación de dimensiones puramente maníacas (hedonismo, activación, disforia, psicosis) con una dimensión de humor depresivo.

En la mayoría de trabajos (22,31–33) esta dimensión depresiva presenta una distribución bimodal, es decir, que aparece en algunos pacientes maníacos,

pero no en otros, de forma que también se confirma empíricamente la separación categorial basada en el humor de los subtipos maníacos puro y mixto.

Respecto a los síntomas que componen la dimensión depresiva, la mayor parte de las investigaciones coinciden al identificar clínica de humor depresivo y ansiedad psíquica utilizando escalas diferentes para la evaluación.

Concretamente el grupo de la Dra. González-Pinto propone una “dimensión depresiva de la manía aguda compuesta por los siguientes cinco ítems de la Escala de Depresión Hamilton (HDRS-21): humor depresivo, ideación suicida, culpabilidad, síntomas obsesivo-compulsivos y ansiedad psíquica.

Tabla 5: Dimensiones depresivas de la manía

	Escalas	Síntomas	N
Cassidy y cols. (31)	SMS	Humor depresivo, Ansiedad, Culpa, Suicidio, Labilidad afectiva	237
Dilsaver y cols. (32)	SADS	Autoevaluación negativa, suicidio, disforia, ansiedad psíquica y somática, aislamiento social, indecisión, preocupación, autorreproche, fobia, fatiga, desánimo, torpeza de pensamiento pérdida de interés, despersonalización, pánico, agitación	105
Swan y cols. (34)	SADS y MSRS	Autorreproches, evaluación negativa, preocupación, desánimo, suicidio, disforia, ansiedad psíquica y somática	162
Rossi y cols. (35)	Bech-Rafaelsen Mania and Melancolia	Retardo intelectual, Ansiedad psíquica, Suicidio, Humor depresivo, Culpa	124
Hantouche y cols. (3)	MVAS-BP	Descuido, preocupación, sentimientos de inadecuación	104
Sato y cols. (36)	AMDP	Humor depresivo, sentimiento de culpa, rumiación, suicidio, deliro de culpa, sensación de empobrecimiento, ansiedad	576
Akiskal y cols. (33)	MSRS	Apariencia depresiva, sentimientos depresivos, impulsividad	104
González-Pinto y cols. (22)	YMRS y HDRS-21	Humor depresivo, suicidio, culpa, síntomas obsesivos, ansiedad psíquica	103

Tabla 6. Componentes de la dimensión depresiva de la manía

	Cassidy y cols., 1998	Dilsaver y cols., 1999	Swan y cols., 2001	Rossi y cols., 2001	Hantouche y cols., 2001	Sato y cols., 2002	Akiskal y cols., 2003	Glez-Pinto y cols., 2003	Hantouche y cols., in press
Escalas	SMS ^a	SADS ^b	SADS ^b MSRS ^c	BRMaS ^d BRMeS ^e	MVAS- BP ^f	AMDP ^g	MSRS ^c	HDRS-21 ^h YMRS ⁱ	MADRS ^j MSRS ^c
Humor depresivo	X			X		X	X	X	X
Suicidio	X	X	X	X		X		X	X
Culpa	X			X		X		X	
Síntomas obsesivos						X		X	
Ansiedad psicótica	X	X	X	X	X	X		X	
Labilidad emocional	X								
Autovaloración negativa		X	X						
Disforia		X	X						
Ansiedad somatic		X	X						
Desajuste social		X							
Indecisión		X							
Autorreproches		X	X						
Fobia		X							
Fatiga		X							
Desaliento		X	X						

Incapacidad para pensar		X							
Pérdida de interés		X							
Depersonalización		X							
Pánico		X							
Agitación		X							
Retraso intelectual				X					
Falta de cuidados					X				
Sentimiento de inadecuación					X				
Delirio de culpa						X			
Ideas de ruina						X			
Aspecto deprimido							X		X
Impulsividad							X		
Pensamientos pesimistas									X
Tensión interna									X

Abreviaturas:

- a- **SMS:** Manic State Rating Scale (Cassidy y cols., 1998).
- b- **SADS:** Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (Spitzer and Endicott, 1978).
- c- **MSRS:** Manic State Rating Scale (Beigel and Murphy, 1971)
- d- **BRMaS:** Bech-Rafaelsen Mania Scale (Bech y cols., 1979)
- e- **BRMeS:** Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (Bech, 1988)
- f- **MVAS-BP:** Multiple Visual Analog Scales of Bipolarity (Ahearn and Carroll, 1996)

- g- **AMDP:** Association for Methodology and Documentation in Psychiatry System (AMDP, 1981)
- h- **HDRS-21:** Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960)
- i- **YMRS:** Young Mania Rating Scale (Young y cols., 1978)
- j- **MADRS:** Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery and Asberg, 1979)

Hay que señalar también que autores como Sato y cols. encuentran un factor de “inhibición depresiva”, independiente del “humor depresivo” que apoya la clasificación kraepeliana de los estados mixtos. Kraepelin describía tres subtipos mixtos con inhibición depresiva, sin embargo este síndrome apenas ha despertado interés en los investigadores.

A continuación se exponen algunos de los modelos dimensionales de manía más importantes.

a) *Modelo “paranoide-destructivo/eufórico-grandioso” (Murphy y Beigel , 1974)*
(37)

En 1974, Murphy y Beigel analizan factorialmente la Manic-State Rating Scale (MSRS) e identifican dos subtipos de manía: “paranoide-destructivo” y “eufórico-grandioso”. Pese a que esta tipología fue ampliamente aceptada, los esfuerzos por confirmarla han tenido un éxito limitado

b) *Modelos tridimensionales de la manía (Double, 1990)* (38)

Double intenta replicar los resultados obtenidos por Beigel y Murphy con la realización de dos análisis factoriales independientes a partir de la MSRS y la Young Manic Rating Scale y obtienen dos soluciones de tres factores. Para la YMRS identifica: “trastorno del pensamiento, conducta agresiva e hiperactividad y elevación del humor y síntomas vegetativos” y para la MSRS: “trastorno motor y del discurso, agresividad y expansividad irreal del humor”

c) *Modelo de 5 dimensiones: la dimensión disfórica de la manía (Cassidy y cols., 1998)* (31)

En 1998 Cassidy publica un interesante trabajo en el que analiza las dimensiones de la manía en una amplia muestra de pacientes bipolares I maníacos y mixtos; para ello emplea una escala propia, la Scale for Manics States (SMS).

La relevancia de este trabajo reside, fundamentalmente en que centra el estudio dimensional de la manía en torno a los estados mixtos de un intento por aclarar su naturaleza, aportando un soporte estadístico, así como su relación con la manía pura. Se identifican cinco dimensiones clínicas independientes, una de las cuales, el “factor disforia”, representan los síntomas depresivos durante la manía y tiene una distribución bimodal, que confirma que la manía disfórica constituye un subtipo de manía dentro del síndrome maníaco general.

Este modelo representa el punto de partida para el estudio dimensional de los cuadros maníacos mixtos, puesto que analiza y plantea, por primera vez, la presencia de una dimensión depresiva en la manía.

d) *Modelo de dimensiones longitudinales (Serreti y cols., 1999) (39)*

Serreti y cols. intentan validar los resultado obtenidos por Cassidy pero plantean el estudio dimensional de la manía desde un enfoque longitudinal. Para ello, utilizan una selección de 16 de los 38 ítems del Operational Criteria Checklist for Psychotic Illnes e identifican tres factores de manía (“excitación física y motora”, “psicosis” e “irritabilidad”) que en general, coinciden con los descritos por Cassidy, excepto porque Serreti no identifican una dimensión compuesta por clínica depresiva.

e) *Modelo dimensional de Dilsaver y cols. (1999): la dimensión depresiva*

Dilsaver y cols. retoman el estudio dimensional de la manía en la línea propuesta por Cassidy et al, e identifican una solución de cuatro factores entre los que incluye una dimensión depresiva. Para el análisis factorial utilizan una selección de 37 ítems de la Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS), entre los que se incluye una valoración explícita de la sintomatología depresiva.

f) *Modelo de 5 componentes: los síntomas de la dimensión depresiva (González-Pinto y cols., 2003) (40)*

Uno de los modelos propuestos más recientemente ha sido desarrollado por el grupo de trabajo de la Dra. González-Pinto. Empleando dos de las escalas estandarizadas más utilizadas en la práctica clínica para cuantificar la sintomatología afectiva, ha conseguido replicar el modelo propuesto inicialmente por Cassidy y cols. A partir de la escala de Depresión de Hamilton (HRSD-21) y de la YMRS, ha identificado una solución de cinco componentes entre los que se incluye la “dimensión depresiva” con una composición casi idéntica al factor disfórico de Cassidy y cols.

Además, en un trabajo posterior se ha comprobado la necesidad de valorar los síntomas depresivos en todos los cuadros maníacos, puesto que la dimensión depresiva aparece en pacientes diagnosticados de manía pura según el DSM-IV-TR.

Por tanto, prácticamente todos los estudios dimensionales de la clínica maníaca se han centrado en confirmar el subtipo mixto ansiosodepresivo, que sería el equivalente a la definición del DSM y la CIE para los episodios

mixtos. Así, la manía ansiosodepresiva de Kraepelin estaría definida por la combinación de dimensiones puramente maníacas (hedonismo, activación, disforia y psicosis), con una dimensión de humor depresivo.

En la mayoría de los trabajos, esta dimensión depresiva presenta una distribución bimodal; es decir, que aparece en algunos pacientes maníacos pero no en otros, de forma que también se confirma empíricamente la separación categorial basada en el humor de los subtipos maníacos puro y mixto. Respecto a los síntomas que componen la dimensión depresiva, la mayor parte de las investigaciones coinciden al identificar la clínica de humor depresivo y de ansiedad psíquica utilizando escalas diferentes para la evaluación.

Análisis estadísticos lograron explicar el 60,80% de la varianza mediante cinco factores. El Factor 1 (depresión) explicó el 15,21% de la varianza e incluyó el estado de ánimo depresivo, la ideación suicida, la culpa, obsesiones y la ansiedad psíquica. El factor 2 (disforia) representa el 13,95% de la varianza e incluyó comportamiento agresivo, irritabilidad y falta de insight. El Factor 3 (hedonismo) explicó 11,18% de la varianza y se integra por el aspecto, el interés sexual, la euforia y el sueño.

El Factor 4 (psicosis) representa el 9,13% de la varianza y está incluido la sintomatología psicótica, las obsesiones y la ansiedad psíquica. El Factor 5 (activación) explicó 11,33% de la varianza e incluyó lenguaje acelerado, el aumento de la activación motora y de la energía, y el pensamiento y el habla alterada.

El grupo de la Dra. González-Pinto realizó una comparación de estos cinco factores entre los pacientes maníacos y mixtos. Los resultados de la prueba T suponiendo que la igualdad (factores de 2, 3 y 4) o varianzas diferentes (factores 1 y 5) se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 7: Comparación de los factores en el grupo de manía pura y mixta (DSM)

		Manía pura	Manía mixta	T	p
Depresión	Media	- 0,36	1.13		
	SD	0.61	1.14	- 8.43	0.001
	CI 95%	-0.50 -0.22	0.66 a -1.6		
Disforia	Media	0.01	-0.04		
	SD	1.00	1.01	0.22	0.82
	CI 95%	-0.21 a 0.24	-0.46 a 0.38		
Hedonismo	Media	0.12	-0.37		
	SD	1.00	0.091	2.14	0.03
	CI 95%	-0.11 a 0.34	-0.74 a 0.01		
Psicosis	Media	0.60	-0.18		
	SD	0.91	1.25	1.06	0.29
	CI 95%	-0.15 a 0.26	-0.70 a 0.33		
Activación	Media	0.10	-0.30		
	SD	0.89	1.27	1.76	0.08
	CI 95%	-0.10 a 0.3	-0.83 a 0.22		
N (103)		78	25		

Para el factor 1, la diferencia entre los grupos fue significativa (t-test = 8,43, DF = 101; P = 0,001). Las diferencias también fueron significativas para el factor 3 (t-test = 2,14, DF = 101; P = 0,03). Aunque las diferencias en el factor 5 no

alcanzaron significación estadística, hubo una tendencia a una mayor activación en el grupo de maníacos (t-test = 1,76, DF = 101; P = 0,08). No hubo diferencias en los factores de 2 y 4.

Por último, se evaluó la distribución del factor depresivo en ambos subgrupos. El Factor 1 no se ajusta a una distribución normal (Prueba de Shapiro-Wilks: P <0,01; fig. 1) en el grupo de manía pura, mientras que su distribución no se desvía significativamente de la normal en el grupo mixto (test de Shapiro-Wilks: P = 0,80; la fig. 2).

La distribución no normal podría ser explicada ya sea por la presencia de algunos valores atípicos o de ya que un subgrupo específico de pacientes comparta los síntomas. Dado que la EDA por el tallo y la hoja mostró que 12,8% (n = 10) del grupo de puro representaron el extremo los valores, la última explicación se consideró para explicar la forma de los datos.

Figura 1: Distribución del factor depresivo en pacientes con manía pura

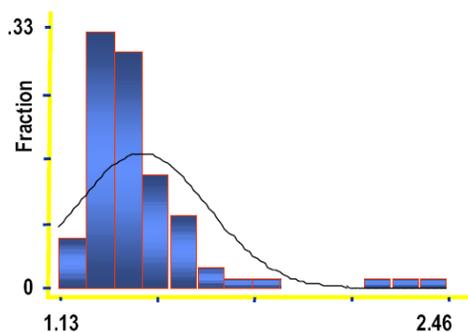


Figura 2: Distribución del factor depresivo en pacientes con manía mixta

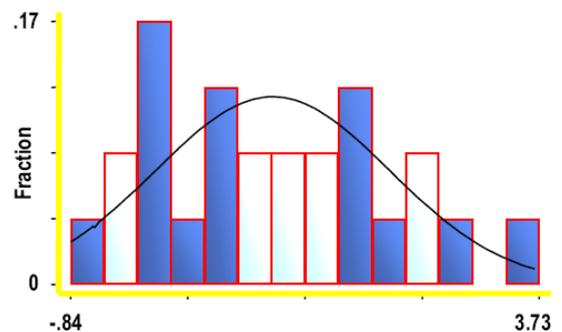
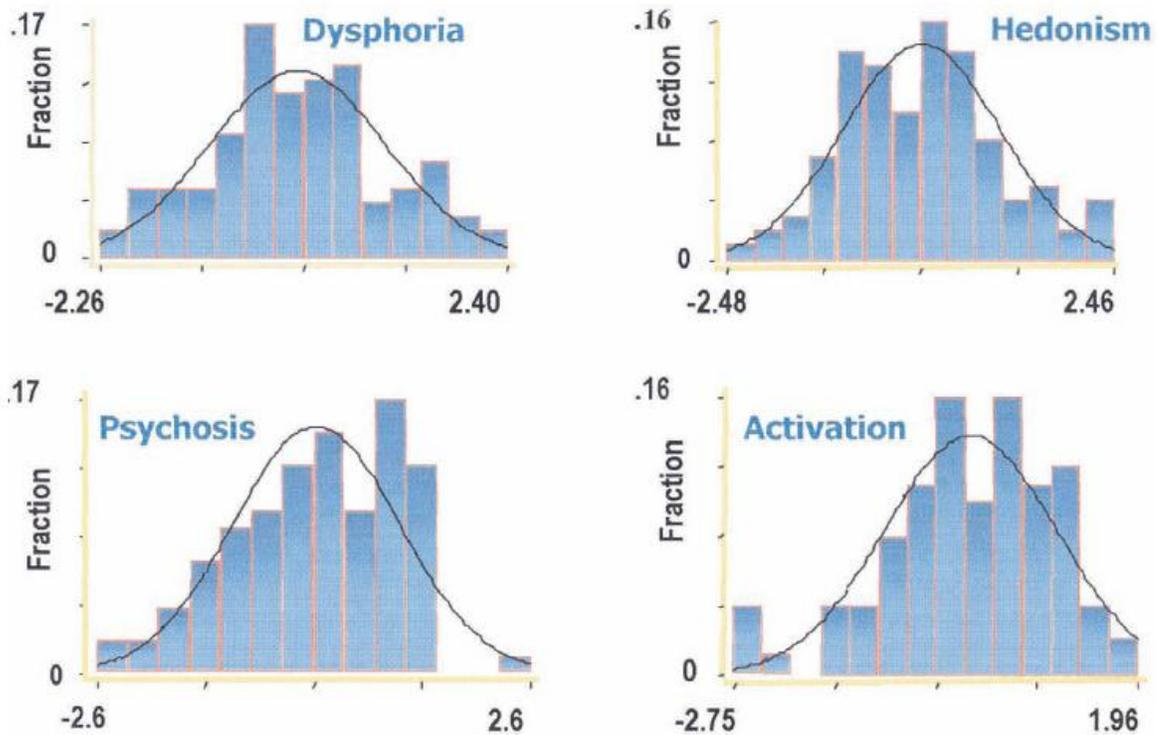


Figura 3: Distribución de los factores 2,3,4,5



1.6. La dimensión depresiva como marcador pronóstico en el trastorno bipolar (2). Características diferenciales de la manía mixta.

1.6.1. Epidemiología, clínica y evolución

La **prevalencia** de la manía disfórica en pacientes maníacos varía del 5 al 70%, dependiendo de la definición utilizada para el diagnóstico, con una media del 31% para el conjunto de las muestras estudiadas, lo que sugiere que es un trastorno más frecuente de lo que pudiera parecer en principio.

Las definiciones intermedias arrojan una prevalencia que oscila entre el 40 y el 50%. Cuando se utilizan criterios más estrictos las tasas de prevalencia rondan entre el 15 y el 20% aproximadamente.

1.6.2. Variables premórbidas

1.6.2.1. Sexo

La mayor parte de los estudios revisados encuentran un predominio femenino de la manía mixta, aunque en el DSM-IV se sugiere la posibilidad de que sea más frecuente en varones. Se profundiza en este aspecto más en el apartado “Manía mixta y mujer”

1.6.2.2. Edad de inicio

La edad de inicio del trastorno bipolar ha sido ampliamente estudiada debido a su posibilidad de clasificar subtipos genéticos determinados (41–43), a la asociación con varios biomarcadores (44) y con mayor déficit cognitivo y de adelgazamiento de corteza cerebral (45), como predictor del consumo de sustancias (46–48), de incumplimiento terapéutico por falta de adherencia (49–51), a más síntomas psicóticos incongruentes (52,53), a trastornos mixtos (54) , y a peor pronóstico (54–56).

La edad de comienzo temprana, especialmente los que se agrupan en torno a los 18 y 25 años, frente a los que se agrupan en torno a los 40 años, según estudios de “mezclas” (admixture o mixture) (44,57–60) clasifica a los pacientes en bipolares con riesgo genético y sin él. La edad de inicio podría estar influida también por algunos factores ambientales presentes desde el nacimiento como la variabilidad de incidencia de radiación solar (61), el nacimiento en determinadas épocas de la historia (61,62) y la historia de trauma infantil (ver apartado “Trauma en la infancia”).

Debido a la importancia de esta variable, al hacer estudios de seguimiento de subtipos de pacientes con trastorno bipolar es necesario controlar el efecto de la misma sobre los resultados.

1.6.2.3. Antecedentes familiares

Clásicamente se han identificado más antecedentes familiares de depresión entre los pacientes con síntomas mixtos que entre los familiares con síntomas puros, aunque es cierto que existen datos contradictorios.

Perugi y cols. informa que aproximadamente un 27% de primeros episodios mixtos presentan antecedentes de depresión mayor en familiares de primer grado, frente al 20% de primeros episodios puros. No encuentran otras diferencias en antecedentes familiares de trastorno bipolar, esquizofrenia, abuso de alcohol o trastornos de ansiedad entre ambos tipos de episodios.

1.6.2.4. Trastornos neurológicos

En 1986 Himmelhoch y Garfinkel (63) señalaban un importante porcentaje (71%) de pacientes mixtos presentaban anormalidades neuropsiquiátricas concomitantes (alteraciones electroencefalográficas, trastorno del desarrollo, migraña, retrasos del crecimiento, daño cerebral y enfermedad neurológica). Posteriores estudios también encontraron una elevada prevalencia de patología neurológica como antecedentes de crisis convulsivas, lesiones o sufrimiento perinatal y TEC.

Investigaciones actuales de neurodesarrollo en psicosis funcionales y diversos estudios sobre la respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes bipolares mixtos sugieren indirectamente que las anormalidades

neurológicas parecen asociadas en mayor medida a los cuadros mixtos, en función de una peor respuesta al tratamiento con litio y mejor al valproato y en definitiva, de un peor pronóstico

1.6.2.5. Personalidad premórbida

En cuanto a la personalidad premórbida, probablemente los autores más interesados en el estudio del temperamento de los pacientes mixtos han sido Akiskal, Dell’Osso y Perugi. En el apartado de “Manía mixta y mujer” abordo con más profundidad este aspecto.

1.6.2.6. Trauma en la infancia

Las experiencias traumáticas durante la infancia son frecuentemente señaladas con énfasis en la etiología tanto del trastorno bipolar como de otras patologías psiquiátricas (64–71).

La relación entre trastorno bipolar y trauma infantil ha sido objeto de estudio en numerosos trabajos (72–75) . Se ha postulado que al menos en la mitad de los pacientes con trastorno bipolar hay al menos una experiencia traumática y dos o más en al menos un tercio de ellos (74) En un estudio dirigido por Leboyer, se compararon los pacientes bipolares e individuos sanos respecto a las experiencias traumáticas durante la infancia. Según sus resultados, mientras la incidencia de al menos un tipo de experiencias traumáticas en pacientes bipolares era de 54.4%, en los individuos sanos era de 31.9 % (75)

El hecho de que el trauma infantil parezca ser más frecuente en los pacientes bipolares nos lleva a la siguiente cuestión: cómo afectan estas experiencias al curso clínico. Las investigaciones han demostrado que en

estos pacientes existe una relación entre los traumas y la edad de inicio temprana, el incremento de intentos de suicidio, más síntomas psicóticos, mayor número de cicladores rápidos y mayor porcentaje de consumo de tóxicos. (70,73,74,76–78)

En un estudio dirigido por Leverich y cols., se detectó una relación entre abusos sexuales y físicos y la edad de inicio más temprana, cicladores rápidos y aumento del número de intentos de suicidio (73). Garno y cols. encontró que en los pacientes con trastorno bipolar y experiencias traumáticas en la infancia, la edad de inicio de la enfermedad era más temprana y hallaron que aquellos pacientes con historia de abuso sexual cometían mayor número de intentos de suicidio (74). En otro estudio de Brown y cols., el número de hospitalizaciones fue superior en los pacientes con trastorno bipolar con trauma infantil; también concluyeron que el abuso de alcohol era superior (70). En un estudio de Romero y cols., se señala que aquellos pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar con historia de traumas físicos o sexuales cometían más intentos de suicidio y presentaban más abuso de sustancias (79).

El efecto negativo del trauma infantil sobre el curso clínico del trastorno bipolar puede estar asociado a varias alteraciones neurobiológicas. En este sentido, se ha demostrado que el trauma infantil conduce a una disrupción de la sensibilidad de la respuesta neuroendocrina al estrés y de la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal lo que conduce a un daño en áreas corticales como el hipocampo y la amígdala, ambos jugando un papel importante en funciones cognitivas y emocionales (68,80–84).

1.6.3. Variables mórbidas

1.6.3.1. Suicidio

La mayoría de los estudios coinciden en señalar que la clínica de los episodios maníacos mixtos se caracterizan frente a los puros por la presencia de ciertos síntomas depresivos entre los que destacan el humor depresivo y la suicidalidad.

Concretamente la suicidalidad es uno de los síntomas depresivos más claramente asociados a los cuadros mixtos. Se ha señalado que la suicidalidad pasada, presente y recurrente es más frecuente en pacientes mixtos que en puros y que aproximadamente la mitad de los pacientes disfóricos con tres o más síntomas depresivos presentan ideación suicida.(14,18–20,85,86) .

Las tasas de suicidio entre los pacientes con diagnóstico de T. Bipolar se aproxima al 1% anual que supone una cifra 60 veces superior a la del 0.015% anual de la población general. Una característica destacable es la alta letalidad de la conducta suicida en los pacientes con trastorno bipolar que se sitúa en un una ratio de 3:1 frente al 30:1 de la población general (87).

Los factores de riesgo que se han identificado para los suicidios consumados entre estos pacientes son la historia de tentativas previas y la desesperanza. De igual manera, los factores de riesgo para las tentativas son la historia familiar, la edad de inicio temprana de la enfermedad, la severidad de los episodios, los episodios mixtos, la ciclación rápida, la comorbilidad con el eje I y el abuso de alcohol o sustancias (88–91).

Las intervenciones empíricas habituales como la supervisión clínica cercana, la rápida hospitalización o la TEC han demostrado a largo plazo no ser eficaces, a excepción del tratamiento con litio que ha demostrado reducir tanto la ideación como en número de intentos y la letalidad de los mismos. (49,87,92)

1.6.3.2. Conciencia de enfermedad

Otra de las características relacionadas repetidamente con los episodios mixtos es la conciencia de enfermedad. Para la mayoría de los autores, los pacientes mixtos tienen más conciencia de enfermedad que los pacientes puros. Y se ha señalado una tendencia inversa entre los síntomas psicóticos y dicho síntoma. Se encuentra una asociación entre conciencia de enfermedad, ideación suicida y manía mixta, con lo que se sugiere que el riesgo suicida en la manía mixta puede estar asociado a ella en estos pacientes.

Además en los episodios mixtos se observan diferencias en cuanto a la clínica maníaca. Los síntomas puramente maníacos, como la grandiosidad y la euforia, son significativamente más frecuentes en pacientes puros que en mixtos. Se ha apuntado que los pacientes puros obtienen puntuaciones más elevadas en trastornos formales positivos y más bajas en trastornos formales negativos en el grupo mixto.

1.6.3.3. Otras variables

En cuanto a la asociación de síntomas psicóticos a los cuadros mixtos, los resultados son contradictorios, aunque prácticamente la mayoría

de los trabajos revisados coinciden en señalar una mayor presencia de síntomas psicóticos en pacientes mixtos frente a puros.

Se han apuntado también mayor comorbilidad en episodios mixtos con clínica obsesiva-compulsiva y de abuso de tóxicos, fundamentalmente alcohol.

1.7. MANÍA DISFÓRICA Y CICLADORES RÁPIDOS

Hasta el DSM-III-R, los criterios clínicos de un episodio mixtos sugerían una asociación clara con ciclaciones rápidas del humor. Posteriormente, se ha observado que los cicladores rápidos muestran menos disforia, psicosis y ansiedad durante los episodios que los pacientes con síntomas mixtos.

Además, la correlación positiva de los síntomas mixtos se establece con la mayor intensidad en un episodio maníaco y con la mayor necesidad de hospitalizaciones y no con la mayor rapidez de las ciclaciones.

Así, los criterios diagnósticos de la APA en el DSM IV son más restrictivos y excluyen a los cicladores rápidos de los estados mixtos, que pasan a formar una categoría aparte.

1.8. MANIA MIXTA Y MUJER (1,86,93)

Con independencia del tipo de definición utilizada para establecer el diagnóstico, los episodios mixtos son más frecuentes entre las mujeres, aunque las diferencias suelen ser más llamativas cuando se utilizan criterios categoriales convencionales o rigurosos. En estudios actuales se encuentran que el 67% de las

mujeres que consultan por un primer episodio bipolar son diagnosticadas de episodio mixto según criterio CIE-10 y González-Pinto (en revisión) apunta tasas similares (62%) cuando el diagnóstico se establece empleando criterios DSM-IV

También los principales estudios dimensionales sobre la clínica maníaca informan de la asociación del género femenino a la dimensión depresiva, rondando el 66% en el estudio de Cassidy y el 60% en el trabajo de Sato y cols.

En conclusión, tanto la manía mixta, la manía disfórica definida en función de criterios diagnósticos intermedios o la dimensión depresiva aparece en las mujeres maníacas con mayor frecuencia en una proporción media frente a los hombre de 60/40 y en algunos estudios, de hasta 70/30.

El predominio femenino de la clínica depresiva durante la manía podría estar relacionado con la mayor predisposición de las mujeres hacia la depresión en general. (el riesgo de padecer un episodio depresivo a lo largo de la vida es dos veces superior en las mujeres) Las teorías que intentan explicar estas discrepancias se basan fundamentalmente en diferencias de tipo constitucional asociadas a factores endocrinos, genéticas o temperamentales.

1.8.1. Factores hormonales

1.8.1.1. Ciclo vital reproductivo y depresión

Se ha estudiado mucho la influencia del ciclo vital reproductivo en el estado afectivo de la mujer. Prácticamente todos los eventos del ciclo reproductivo se asocian en algunas mujeres a clínica ansioso-depresiva. Se habla de síndrome premenstrual y del trastorno disfórico premenstrual, del

blues posnatal y la depresión posparto, de la disforia oral-contraceptiva y de la depresión perimenopausia.

La relación entre las alteraciones emocionales y el ciclo hormonal también se ha investigado en mujeres con diagnóstico de trastorno bipolar, sobre todo cara a establecer algunas consideraciones especiales sobre el tratamiento farmacológico en ciertos momentos considerados críticos.

A pesar de que las mujeres bipolares describen cambios de humor llamativos durante el ciclo menstrual, no se ha podido establecer un patrón consistente entre la fase del ciclo hormonal y la dirección de los cambios anímicos, probablemente a causa de la heterogeneidad fenotípica del trastorno bipolar, al reducido tamaño de las muestras y a la interferencia de la medicación. Aunque se necesitan más estudios que investiguen sistemáticamente las variaciones en la fenomenología maníaca asociadas al efecto de las hormonas gonadales, los principales cambios anímicos descritos tienen que ver con sintomatología depresiva.

Respecto al embarazo y al posparto, aunque tradicionalmente el embarazo se ha considerado un factor de protección frente a recaídas, esta asunción está siendo cuestionada por nuevas investigaciones. Lo que sí se ha constatado repetidamente es que el posparto representa un período de alto riesgo.

El riesgo de presentar la primera hospitalización por trastorno bipolar se multiplica por 7 durante los primeros meses tras el parto. Comparadas con mujeres sin antecedentes psiquiátricos, las mujeres con trastorno bipolar tienen un riesgo multiplicado por 100 de desarrollar una psicosis posparto. Además hay estudios que señalan que el 67% de las pacientes

bipolares presentarán una recaída posparto, casi con seguridad de tipo depresivo, y que todas ellas volverán a recaer en partos sucesivos (Freeman y cols. 2002) Es decir, los períodos de intensa fluctuación hormonal se asocian a un riesgo de desregulación afectiva, fundamentalmente depresiva, en mujeres con diagnóstico de trastorno bipolar.

1.8.1.2. Alteraciones tiroideas y depresión

Las mujeres presentan una alta prevalencia de disfunciones tiroideas relacionada con la mayor vulnerabilidad a padecer anormalidades autoinmunes. De hecho, en 1995 Whybrow señalaba que la prevalencia de enfermedad tiroidea a lo largo de la vida era de 4 a 10 veces mayor en las mujeres.

Los trastornos tiroideos, a su vez, se han relacionado con un riesgo aumentado de patología psiquiátrica, fundamentalmente con cuadros de ansiedad y afectivos. Respecto a estos últimos, se ha descrito una asociación entre la manía y el hipertiroidismo, entre la depresión y el hipotiroidismo e incluso entre el hipotiroidismo y el trastorno bipolar con ciclos rápidos.

Asimismo, se ha estudiado explícitamente la influencia de las hormonas tiroideas en la expresión clínica de los cuadros maníacos y su relación con el género de los pacientes. Se ha comparado la función tiroidea entre pacientes maníacos puros y mixtos y encontraron ligeras anormalidades (aumento de tirotrópica y disminución de tiroxina) en el grupo mixto pero no pudieron objetivar diferencias significativas entre el funcionamiento tiroideo de hombres y mujeres con episodios mixtos.

1.8.2. Factores genéticos

Autores clásicos en la investigación del trastorno bipolar han comenzado a estudiar la elevada comorbilidad detectada entre este trastorno y los trastornos por ansiedad, que según los estudios ronda entre el 30 y el 51%. Los trastornos de ansiedad más asociados al trastorno bipolar son el trastorno de pánico (con o sin agorafobia), la fobia social y con menos frecuencia, el TOC.

Estos cuadros comórbidos se asocian a una edad de inicio del trastorno bipolar más temprana, a ciclaciones rápidas, peor respuesta al tratamiento con litio y a un mayor consumo de tóxicos. Además, se ha observado que las tasas de suicidio se duplican en aquellos pacientes bipolares que han presentado al menos un trastorno de ansiedad a lo largo de la vida, excepto en el caso de los trastornos obsesivo-compulsivos.

Una de las explicaciones plausibles para explicar esta asociación es la que postula que los trastornos bipolares y de ansiedad podrían compartir un riesgo biológico o genético, tesis apoyada por las elevadas tasas familiares de trastornos afectivos en pacientes con trastorno de ansiedad y porque todos ellos responden bien al tratamiento con fármacos de propiedades timolépticas.

Concretamente, Mackinnon considera que el riesgo para el trastorno de pánico en familias de pacientes con trastorno bipolar es un rasgo hereditario. Avanzando un paso más, Rotondo y cols., defienden que el trastorno de pánico comórbido identifica un subtipo genético de trastorno bipolar y sugiere la vulnerabilidad para estos cuadros asociada a ciertos polimorfismos de la catecolmetiltransferasa (COMT Met 158) y de

transportadores serotoninérgicos (5-HTTLPR). Pero tal y como sugiere Simon, la comorbilidad entre ambos trastornos podría hacer referencia a una predisposición a cuadros maníacos mixtos, en los que junto a clínica de humor depresivo aparece un componente ansioso. La dimensión depresiva descrita por el grupo de González-Pinto incluye síntomas obsesivos y de ansiedad psíquica. Además, los cuadros comórbidos se asocian a una evolución más tórpida del trastorno bipolar y a un riesgo incrementado de suicidio.

Por tanto, quizá la mayor prevalencia de la manía mixta en la mujer se relaciona también con una mayor predisposición genética a la ansiedad que deviene en formas más severas de trastorno bipolar.

1.8.3. Factores carateriológicos o temperamentales

Akiskal en 1992 elabora una teoría sobre la naturaleza de los estados mixtos. Considera que estos cuadros serían consecuencia de una oposición entre el temperamento y el estado afectivo actual, en lugar de la superposición de dos estados afectivos distintos. Con ello describe tres tipos de trastornos bipolares mixtos:

- **Tipo I:** temperamento depresivo y manía. Se desarrolla sobre la base de un temperamento depresivo y generalmente se acompaña de síntomas psicóticos, en ocasiones incongruentes con el estado de ánimo. Por ello, este tipo suele confundirse con el trastorno esquizoafectivo, e incluso con el trastorno psicótico agudo polimorfo o bouffée delirante.

- **Tipo II:** temperamento ciclotímico y depresión mayor. En general este segundo tipo no se acompaña de síntomas psicóticos. Esta combinación genera síntomas como labilidad del humor, irritabilidad, fuga de ideas, impulsividad sexual y abuso de sustancias. Según Akiskal, existe riesgo de diagnosticar erróneamente estas depresiones como trastornos límites de la personalidad
- **Tipo III:** temperamento hipertímico y depresión mayor, que suele ser refractario al tratamiento con antidepresivos

Tabla 8: Temperamentos afectivos (basado en los criterios establecidos por Akiskal y Mallya)(94)

Temperamento depresivo	Temperamento hipertímico
<ul style="list-style-type: none"> • Triste, pesimista, incapaz de disfrutar • Parado, pasivo o indeciso • Escéptico, hipercrítico o quejoso • Tendencia a preocuparse • Autodisciplinado • Autocrítico • Sentimientos de inadecuación y culpa 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritable, contento, optimista o exuberante • Autoconfiado, grandioso • Lleno de planes, imprudente, impulsivo • Hablador • Extrovertido • Sobreimplicado • Promiscuo

La teoría de Akiskal ha tenido una gran repercusión. Además, se ha constatado que las mujeres presentan con más frecuencia que los hombres temperamentos depresivos, por lo que son más vulnerables a los episodios depresivos y a cuadros de manía mixta.

Recientemente Hantouche y cols. y Akiskal y cols. han intentado validar esta hipótesis estudiando la relación entre las dimensiones maníacas, los temperamentos afectivos y el género. El punto de partida de estos trabajos es la consideración de que la oposición entre el estado afectivo y el temperamento es una prueba más de la disregulación central que caracteriza la manía y que la manía mixta no puede ser definida únicamente de forma clínica (DSM, CIE) sino también dimensionalmente sobre la base del temperamento. Confirman que las mujeres tienen puntuaciones más elevadas en la dimensión depresiva de la manía y comprueban que existe una alta correlación entre esta dimensión y el temperamento depresivo.

Por tanto, desde este enfoque, nos encontramos de nuevo con una variable de rasgo, el temperamento depresivo, que aporta más datos a favor de la hipótesis de que la mayor predisposición femenina a la manía mixta se asocia a una mayor vulnerabilidad hacia la depresión.

1.8.4. Equivalentes masculinos de depresión

Como ya he señalado anteriormente, otra de las diferencias asociadas al género en la fenomenología del trastorno maníaco es el consumo incrementado de tóxicos en varones. En general, el consumo comórbido de sustancias es muy

alto en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar (38% para alcohol, 25% para otras sustancias)

Quizá las diferencias en cuanto al consumo entre hombres y mujeres podrían explicarse si consideramos el consumo aumentado de tóxicos como un equivalente depresivo en varones. Se ha detectado una elevado comorbilidad entre el consumo perjudicial de sustancias y la depresión mayor en varones. También se ha visto que el abuso de sustancias multiplica por 7 el riesgo suicida y se habla de un 87% de suicidios consumados en varones ebrios, frente a un 13% de mujeres.

Más datos a favor son los obtenidos en investigación sobre trastornos afectivos y suicidio en población amish (recordar que esta comunidad religiosa de origen suiza tiene prohibido el consumo de alcohol y drogas, siendo una población muy homogénea a nivel cultural y genético). En un estudio clásico (Egeland 1983) se observó que el 71% de los enfermos mentales de esta comunidad presentaban un trastorno afectivo mayor y que la incidencia y prevalencia de trastornos unipolares era idéntica entre hombres y mujeres. Las tasas de depresión se multiplicaban por 3 y esto se relacionó con su doctrina de no hostilidad y abstemia. Basándose en todas estas observaciones, Walinder y Rutz proponen un “síndrome depresivo masculino” caracterizado por baja tolerancia a la frustración, conductas de acting-out, bajo control de impulsos y abuso de sustancias.

Ya en 1976, Himmelhoch consideraba que “el abuso de alcohol y de otras sustancias, entre otros factores orgánicos, podría ser necesario para el desarrollo de manía mixta en los hombres”.

1.9. DSM-5 y los estados mixtos (23,95,96)

La última revisión de DSM se marcó como objetivo la sustitución de un sistema diagnóstico categorial por una aproximación combinación categorial y dimensional. Centrados en el trastorno bipolar, las definiciones categoriales han sido ampliamente criticadas por su incapacidad para detectar cuadros subsindrómicos. Además, aunque la presencia coexistente de sintomatología maníaca y depresiva es una realidad frecuente en la clínica habitual, los estados mixtos se presentan como un cuadro complejo que resulta difícil de capturar según los criterios DSM.

En el DSM-5, los episodios anímicos serán definidos como maníacos, depresivo mayor o hipomaníaco y los episodios mixtos definidos en el DSM-IV-TR se eliminarán. La actualización del DSM incluirá el especificador “con características mixtas” en episodios maníacos en el trastorno bipolar tipo I, en los hipomaníacos en el tipo II y en los depresivos mayores en el tipo I, II, Trastorno bipolar no especificado y en el trastorno depresivo mayor. Esto es coherente con el concepto kraepeliano de que existe un continuum anímico con la manía pura y la depresión mayor en los extremos, más allá de la dicotomía uni-bipolar.(97)

Esta nueva clasificación, sin embargo no clarificará las fronteras entre el Trastorno Bipolar y los trastornos relacionados (como el trastorno esquizoafectivo) ni disminuirá el significativo solapamiento entre depresión uni y bipolar ya que un episodio depresivo mayor con características mixtas no se incluirá en el espectro del trastorno bipolar si no en el trastorno depresivo mayor (98).

2. JUSTIFICACIÓN

Existen pocos datos en la literatura sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes bipolares mixtos ya que la mayoría de los estudios han sido evaluaciones retrospectivas o datos obtenidos de los ensayos clínicos a corto y medio plazo. Éste es el segundo estudio a largo plazo con seguimiento prospectivo de datos y los resultados están en línea con el primero que demostró que un episodio mixto al inicio del estudio se asoció con una mayor cronicidad a largo plazo durante el seguimiento durante 13 años.(99)

Sin embargo, sí tenemos información clínica no sistemática, sobre el peor pronóstico de los trastornos mixtos. Kraepelin en 1921 señalaba ya que los estados mixtos eran formas asociadas a mal pronóstico, que normalmente aparecían en las últimas fases de la enfermedad y que en ocasiones presentaban una evolución crónica.

Existen también datos de estudios transversales de que los episodios mixtos son difíciles de tratar. La evidencia existente sugiere que los pacientes con manía mixta tienden a tener un curso más grave y crónico de la enfermedad y un peor pronóstico que los pacientes con manía pura. La sintomatología de los episodios maníacos mixtos es especialmente compleja, aunque, en principio simplemente difiere de los episodios maníacos puros por la presencia de un síndrome depresivo asociado a la clínica maníaca, cuadro depresivo que incluye la suicidalidad.

Concretamente la suicidalidad es uno de los síntomas depresivos más claramente asociados a los cuadros mixtos. Se ha señalado que la suicidalidad pasada, presente y recurrente es más frecuente en pacientes mixtos que en puros y que aproximadamente la mitad de los pacientes disfóricos con tres o más síntomas depresivos presentan ideación suicida.

Es por todo lo anterior por lo que nos planteamos la presente línea de investigación ya que consideramos que debemos hacer especial esfuerzo en un adecuado diagnóstico y abordaje de los cuadros mixtos. Igualmente, conocer las variables que van a determinar un peor pronóstico de estos pacientes nos van a permitir diseñar líneas estratégicas de actuación particularmente dirigidas a reducir la morbilidad depresiva y el riesgo de suicidio.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis de trabajo

Nuestra hipótesis es que los pacientes con episodios mixtos tienen un pronóstico peor a largo plazo que los pacientes con manías puras.

3.2. Objetivo

3.2.1. General

Comparar los resultados a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I que tenían al menos un episodio mixto a nivel basal con los que experimentaron episodios maníacos puros en un área sanitaria de influencia de España (Vitoria).

3.2.2. Específicos

- Comparar las recurrencias: la suma de las manías, hipomanías, depresiones y episodios mixtos, medidas por el SCID-P, de los pacientes con trastorno bipolar tipo I y episodios mixtos y pacientes bipolares tipo I y manías puras.
- Comparar el número de episodios depresivos entre ambos grupos durante los 10 años de seguimiento.
- Determinar si existen diferencias en la presencia de síntomas psicóticos durante los episodios medidos mediante el SCID-P entre los pacientes con episodios mixtos y los episodios maníacos puros.
- Determinar si existen diferencias entre el consumo de alcohol y otras sustancias entre los pacientes con episodios mixtos y con episodios puros.

- Determinar si los pacientes con episodios mixtos tienen una edad de inicio más temprana que los pacientes con episodios maníacos puros.
- Determinar si la edad de inicio media en la diferencia de los resultados de pronóstico recurrencias y hospitalizaciones.
- Determinar si la edad de inicio es mediador de la diferencia de los resultados de episodios depresivos en la evolución entre los pacientes con episodios mixtos y episodios puros.
- Determinar si la edad de inicio es medidor en la diferencia en el consumo de alcohol y otras sustancias entre pacientes con episodios mixtos y episodios puros.
- Comparar los intentos de suicidio de los pacientes con episodios mixtos con un intento de suicidio previo con los pacientes con episodios mixtos sin intentos de suicidio previos.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Marco físico y geográfico

Álava (*Araba* en euskera; ambas formas son oficiales) es una provincia y territorio histórico de España, situada en la comunidad autónoma del País Vasco. Su capital es Vitoria-Gasteiz, que también es sede de las instituciones del gobierno autónomo.

Tiene una superficie de 3.037,50 km² siendo la más extensa de las tres provincias vascas. En 2014 contaba con una población de 321.932 habitantes (280.211 al inicio de este trabajo) ocupando el puesto 41 entre las provincias españolas y el último lugar entre las de la comunidad autónoma.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Tras la revisión y aprobación del protocolo del estudio y la autorización por el CEIC (Comité de Ética e Investigación) del Hospital Santiago Apóstol, todos los sujetos previstos firmaron el consentimiento informado para participar en un estudio clínico a largo plazo que conduzca a la publicación anónima y agregada de los hallazgos clínicos.

4.2.1. Criterios de inclusión:

- Los pacientes, diagnosticados de trastorno bipolar tipo I con el DSM-III-R (posteriormente actualizada para responder a los criterios DSM-IV), basándose en la Entrevista Clínica Estructurada versión del Paciente (SCID-P),
- Pacientes ambulatorios en 1994.

- Pacientes que tuvieran su residencia en Alava y que aceptaran el seguimiento a largo plazo.
- Firma del consentimiento informado.

Para su inclusión se contactó con cada uno de los Centros de Salud mental del área de Álava, y se incluyeron en cada uno de los centros los pacientes bipolares tipo I que aceptaron y firmaron el consentimiento informado.

Dadas las características geopolíticas y de organización sanitaria de la provincia, la muestra es representativa de la población total bipolar tipo I que cumple los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, y que recibe tratamiento en la zona desde 1994 hasta 1995.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Duración de la enfermedad bipolar o del tratamiento inferior a 2 años.
- Falta de un miembro de la familia para participar en las evaluaciones iniciales y de seguimiento.

4.3. Recopilación de datos

Las **variables sociodemográficas y clínicas** registradas en el reclutamiento (de referencia) incluyen sexo, edad, estado civil (matrimonio), nivel educativo, nivel socioeconómico, edad de inicio del trastorno bipolar, los síntomas psicóticos (congruentes e incongruentes [DSM III-R, SCID-P]), episodios maníacos, depresivos y mixtos (DSM III-R, SCID-P) y la historia de abuso de alcohol y de sustancias (DSM III-R, SCID-P).

La **edad de comienzo** de la enfermedad se valoró mediante el primer tratamiento con el psiquiatra contrastable por la revisión de las historias clínicas existentes en cada uno de los centros de la red, siguiendo la metodología de Egeland y colaboradores (100).

En la literatura hay varios criterios para definir la edad de comienzo del trastorno bipolar: edad de aparición del primer síntoma afectivo, edad de aparición del primer síntoma afectivo que produce una incapacidad secundaria, la edad cuando se cumplen los criterios diagnósticos de algún sistema de clasificación, edad del primer tratamiento o la primera hospitalización. En el trabajo de Egeland hallaron que el criterio con mayor fiabilidad es el del primer tratamiento (K 0.92) y primera hospitalización (K 0.97).

Los **antecedentes familiares**. Existe una separación dicotómica en cuanto al tipo de estudios familiares:

- El método de historia familiar: implica la obtención de toda la información genealógica sólo del probando. Este tipo de estudios han sido criticados porque otros miembros de la familia pueden ocultar sus enfermedades o sufrir formas que pasan desapercibidas a los demás.
- Estudiar al familiar afectado y a todos los individuos de primer grado disponible.

Se entrevistaron en todos los casos al menos a dos familiares que contribuyeron a verificar los datos recogidos y debido a la disposición de la red psiquiátrica de Álava se ha podido verificar los diagnósticos con la historia clínica del familiar en concreto. La valoración de la historia familiar se hizo mediante los criterio RDC-FH (101–103)

Las **evaluaciones de seguimiento** se llevaron a cabo por psiquiatras formados, al menos cada 8 semanas para revisar toda la información disponible sobre la morbilidad del trastorno bipolar (tipo, intensidad, duración) (criterios DSM III-R y DSM IV), el abuso de alcohol u otras sustancias (criterios DSM III-R y DSM IV), y determinaciones bimensuales en orina en los pacientes consumidores, hospitalizaciones (registro hospitalario), intentos de suicidio (atenciones en el único servicio de Urgencias de Alava centralizado en el hospital Santiago) y el uso y la dosificación de todos los agentes psicotrópicos (historia clínica).

Además de estas visitas cada dos meses, se llevaron a cabo reevaluaciones más prolongadas con los pacientes y los familiares observadores designados anteriormente a los 2 y 10 años de seguimiento (es decir, en 1996 y 2004). Estas evaluaciones incluyen exámenes detallados y completos de la morbilidad durante el intervalo, el uso de todos los servicios clínicos, tratamientos prescritos. El comportamiento suicida (es decir, un intento de suicidio) se definió como el suicidio o un acto autolesivo suficiente como para requerir una evaluación médica y llevado a cabo con probable intencionalidad suicida. La recurrencia se definió como la presencia de un episodio bipolar (maníaco, hipomaníaco, mixto o depresivo).

4.4. Análisis de datos

Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 22 y R 3.1.2. (104). Las características sociodemográficas se describieron mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y mediante medias y desviaciones

típicas para las variables continuas. Las comparaciones entre el grupo de episodios mixto y el grupo de manía pura se hicieron mediante análisis bivariado.

La prueba T de Student o el test U de Mann-Whitney se utilizó para las variables continuas en función de su normalidad. La prueba de Chi cuadrado χ^2 (o el test exacto de Fisher en el caso de $n \leq 5$) se utilizó para las variables categóricas. Para todos los análisis se definió la significación como $p < 0.05$ (two tailed-doble cola).

Los análisis estadísticos más complejos estuvieron dirigidos a evaluar la relación entre los episodios mixtos y peor pronóstico a largo plazo. Para llevar a cabo esta relación, se consideró como resultado principal del estudio la recurrencia, medida mediante el nº total de episodios. La gravedad de la recurrencia se midió como resultado secundario y fue evaluado por el número de hospitalizaciones y la presencia de intentos de suicidio.

Para identificar factores asociados al grupo mixto frente al grupo de manía pura, se realizaron modelos de regresión logística. Los datos se presentan como odds ratios (OR) e intervalos de confianza 95% (IC) con sus p valores. Además de los modelos no ajustados, se presentan también los resultados del ajuste por aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis basal previo. De esta forma, podemos evaluar la influencia de variables de confusión en las relaciones entre variables independientes y los episodios mixtos. Como variables independientes o explicativas se incluyeron:

- ✓ La recurrencia (nº episodios totales)
- ✓ Presencia de al menos un ingreso

- ✓ N° de ingresos totales
- ✓ Presencia de al menos un episodio depresivo
- ✓ N° de episodios depresivos totales
- ✓ Presencia de al menos un episodio depresivo que requirió hospitalización
- ✓ N° total de episodios depresivos que requirieron hospitalización
- ✓ Comportamiento suicida
- ✓ Consumo de alcohol y drogas.

Por último, se han realizado análisis de supervivencia para evaluar el comportamiento suicida en el grupo de pacientes con episodios mixtos. Mediante este método estadístico hemos comparado el tiempo hasta el primer intento de suicidio en pacientes con y sin antecedentes de intentos de suicidio antes de entrar en el estudio, expresándolo mediante prueba de cociente de probabilidad (Likelihood ratio test) con sus correspondientes grados de libertad (gl) y su p valor.

También evaluamos el riesgo de cada uno de los grupos (mixtos con y sin antecedentes de intento de suicidio) de cometer intentos de suicidio mediante el Hazard ratio y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (CI). Además de este análisis, se realizaron los mismos análisis en la muestra total y en el grupo de pacientes con manía pura que habían tenido intentos de suicidio.

5. RESULTADOS

5.1. Características sociodemográficas de los pacientes al inicio del estudio.

Un total de 169 pacientes fueron incluidos en el estudio desde febrero de 1994 hasta diciembre de 1996 diagnosticados de Trastorno Bipolar tipo I según criterios DSM-III-R y RDC.

La edad media fue de 46.29 años (DS 15.81 con un rango de 16-84). Del total de pacientes 71 (42%) fueron varones y 98 (58%) mujeres.

El estado civil más representativo fue "casado" con 89 personas (52.66%), 66 eran solteros (39.05%), 3 viudos (1.78%) y 11 separados.

Consideramos la formación académica como un ajuste premórbido, siendo la media de años de estudios 9.6 (DS 3.9; rango 0-20). El nivel socioeconómico de los pacientes presentó la siguiente descripción: 22 (13%) nivel bajo; 39 (23.1%) medio bajo; 106 (62.7%) medio y 2 (1.2%) nivel medio alto.

De todo el conjunto de la muestra, 130 (76.92%) tenían antecedentes familiares psiquiátricos de cualquier patología en la primera y segunda generación y 39 (23.08%) no presentaban ningún antecedentes familiar.

Recogimos antecedentes de trastornos afectivos en la primera y segunda generación en 89 (52.66%) de los pacientes.

La edad de inicio media fue de 28.963 años (DS 13.547, rango 13-65). El 39.05% de los pacientes tienen un inicio de enfermedad entre los 20 y 29 años. El debut más allá de los 60 años suponía un porcentaje de 4.73%.

El tiempo de evolución de la enfermedad presentó una media de 17.34 años con una DS de 12.45.

El número de ingresos totales oscila entre 0 y 31 con una media de 4.7 y una DS de 4.71.

El número de ingresos en el último año oscila entre 0 y 5 con una media de 0.78 y una DS de 0.94.

La edad media del primer ingreso fue de 32.93 años con una DS de 14.36.

De los 169 pacientes, 30 (17.75%) no presentaban sintomatología psicótica en ningún momento de los dos años de seguimiento y el resto, 139 (82.25%) sí la presentaron. De éstos, 66 (47.48%) presentaron síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo y 73 (52.52%) incongruentes.

Del total de la muestra, 56 pacientes (33.14%) habían atentado alguna vez contra su vida a lo largo de la enfermedad. El resto, 113 (66.86%), no habían realizado ninguna tentativa previa.

Respecto al patrón de consumo de tóxicos, analizamos dos sustancias, el alcohol y “otras drogas” y determinamos tres patrones: uso, abuso y dependencia según criterios DSM.

Centrándonos en el alcohol, 96 pacientes (56.8%) no presentaban consumo; 38 (22.5%) “uso”; 27 (16%) “abuso” y 8 (4.7%) “dependencia”.

Respecto a “otras drogas”, 151 pacientes (89.3%) no presentaban consumidores; 5 (3%) “uso” y 13 (7,7%) “abuso”.

Los resultados de las características sociodemográficas de los pacientes (n= 169) al inicio del estudio están recogidos en la Tabla 9.

Tabla 9. Características sociodemográficas de base (n de 169 pacientes)

Variable	Categoría	n (%)
Sexo	Mujer	98 (58,0%)
	Hombre	71 (42,0%)
Intentos de suicidio	No	113 (66,9%)
	Si	56 (33,1%)
Estado Civil	Solteros	66 (39,1%)
	Casados	89 (52,7%)
	Separados	3 (1,8%)
	Viudos	7 (4,1%)
	Otros	4 (2,4%)
Nivel Socio-económicos	Bajo	22 (13,0%)
	Medio-bajo	39 (23,1%)
	Medio	106 (62,7%)
	Medio-alto	2 (1,2%)
	Alto	-
Nivel de estudios	Primarios	102 (60,4%)
	Secundarios	35 (20,7%)
	Universitarios	23 (13,6%)
	Analfabetos	7 (4,1%)
	Semianalfabetos	2 (1,2%)
Consumo de alcohol	No	96 (56,8%)
	Uso	38 (22,5%)
	Abuso	27 (16,0%)
	Dependencia	8 (4,7%)
Consumo de drogas	No	151 (89,3%)
	Uso	5 (3,0%)
	Abuso	13 (7,7%)
	Dependencia	-

Variable	Media	Desviación típica
Edad	46,30	15,82
Edad comienzo enfermedad	28,95	13,55
Edad primer ingreso	32,93	14,36
Número de ingresos	4,70	4,72

5.2. Características sociodemográficas de los pacientes que participaron en el seguimiento durante 10 años.

De los 169 pacientes incluidos en el estudio realizado en 1994-1996, 120 (71%) fueron seguidos a lo largo de 10 años. De los restantes 49 pacientes, cuatro fallecieron durante el período de seguimiento, debido a suicidio (n = 3) y problemas médicos (n = 1), 16 vivían fuera de Vitoria-Gasteiz y no pudieron ser entrevistados, 11 no fueron encontrados, y 18 se negaron a terminar las visitas. Todos los datos sociodemográficos de los pacientes que tuvieron seguimiento a 10 años, se recogen en la Tabla 10.

De los 120 pacientes que fueron seguidos prospectivamente durante 10 años, 44 (37%) tuvieron episodios mixtos y 76 (63%) tuvieron episodios de manía pura. No hubo diferencias en las características sociodemográficas entre los pacientes con episodio mixto y el grupo de manía pura (Tabla 11). En los dos grupos de manía mixta y pura hay más mujeres (56,8% y 61,4%) que hombres, y los pacientes estaban casados con más frecuencia (52,3% y 52,9%). La mayoría de los pacientes en ambos grupos había recibido una educación primaria (79,5% y el 80%) y eran de nivel socioeconómico medio (54,5% y el 70%).

Tabla 10. Características sociodemográficas de base de los pacientes que participaron en el seguimiento de 10 años (n=120)

Variable	Categoría	n (%)
Sexo	Mujer	72 (60,0%)
	Hombre	48 (40,0%)
Intentos de suicidio	No	68 (80,8%)
	Si	15 (19,2%)
Estado Civil	Solteros	44 (36,7%)
	Casados	65 (54,2%)
	Separados	2 (1,7%)
	Viudos	6 (5,0%)
	Otros	3 (2,5%)
Nivel Socio-económicos	Bajo	16 (13,3%)
	Medio-bajo	28 (23,3%)
	Medio	74 (61,7%)
	Medio-alto	2 (1,7%)
	Alto	-
Nivel de estudios	Primarios	73 (60,8%)
	Secundarios	24 (20,0%)
	Universitarios	17 (14,2%)
	Analfabetos	5 (4,2%)
	Semianalfabetos	1 (0,8%)
Consumo de alcohol	No	73 (60,8%)
	Uso	26 (21,7%)
	Abuso	17 (14,2%)
	Dependencia	4 (3,3%)
Consumo de drogas	No	109 (90,8%)
	Uso	4 (3,3%)
	Abuso	7 (5,8%)
	Dependencia	-

*Nota: hay 42 datos perdidos en la variable intentos de suicidio

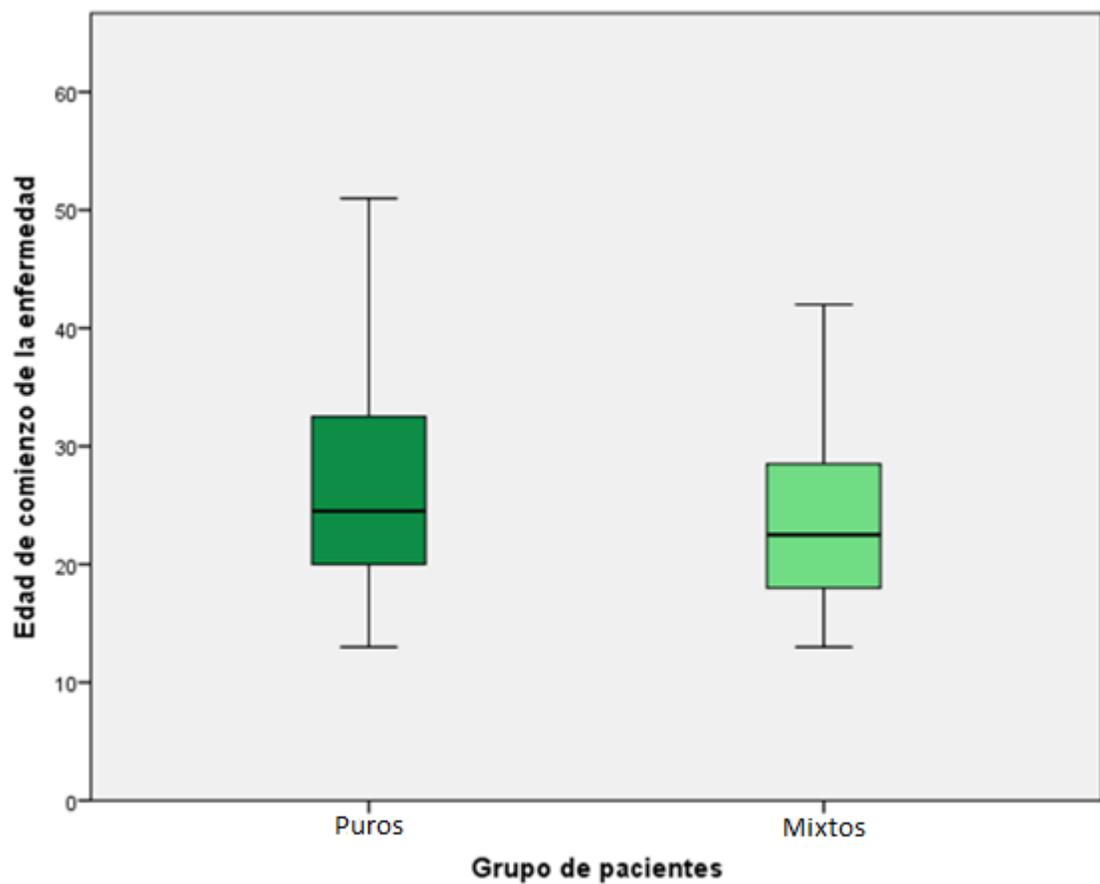
Variable	Media	Desviación típica
Edad	46,22	15,90
Edad comienzo enfermedad	28,91	13,24
Edad primer ingreso	32,90	14,33
Número de ingresos	4,75	4,32

Tabla 11. Características sociodemográficas de base de los pacientes con episodios mixtos frente aquellos con episodios de manía pura.

Características	Pacientes con episodios mixtos (n=44)		Pacientes con manía pura (n=76)		Estadísticos
	N	%	N	%	
Género					
Masculino	19	43.2	27	38.6	$\chi^2 = 0.625$, p=0.239
Femenino	25	56.8	43	61.4	
Estado civil					
Soltero	18	40.9	25	35.7	Fisher's exact test, p=0.718
Casado	23	52.3	37	52.9	
Otros	3	6.8	8	11.4	
Educación					
Primaria	35	79.5	56	80.0	Fisher's exact test, p=0.866
Universitario	6	13.6	11	15.7	
Ninguno	3	6.8	3	4.3	
Socioeconómico					
Bajo	20	45.4	21	30.0	$\chi^2 = 2.17$, p=0.141
Alto	24	54.5	49	70.0	
	Media	SD	Media	SD	Estadísticos
Edad, años	42.16	14.41	47.09	15.98	U=1268.5, p=0.114
Edad de inicio, años	25.27	10.10	30.80	13.93	U=1156.5, p=0.025

Los pacientes con episodios mixtos tenían una edad media significativamente menor en el inicio del trastorno bipolar en comparación con el grupo de manía pura: 25,3 años (DE 10,1) vs 30,8 años (DE 13,9), $p = 0,025$, tal y como se puede contemplar en la Figura 4.

Figura 4. Gráfico comparativo de edad de inicio de mixtos y puros.



5.3. Características clínicas de los pacientes a nivel basal: comparación entre pacientes mixtos y puros.

Los síntomas psicóticos previos no congruentes con el estado de ánimo fueron más frecuentes en el grupo de episodio mixto (43%) en comparación con el grupo de manía pura (30%) ($\chi^2 = 6,77$, $p = 0,034$). Sin embargo, la diferencia entre los grupos desaparecieron después de controlar por la edad de inicio (OR = 3,30; IC 95%, 0.84-12.98; $p = 0,088$).

Los pacientes con episodios mixtos también tuvieron más hospitalizaciones en el año anterior: media de 1,05 (DE 0,16) vs 0,67 (DE 0,11) en el grupo de manía pura (U = 1211,5, $p = 0,039$). Esta diferencia no se mantuvo después de controlar por edad al inicio, (OR = 1,48; IC 95%, 0.98-2.23; $p = 0,061$).

Al inicio del estudio, más pacientes del grupo de episodio mixto refirió historia previa de abuso de alcohol y drogas que los pacientes con manía pura, aunque las diferencias entre grupos no fueron significativas: el alcohol, 23% vs 16% ($\chi^2 = 0,88$, $p = 0,35$), las drogas, el 16% frente a 6% (prueba exacta de Fisher, $p = 0,10$).

5.4. Tratamiento farmacológico en pacientes con manía mixta y pura.

Todos los pacientes recibieron estabilizadores del ánimo durante el seguimiento. El tratamiento más comúnmente recetados fue sales de litio (65%), seguido por el valproato (26%) y la carbamazepina (9%). No hubo diferencias en los porcentajes de pacientes con prescripción de los estabilizadores del ánimo entre los episodios mixtos y los grupos de la manía pura.

5.5. Resultados de la evolución de los pacientes mixtos y puros a lo largo de 10 años.

La Tabla 12 resume los resultados sobre el seguimiento de 10 años para los grupos de pacientes con episodio mixto y manía pura no ajustados y ajustados por edad de inicio.

5.5.1. Hospitalización

El grupo de pacientes con episodios mixtos presentaron un mayor riesgo de precisar una hospitalización frente al grupo de manía pura: 84.1% frente 63.6% respectivamente con una OR = 3.02; IC 95%,1.17-7.82; $p=0.023$).

5.5.2. Número de hospitalizaciones por paciente

El número de hospitalizaciones por paciente fue superior en el grupo de episodios mixtos frente al de manía pura: 5.43+/-4.25 frente 1.59+/-1.86 con una OR = 1.39; IC 95%, 1.16-1.66; $p<0.001$.

5.5.3. Número de total de episodios por paciente

Los pacientes con episodios mixtos presentaron un mayor número de episodios durante el seguimiento: 10+/-5.75 frente a 5.16+/-3.65 (OR = 1.23; IC 95%, 1.11-1.36; $p<0.001$).

5.5.4. Episodios depresivos

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes que presentaron un episodio depresivo en ambos

grupos (79.6% en pacientes con episodios mixtos frente 70% en el grupo de manía pura con una OR = 1.67; IC 95%, 0.68-4.07; p=0.262).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas con el número total de episodios depresivos por paciente (3.66+/-3.62 en pacientes con episodios mixtos frente 2.74+/-2.93 en el grupo de manía pura con una OR = 1.09; IC 95%, 0.97-1.22; p=0.150).

Igualmente no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes de ambos grupos que presentaron al menos un episodio depresivo que requiriese hospitalización: 43.2% en pacientes con episodios mixtos frente 29.9% en el grupo de manía pura con OR = 1.79; IC 95%, 0.81-3.95; p=0.152.

No hubo tampoco diferencias significativas al comparar el número de episodios depresivos graves que requiriesen hospitalización entre ambos grupos (1.41+/-2.74 en pacientes con manía mixta frente 0.76+/-1.25 con OR = 1.17; IC 95%, 0.96-1.41; p=0.121).

5.5.5. Conducta suicida

El porcentaje de pacientes que presentaron durante el seguimiento de 10 años conductas suicidas fue mayor en el grupo de pacientes de episodios mixtos (29.5%) frente al de manía pura (13%) con OR 2.84; IC 95%, 1.1-7.38; p=0.032.

5.6. Resultados de evolución durante 10 años ajustando los resultados en función de la edad de inicio de la enfermedad: análisis de regresión logística

El análisis de regresión logística mostró que la media (\pm DE) del número total de episodios (recurrencia) fue superior en el grupo de episodio mixto en comparación con el grupo de manía pura: 10,00 (\pm 5,75) vs 5,16 (\pm 3,65) episodios por paciente (OR ajustada = 1,21; IC 95%, 1.10-1.31; $p < 0,001$).

Además, más pacientes con episodios mixtos tenían al menos una hospitalización durante el seguimiento: 84,1% vs 63,6% en el grupo de manía pura (OR ajustada = 2,86; CI 95%, 1.09-7.52; $p = 0,033$).

La media (\pm DE) del número de hospitalizaciones por paciente también fue mayor en el grupo de episodio mixto: 5.43 (\pm 4,25) vs 1,59 (\pm 1,86) en el grupo de manía pura (OR ajustada = 1,36, IC 95%, 1.14-1.63; $p < 0,001$).

No hubo diferencias significativas entre los sexos para el total de episodios mixtos y el número total de hospitalizaciones debido a episodios mixtos en el seguimiento de 10 años, aunque las mujeres representan un mayor (aunque no significativo) porcentaje de todos los episodios mixtos: 59,7% de episodios mixtos y 60,7% de las hospitalizaciones debidas a episodios mixtos.

La tabla 12 muestra que no hubo diferencias significativas en cualquiera de los resultados en relación con episodios de depresión entre los episodios mixtos y grupos de manía pura (es decir, al menos un episodio depresivo, el número de episodios depresivos por paciente, por lo menos un episodio de depresión que requieren hospitalización, y número de episodios de depresión grave que requiere hospitalización por paciente), una vez ajustado por edad de inicio.

Hubo una diferencia significativa en el consumo de alcohol entre el grupo mixto (25%) y el grupo manía pura (10%) en el análisis bivariado ($\chi^2 = 4,57$, $p = 0,033$). Sin embargo, la diferencia desapareció luego de ajustar por la edad de inicio en el modelo de regresión logística (OR = 2,64; IC 95%,0.92-7.59; $p = 0,071$). No hubo diferencias significativas en el uso indebido de drogas entre los grupos, ya sea en el análisis bivariado (prueba exacta de Fisher, $p = 0,630$) o después de ajustar por edad de inicio (OR = 0,75; IC 95%, 0.16-3.40; $p = 0,706$).

El comportamiento suicida fue superior en el grupo de pacientes con episodios mixtos (29,5% pacientes/10 años) en comparación con el grupo de pacientes maníacos puros (13% pacientes/10 años) en el análisis bivariado ($\chi^2 = 4,83$ $p = 0,028$). Sin embargo, la diferencia entre los grupos dejó de ser significativa después de ajustar por la edad de inicio (OR = 2,38; IC 95%,0.89-6.34; $p = 0,084$). Del mismo modo, el número de intentos de suicidio en los 10 años de seguimiento fue mayor en el grupo de episodio mixto (59 intentos de suicidio/100 pacientes) que en el grupo manía pura (23 intentos de suicidio/100 pacientes) en el análisis bivariado ($U = 1266$, $p = 0,032$), pero esta diferencia desapareció luego de ajustar por la edad de inicio (OR = 1,35; IC 95%, 0.87-2.07; $p = 0.177$).

En las figuras 5, 6 y 7 se contemplan las variables que continúan siendo significativas al controlar la edad de inicio., mientras que en las figuras 8 y 9, aquellas que dejan de ser significativas al controlar la edad de inicio.

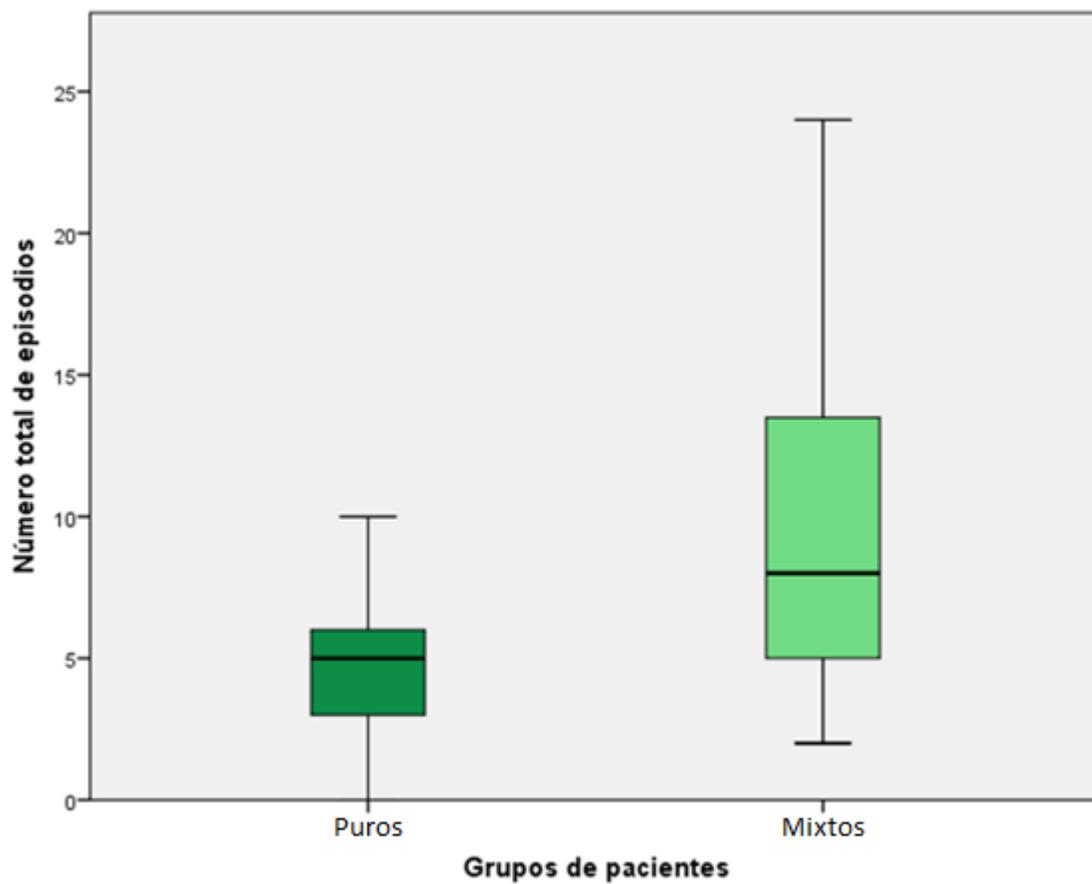
Tabla 12. Resultados ajustados y no ajustados según edad de inicio en pacientes con episodios mixtos frente a aquellos con episodios de manía pura tras 10 años de seguimiento.

Resultado	Pacientes con ep. mixtos N=44	Pacientes con manía pura N=76	Modelo no ajustado			Modelo ajustado		
			Odds Ratio	95% CI	p-value	Odds Ratio	95%CI	p-value
Al menos una hospitalización, % de pacientes	84.1 (37)	63.6 (42)	3.02	1.17, 7.82	0.023	2.86	1.09, 7.52	0.033
Número de hospitalizaciones por paciente	5.43 ± 4.25	1.59 ± 1.86	1.39	1.16, 1.66	<0.001	1.36	1.14, 1.63	<0.001
Número total de episodios por paciente	10 ± 5.75	5.16 ± 3.65	1.23	1.11, 1.36	<0.001	1.21	1.10, 1.31	<0.001
Al menos un episodio depresivo, % pacientes	79.6 (35)	70.0 (49)	1.67	0.68, 4.07	0.262	1.78	0.71, 4.45	0.217
Número de episodios depresivos por paciente	3.66 ± 3.62	2.74 ± 2.93	1.09	0.97, 1.22	0.150	1.08	0.96, 1.22	0.197
Al menos un episodio depresivo que requirió hospitalización, % pacientes	43.2 (19)	29.9 (20)	1.79	0.81, 3.95	0.152	1.88	0.83, 6.34	0.130
Número de episodio depresivo severo que requirió hospitalización por paciente	1.41 ± 2.74	0.76 ± 1.25	1.17	0.96, 1.41	0.121	1.17	0.95, 1.43	0.134
Conducta suicida, % pacientes	29.5 (13)	13.0 (9)	2.84	1.1, 7.38	0.032	2.38	0.89, 6.34	0.084

Análisis de regresión logística: una odds ratio >1 indica un riesgo mayor para el grupo de episodios mixtos

VARIABLES SIGNIFICATIVAS QUE LO CONTINÚAN SIENDO AL CONTROLAR LA EDAD DE INICIO

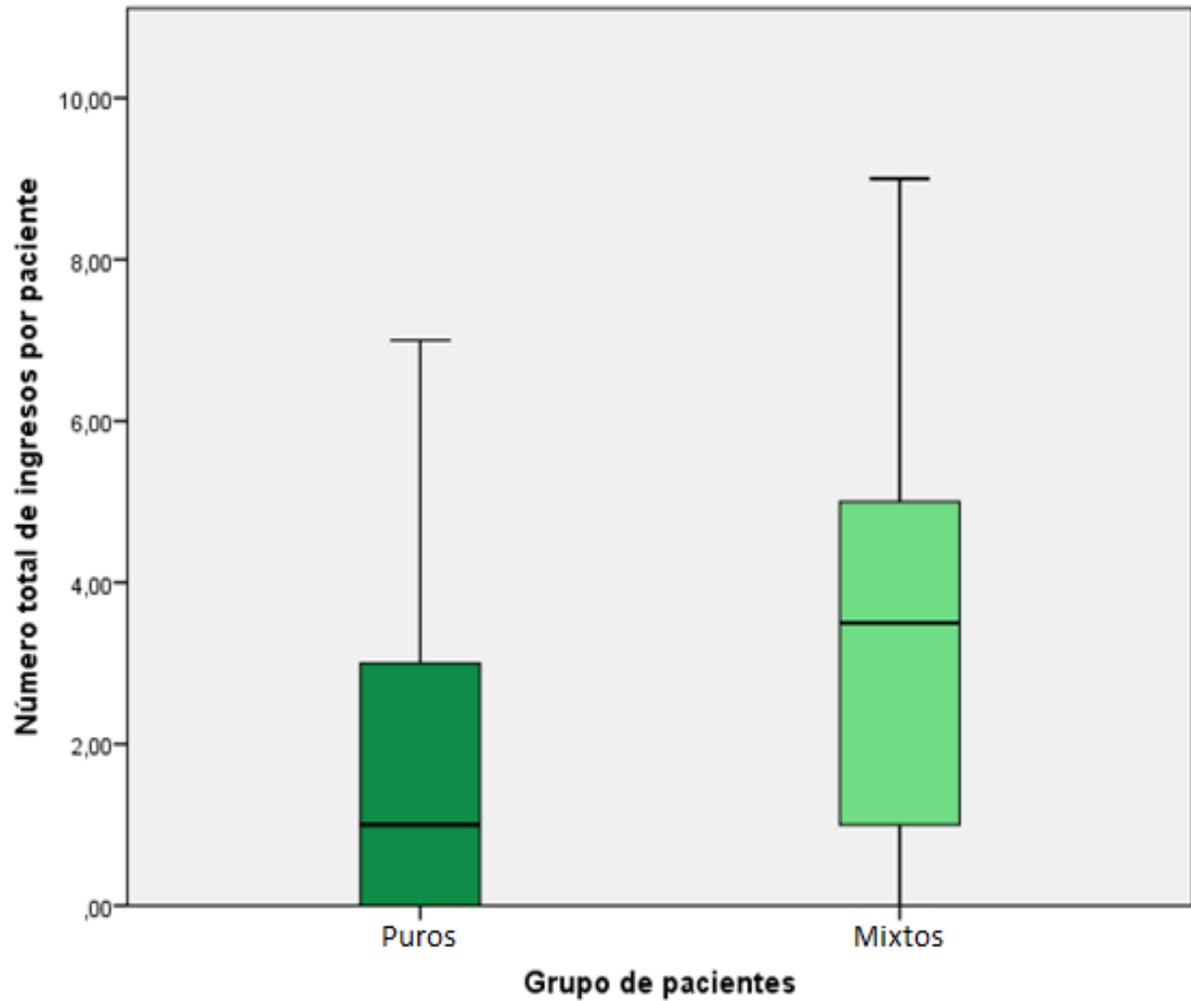
Figura 5. Número total de episodios por paciente: comparación de mixtos y puros.



$p < 0.001$

VARIABLES SIGNIFICATIVAS QUE LO CONTINÚAN SIENDO AL CONTROLAR LA EDAD DE INICIO

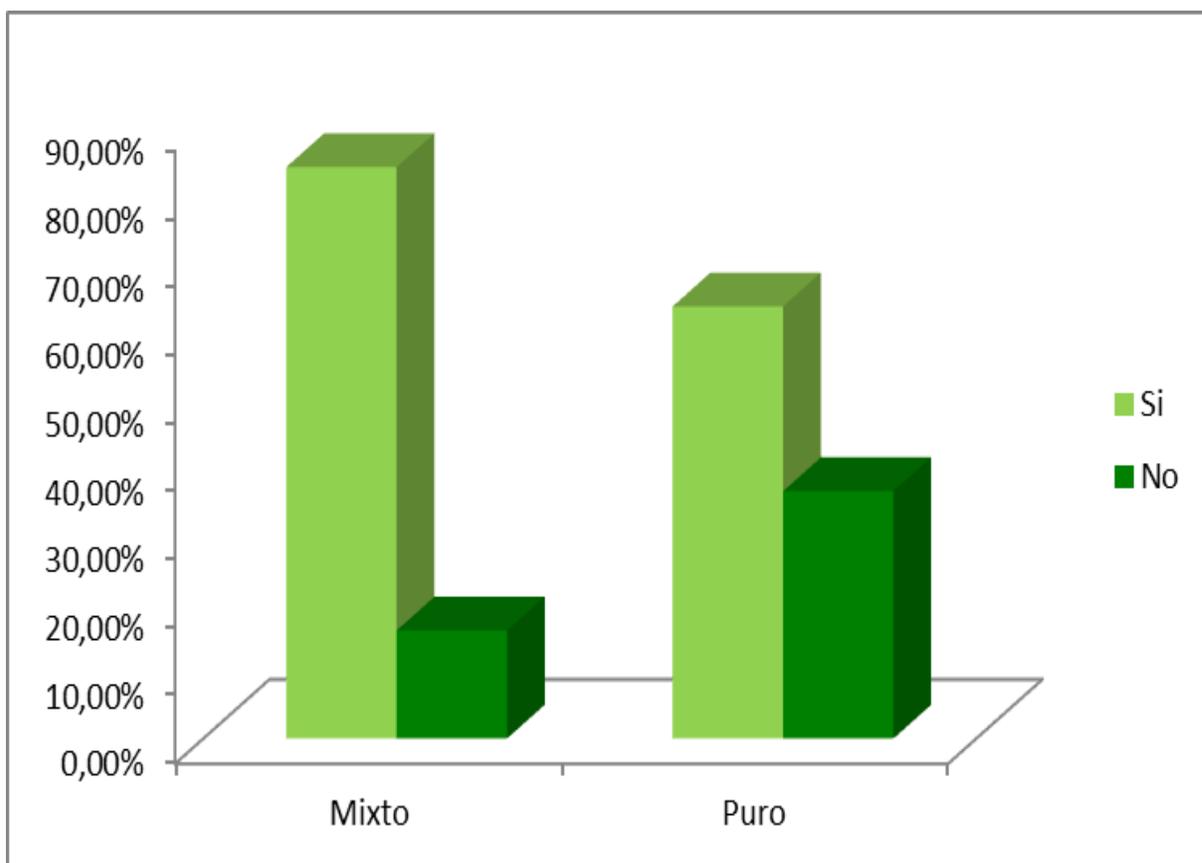
Figura 6. Número total de ingresos por paciente: comparación de mixtos y puros



$p < 0.001$

VARIABLES SIGNIFICATIVAS QUE LO CONTINÚAN SIENDO AL CONTROLAR LA EDAD DE INICIO

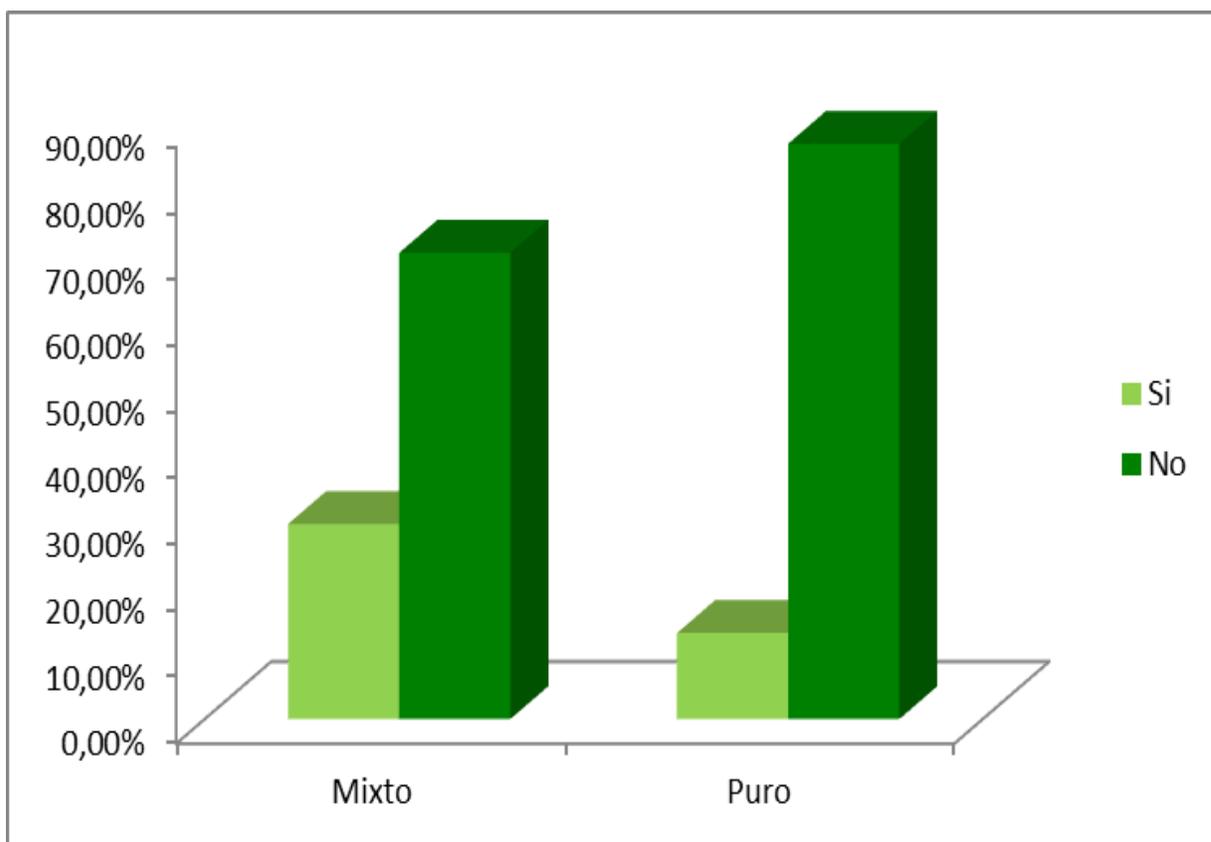
Figura 7. Porcentaje de pacientes con al menos una hospitalización: comparación de mixtos y puros.



p=0.033

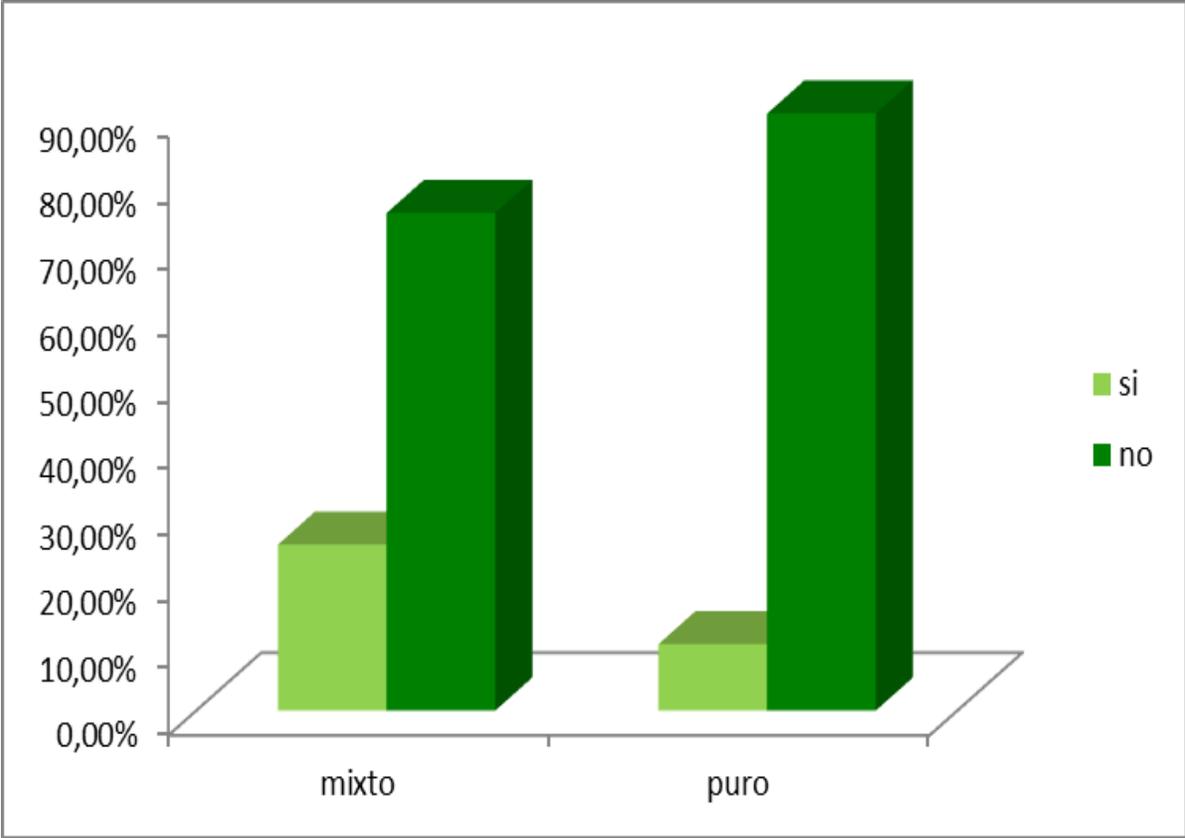
VARIABLES QUE DEJAN DE SER SIGNIFICATIVAS CUANDO SE CONTROLA POR LA EDAD DE INICIO

Figura 8. Porcentaje de pacientes con suicidios



VARIABLES QUE DEJAN DE SER SIGNIFICATIVAS CUANDO SE CONTROLA POR LA EDAD DE INICIO

Figura 9. Porcentaje de pacientes con consumo de alcohol

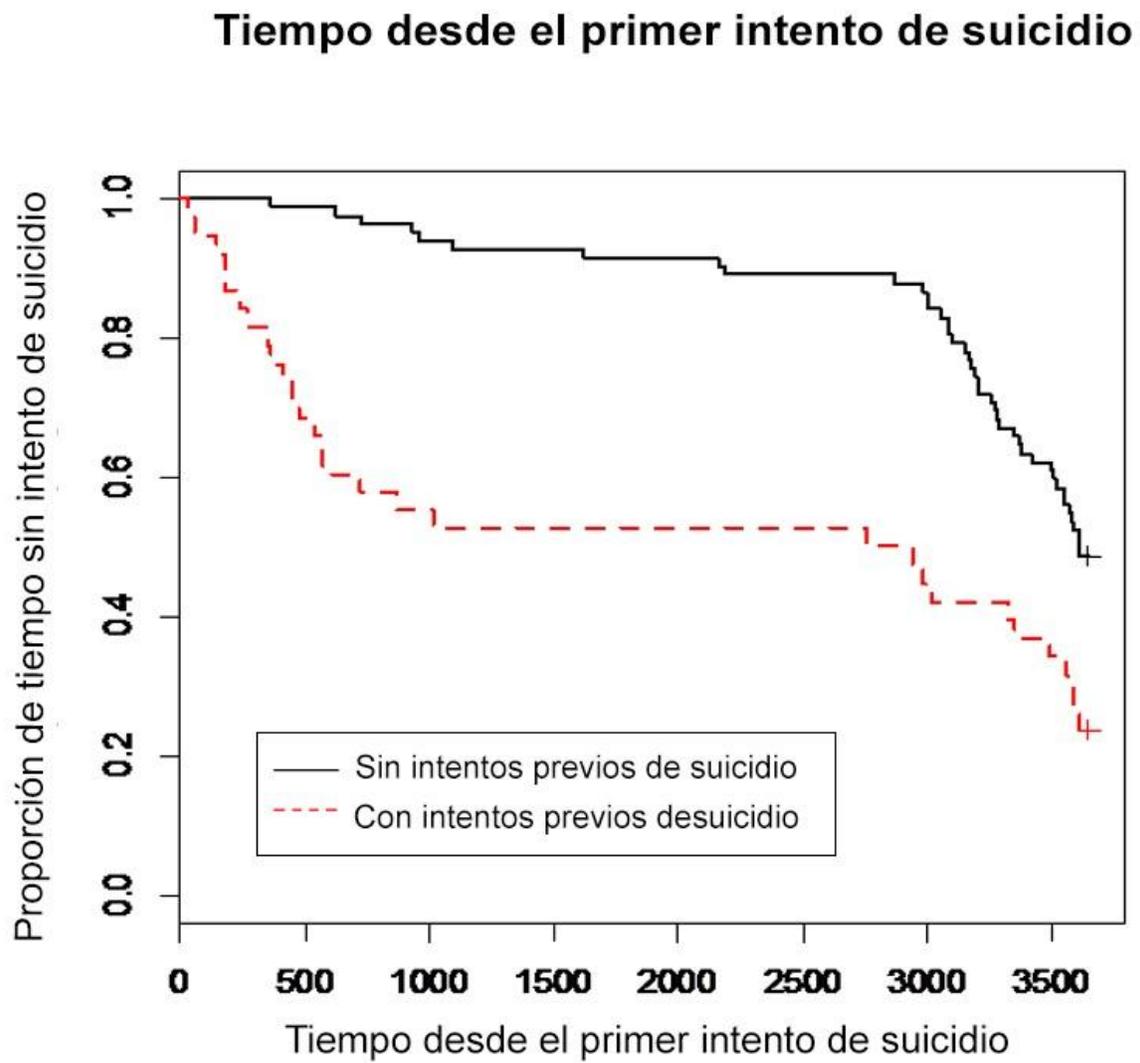


5.7. Comparación entre pacientes con y sin intento de suicidio previo.

5.7.1. En el total de la muestra

De los 120 pacientes incluidos en la muestra, 38 de ellos tenían historia de tentativas suicidas previas (31.7%). Estos pacientes presenta 2.5 veces más de probabilidad de cometer intentos que los que no presentaban historia previa (harzard ratio = 2.43, $p < 0.001$) Además, el tiempo que tardan hasta cometer el primer intento es significativamente menor (prueba de cociente de probabilidad= 12.34; $gl=1$, $p=0.0004437$) tal y como se muestra en la figura 10.

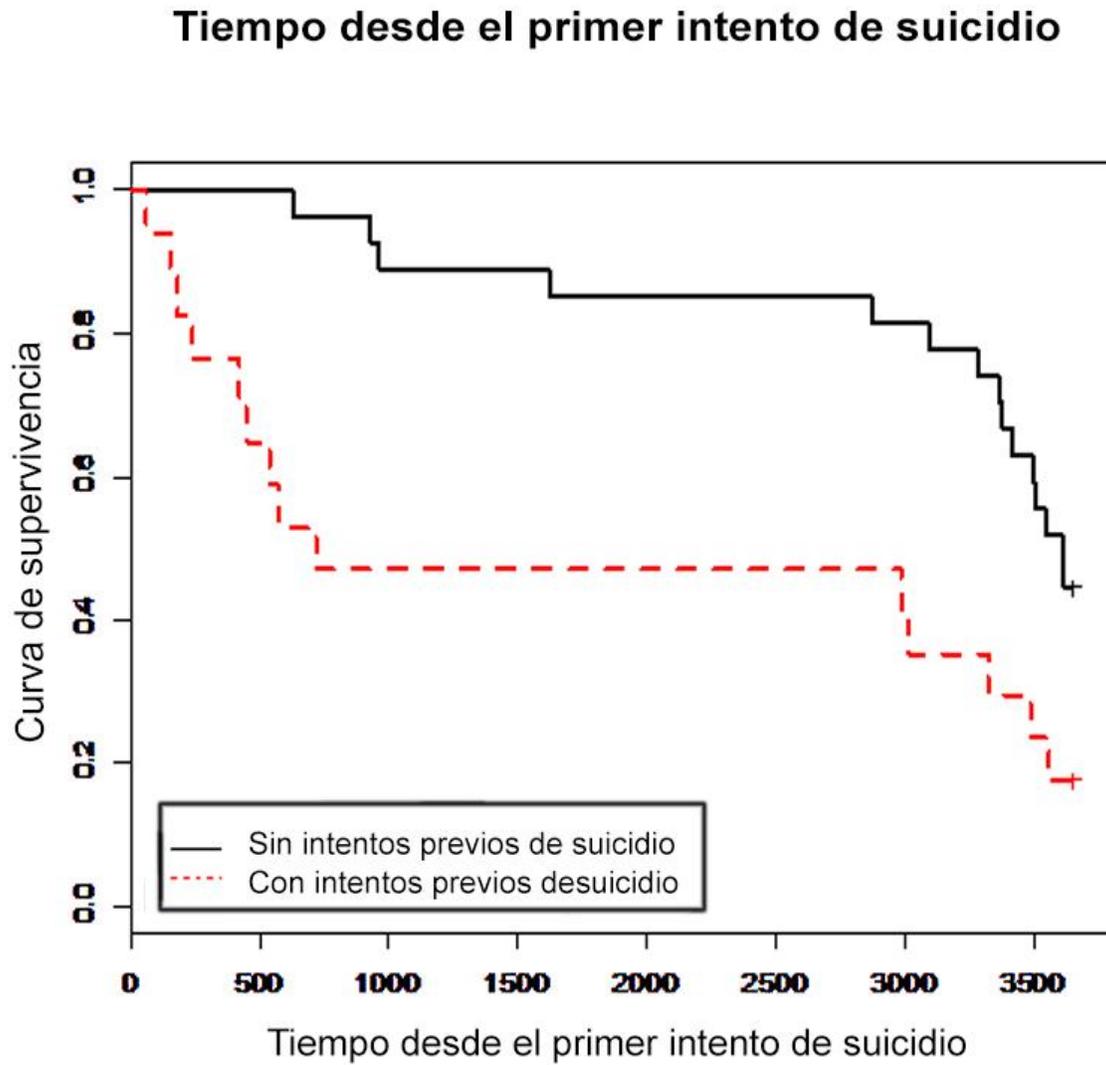
Figura 10: Tiempo hasta primera tentativa suicida del total de la muestra (n=120)



5.7.2. En el grupo de manía mixta

De los 44 pacientes con episodios mixtos, 17 (39%) había intentado suicidarse antes de entrar en el estudio. La figura 5 muestra que los pacientes bipolares mixtos con intentos de suicidio previos al inicio del estudio tenían menos tiempo hasta el primer intento de suicidio durante el seguimiento en comparación con pacientes bipolares mixtos sin antecedentes de intentos de suicidio (prueba de cociente de probabilidad = 6,07; $gl = 1$, $p = 0,014$). Los pacientes con episodios mixtos y un historial de intentos de suicidio previos tenían más del doble el riesgo de intento de suicidio durante los 10 años de seguimiento que los pacientes sin tales antecedentes (OR = 2,26; IC 95%, 1,21- 4,21)) tal y como se muestra en el figura 11.

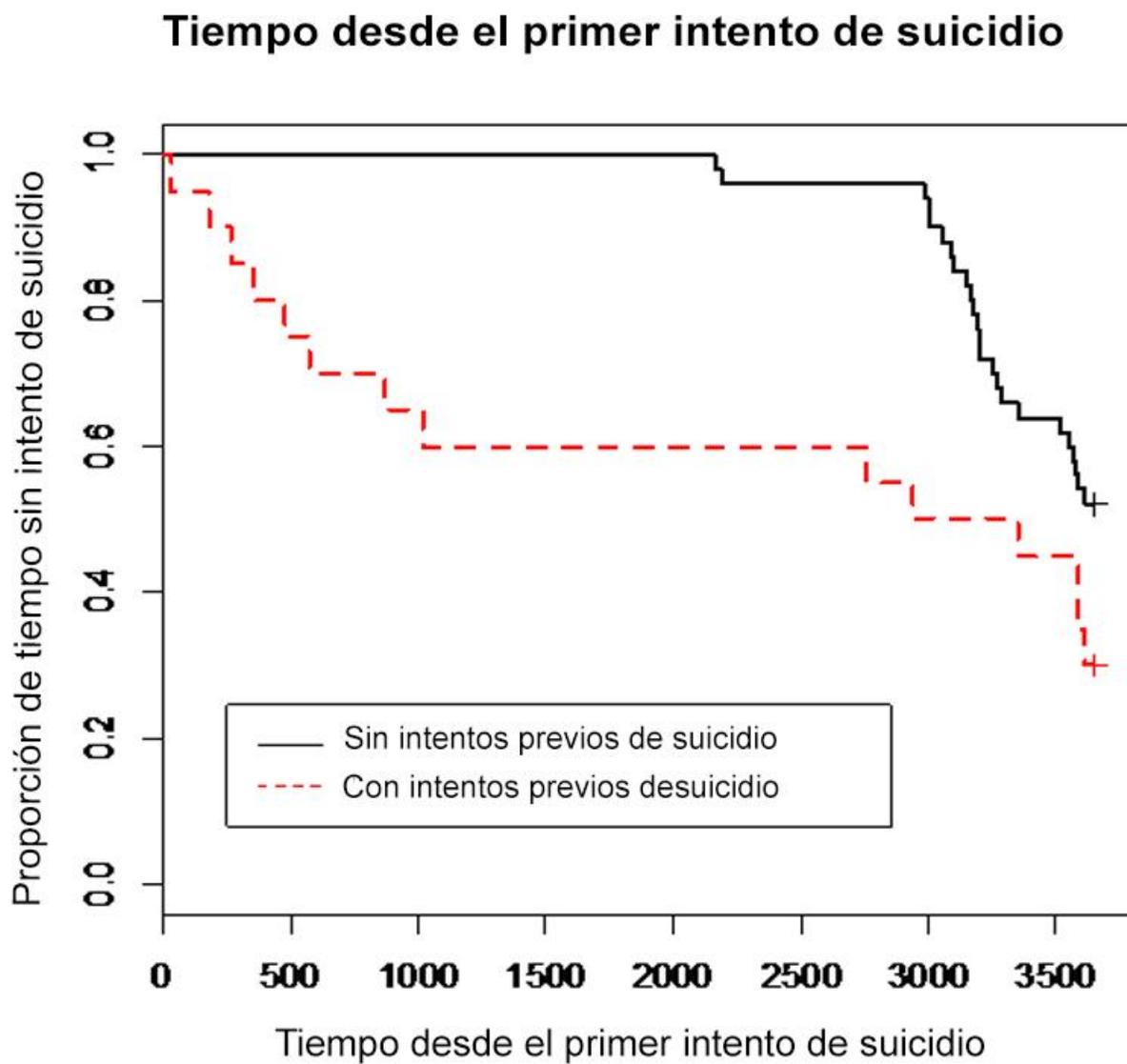
Figura 11. Tiempo hasta la primera tentativa suicida en pacientes con episodios mixtos con y sin historia de intentos previos.



5.7.3. Grupo de pacientes con manía pura

Entre los pacientes que presentaron episodios de manía pura, 21 de ellos tenían intentos autolíticos previos (27,6%). Estos pacientes tienen el doble de riesgo de nuevos intentos si los comparamos con los que carecen de historia previa (hazard ratio 2.12, $p=0.026$) y además presentan un tiempo significativamente menor hasta la primera tentativa (prueba de cociente de probabilidad = 4.56; $gl= 1$, $p=0.03272$), tal y como se muestra en la **figura 12**

Figura 12. Tiempo hasta la primera tentativa suicida en pacientes con episodios manía pura con y sin historia de intentos previos



6. DISCUSIÓN

Los resultados más relevantes de esta investigación son que los pacientes con episodios mixtos tienen peor evolución que los que sólo tienen manías puras. Estos resultados evolutivos se mantienen una vez controlada la edad de comienzo del trastorno en cuanto a recaídas y hospitalizaciones.

Sin embargo la mayor frecuencia de consumo de alcohol, episodios depresivos e intentos de suicidio de los pacientes con síntomas mixtos a lo largo del seguimiento están mediados por la edad de comienzo del trastorno, que es menor en los pacientes con síntomas mixtos.

Hay pocos datos en la literatura sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes bipolares mixtos. La mayoría de los estudios han sido evaluaciones retrospectivas o datos obtenidos de los ensayos clínicos a corto y medio plazo (2). En el estudio longitudinal prospectivo, naturalístico de Vitoria, hemos demostrado que los pacientes con episodios mixtos tuvieron más episodios y más hospitalizaciones durante los 10 años de seguimiento en comparación con los pacientes del grupo de manía pura, lo que indica que los pacientes con episodios mixtos tienen un peor pronóstico a largo plazo. Este es el segundo estudio a largo plazo con seguimiento prospectivo de datos y los resultados están en línea con el primer estudio, que demostró que un episodio mixto al inicio del estudio se asoció con una mayor cronicidad a largo plazo durante el seguimiento durante 13 años(105). Los resultados son también coherentes con nuestros datos de referencia, y con los resultados de otros estudios retrospectivos(16), o estudios prospectivos a corto plazo (40,106) . Sin embargo, algunos estudios no han encontrado diferencias en los resultados entre pacientes hospitalizados por un episodio mixto o maníaco durante 12 meses de seguimiento(107).

Los pacientes con episodio mixto representan más de un tercio de la población bipolar I en Álava. El porcentaje de pacientes con episodio mixto es similar a la referida en otros estudios utilizando el DSM-III-R: 21% en el estudio de Cassidy y Carroll(12), y 45% en los estudios de Dell'Osso y cols.(13,17). Asimismo, en una muestra representativa nacional francesa de manía, el 30% de los pacientes padecían manía mixta se definida por la presencia de al menos dos síntomas de depresión (3). El estudio EMBLEM, un estudio epidemiológico en varios países europeos, entre ellos España, encontró un 24% episodios mixtos entre los pacientes con manía aguda(108):

La edad de comienzo difirió significativamente entre los grupos de episodios mixto y de manía pura, presentando los pacientes con un episodio mixto una edad media de inicio menor. Esto está de acuerdo con Cassidy y Carroll (12) que usó la edad de la primera hospitalización psiquiátrica como la edad de inicio, a pesar de la discrepancia con la visión clásica de que los episodios mixtos se encuentran asociados con una edad de inicio y una primera hospitalización más tardías(2). La edad de inicio puede ser un factor pronóstico importante en el trastorno bipolar, ya que la edad temprana de inicio se asocia con un curso de la enfermedad más grave y una mayor comorbilidad (108), y con síntomas mixtos(109). Además, la edad de inicio del trastorno bipolar debe ser considerado un mediador parcial de algunas de las diferencias pronósticas y evolutivas del trastorno bipolar.

La edad de aparición se ha relacionado con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo y con suicidio en pacientes con trastorno bipolar(52,53,106). Se ha definido como un marcador genético (2) y como la

variable más importante en relación a un mal diagnóstico en el trastorno bipolar (98): La edad de inicio del trastorno bipolar ha sido ampliamente estudiada debido a su posibilidad de clasificar subtipos genéticos determinados (41–43), a la asociación con varios biomarcadores (44) y con mayor déficit cognitivo y de adelgazamiento de corteza cerebral (45), como predictor del consumo de sustancias (46–48), de incumplimiento terapéutico por falta de adherencia (49–51), a más síntomas psicóticos incongruentes (52,53), a trastornos mixtos (54) , y a peor pronóstico (54–56).

La edad de comienzo temprana, especialmente los que se agrupan en torno a los 18 y 25 años, frente a los que se agrupan en torno a los 40 años, según estudios de “mezclas” (admixture o mixture) (44,57–60) clasifica a los pacientes en bipolares con riesgo genético y sin él. La edad de inicio podría estar influida también por algunos factores ambientales presentes desde el nacimiento como la variabilidad de incidencia de radiación solar (61), el nacimiento en determinadas épocas de la historia (61,62) y la historia de trauma infantil.

Recientemente, la edad de inicio también se ha propuesto como un marcador de definición de los trastornos afectivos (110) y como un potencial determinante del curso para el DSM-V (111), aunque esta propuesta finalmente no ha prosperado. Aunque esto haya sido así, es decir, que esta variable no es tenida en cuenta dentro de las clasificaciones internacionales para realizar subtipos diagnósticos, si tiene importante relevancia clínica. Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio es que la edad media al inicio asocia algunos de los factores clásicos relacionados con la evolución en pacientes con episodio mixto: el abuso del alcohol e intentos de suicidios (2). La importancia de esta relación no

puede ser ignorada, ya que puede tener implicaciones importantes tanto para los objetivos de nuevos tratamientos como para los estudios genéticos.

Aunque como comentaba finalmente el DSM-V no ha incluido la edad de inicio del trastorno bipolar como subclasificador de dicho trastorno, existen suficientes datos para tener en consideración esta variable dadas las implicaciones pronósticas, terapéuticas y de comorbilidad. (18,47,53,55,58–60)

Tal y como señalaba, la edad de inicio temprana está influida entre otras factores por la historia de trauma a lo largo de la infancia. La relación entre trastorno bipolar y trauma infantil ha sido objeto de estudio en numeroso trabajos (72–75) . Se ha postulado que al menos en la mitad de los pacientes con trastorno bipolar hay al menos una experiencia traumática y dos o más en al menos un tercio de ellos (74) En un estudio dirigido por Leboyer, se compararon los pacientes bipolares e individuos sanos respecto a las experiencias traumáticas durante la infancia. Según sus resultados, mientras la incidencia de al menos un tipo de experiencias traumáticas en pacientes bipolares era de 54.4%, en los individuos sanos era de 31.9 % (75)

El hecho de que el trauma infantil parezca ser más frecuente en los pacientes bipolares nos lleva a la siguiente cuestión: cómo afectan estas experiencias al curso clínico. Las investigaciones han demostrado que en estos pacientes existe una relación entre los traumas y la edad de inicio temprana, el incremento de intentos de suicidio, más síntomas psicóticos, mayor número de cicladores rápidos y mayor porcentaje de consumo de tóxicos (70,73,74,76–78). El trauma infantil no ha sido estudiado en este trabajo de investigación pero podría ser interesante considerarlo en futuras investigaciones.

En un estudio dirigido por Leverich y cols, se detectó una relación entre abusos sexuales y físicos y la edad de inicio más temprana, cicladores rápidos y aumento del número de intentos de suicidio (73). Garo y cols., encontró que en los pacientes con trastorno bipolar y experiencias traumáticas en la infancia, la edad de inicio de la enfermedad era más temprana y hallaron que aquellos pacientes con historia de abuso sexual cometían mayor número de intentos de suicidio (74). En otro estudio de Brown y cols., el número de hospitalizaciones fue superior en los pacientes con trastorno bipolar con trauma infantil; también concluyeron que el abuso de alcohol era superior (70). En un estudio de Romero y cols., se señala que aquellos pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar con historia de traumas físicos o sexuales cometían más intentos de suicidio y presentaban más abuso de sustancias (79).

El efecto negativo del trauma infantil sobre el curso clínico del trastorno bipolar puede estar asociado a varias alteraciones neurobiológicas. En este sentido, se ha demostrado que el trauma infantil conduce a una disrupción de la sensibilidad de la respuesta neuroendocrina al estrés y de la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal lo que conduce a un daño en áreas corticales como el hipocampo y la amígdala, ambos jugando un papel importante en funciones cognitivas y emocionales (68,80–84).

No hubo diferencias de género entre los episodios mixtos y los grupos de manía pura en nuestro estudio en el que los sujetos fueron reclutados de forma ambulatoria, en ambos grupos las mujeres representan cerca del 60%. En contraste, las muestras de pacientes hospitalizados han demostrado que muchas más mujeres que hombres presentan síntomas depresivos durante los episodios

maníacos(16). Cassidy y Carroll (12) no encontraron diferencias de género entre los grupos de maníacos cuando se utiliza el DSM-III-R, pero la diferencia de género es significativa cuando se utilizaron criterios alternativos para la definición de manía mixta; casi dos tercios del grupo de manía mixta eran mujeres mientras que aproximadamente la mitad del grupo de maníacos eran mujeres . Del mismo modo, Hantouche y cols. (3) concluyó que las mujeres estaban sobrerrepresentadas en un grupo de manía mixta definido utilizando menos síntomas depresivos. En un estudio previo de pacientes internados de la misma área que el presente estudio se encontró que había más mujeres en el grupo mixto cuando se utiliza el criterio más amplio del grupo de Cincinnati (22). Además, había mujeres en las muestras de hipomanía mixta (9,112). En conjunto, estos resultados destacan el impacto que la población de estudio y los criterios de diagnóstico puede tener sobre los porcentajes de género.

Los episodios depresivos no difirieron significativamente entre los grupos de maníacos mixtos y puros, aunque numéricamente los pacientes mixtos tenían más episodios depresivos. Nuestros hallazgos son similares a los de un estudio de 11 años de los pacientes bipolares que tenían al menos tres entradas en el sistema de información de gestión, donde el número de episodios depresivos fue similar entre los pacientes maníacos mixtos y puros (113). Algunos estudios transversales(16) y estudios de seguimiento a corto plazo (13) también obtuvieron resultados similares.

Los pacientes con trastorno bipolar tienen un mayor riesgo de suicidio que los pacientes con algún otro trastorno psiquiátrico (114). Hasta el 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentará suicidarse al menos una vez durante su

vida y la tasa de mortalidad por suicidio puede ser tan alta como del 20%(110,115) En el presente estudio, había más intentos de suicidio durante el seguimiento entre los pacientes con episodio mixto que entre los pacientes manía pura. Estos hallazgos concuerdan con los datos de mayor riesgo de suicidio entre los pacientes con manía mixta frente pura (19,20) y con un estudio naturalístico de 2 años que concluyó que los episodios mixtos se asociaron independientemente con un mayor riesgo de suicidio en pacientes con trastorno bipolar (115). Se ha sugerido que son los síntomas depresivos de un episodio mixto los responsables del mayor riesgo de suicidio(115) En un estudio anterior de intentos de suicidio en pacientes bipolares I, se encontró que los intentos de suicidio se asocian con episodios depresivos graves, abuso de drogas, y una historia familiar de trastornos afectivos (110) Recientemente, el Jorvi Bipolar Study en Finlandia, un estudio prospectivo, naturalístico de pacientes hospitalizados y ambulatorios con un nuevo episodio de trastorno bipolar, encontró que el comportamiento suicida se asoció con aspectos depresivos de la enfermedad, y que la gravedad de la depresión y la menor edad predijeron intentos de suicidio durante los episodios mixtos (116). El Programa de trastorno bipolar de Barcelona también encontró una asociación entre riesgo de suicidio, comorbilidad, y la presencia de síntomas depresivos durante la depresión, así como los episodios maníacos (117). En nuestro caso esta asociación entre los intentos de suicidio y los episodios mixtos está moderada al menos por la edad de inicio de la enfermedad. Tras controlar los resultados por la edad de comienzo, la asociación pierde significación, manteniéndose solo una tendencia. Este hallazgo destaca de nuevo la importancia de la edad de comienzo sobre el pronóstico del trastorno bipolar. Son necesarias

posteriores investigaciones sobre las asociaciones entre el diagnóstico de manía mixta, la severidad de los síntomas depresivos y tendencias suicidas.

Los pacientes con episodio mixto con un historial de intentos de suicidio se encontraban en mayor riesgo de repetir un intento de suicidio y transcurrió menos tiempo hasta su próximo intento de suicidio en comparación con los pacientes sin antecedentes de comportamiento suicida. Nuestros hallazgos son concordantes con estudios anteriores que muestran que los intentos previos de suicidio son uno de los principales factores de riesgo de suicidio en pacientes bipolares (49,91). Los pacientes con intentos de suicidio previos pueden beneficiarse de un tratamiento dirigido específicamente a la reducción del riesgo de suicidio. Estos mismos resultados los encontramos en la muestra total y en los pacientes con manía pura. Aquellos pacientes con antecedentes de intentos de suicidio en su historia previa, tienen un mayor riesgo de recidiva, valorándose en este estudio el riesgo como más del doble en todos los grupos. El riesgo de conducta suicida está incrementado en los pacientes con antecedentes de tentativas previas, con independencia de la fase (87,110,116,118–121)

La mayoría de los estudios coinciden en señalar que la clínica de los episodios maníacos mixtos se caracterizan frente a los puros por la presencia de ciertos síntomas depresivos entre los que destacan el humor depresivo y la suicidalidad.

Concretamente la suicidalidad es uno de los síntomas depresivos más claramente asociados a los cuadros mixtos. Se ha señalado que la suicidalidad pasada, presente y recurrente es más frecuente en pacientes mixtos que en puros

y que aproximadamente la mitad de los pacientes disfóricos con tres o más síntomas depresivos presentan ideación suicida.(14,18–20,85,86) .

Las tasas de suicidio entre los pacientes con diagnóstico de T. Bipolar se aproxima al 1% anual que supone una cifra 60 veces superior a la del 0.015% anual de la población general. Una característica destacable es la alta letalidad de la conducta suicida en los pacientes con trastorno bipolar que se sitúa en un una ratio de 3:1 frente al 30:1 de la población general (87).

Los factores de riesgo que se han identificado para los suicidios consumados entre estos pacientes son la historia de tentativas previas y la desesperanza. De igual manera, los factores de riesgo para las tentativas son la historia familiar, la edad de inicio temprana de la enfermedad, la severidad de los episodios, los episodios mixtos, la ciclación rápida, la comorbilidad con el eje I y el abuso de alcohol o sustancias (88–91).

Las intervenciones empíricas habituales como la supervisión clínica cercana, la rápida hospitalización o la TEC han demostrado a largo plazo no ser eficaces, a excepción del tratamiento con litio que ha demostrado reducir tanto la ideación como en número de intentos y la letalidad de los mismos. (49,87,92)

Este trabajo se inicia en 1994 con el reclutamiento de 169 pacientes a nivel ambulatorio diagnosticados de Trastorno Bipolar tipo I según criterios DSM-III-R y RDC. De los 169 pacientes incluidos, 120 (71%) fueron seguidos a lo largo de 10 años.

La edad media fue de 46.29 años (DS 15.81 con un rango de 16-84). Del total de pacientes 71 (42%) fueron varones y 98 (58%) mujeres.El estado civil más

representativo fue “casado” con 89 personas (52.66%), 66 eran solteros (39.05%), 3 viudos (1.78%) y 11 separados. Consideramos la formación académica como un ajuste premórbido, siendo la media de años de estudios 9.6 (DS 3.9; rango 0-20). El nivel socioeconómico de los pacientes presentó la siguiente descripción: 22 (13%) nivel bajo; 39 (23.1%) medio bajo; 106 (62.7%) medio y 2 (1.2%) nivel medio alto. De todo el conjunto de la muestra, 130 (76.92%) tenían antecedentes familiares psiquiátricos de cualquier patología en la primera y segunda generación y 39 (23.08%) no presentaban ningún antecedentes familiar. La edad de inicio media fue de 28.963 años (DS 13.547, rango 13-65). El 39.05% de los pacientes tienen un inicio de enfermedad entre los 20 y 29 años. El debut más allá de los 60 años suponía un porcentaje de 4.73%. La edad media del primer ingreso fue de 32.93 años con una DS de 14.36. De los 169 pacientes, 30 (17.75%) no presentaban sintomatología psicótica en ningún momento de los dos años de seguimiento y el resto, 139 (82.25%) sí la presentaron. De éstos, 66 (47.48%) presentaron síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo y 73 (52.52%) incongruentes. Del total de la muestra, 56 pacientes (33.14%) habían atentado alguna vez contra su vida a lo largo de la enfermedad. El resto, 113 (66.86%), no habían realizado ninguna tentativa previa. Centrándonos en el alcohol, 27 pacientes (16%) presentaban un patrón de “abuso” y 8 (4.7%) “dependencia”. Respecto a “otras drogas”, 151 pacientes (89.3%) no presentaban consumidores; 5 (3%) “uso” y 13 (7,7%) “abuso”.

De los 120 pacientes que fueron seguidos prospectivamente durante 10 años, 44 (37%) tuvieron episodios mixtos y 76 (63%) tuvieron episodios de manía pura. No hubo diferencias en las características sociodemográficas entre

los pacientes con episodio mixto y el grupo de manía pura. En los dos grupos de manía mixta y pura hay más mujeres (56,8% y 61,4%) que hombres, y los pacientes estaban casados con más frecuencia (52,3% y 52,9%). La mayoría de los pacientes en ambos grupos había recibido una educación primaria (79,5% y el 80%) y eran de nivel socioeconómico medio (54,5% y el 70%) Los pacientes con episodios mixtos tenían una edad media significativamente más jóvenes en el inicio del trastorno bipolar en comparación con el grupo de manía pura: 25,3 años (DE 10,1) vs 30,8 años (DE 13,9), $p = 0,025$.

Estos datos sociodemográficos de la muestra son comparables a los descritos en otros trabajos publicados como el de Simhandl y cols., (122), trabajo en el que se realizó un seguimiento naturalístico durante 4 años de 300 pacientes con trastorno bipolar I y II que habían precisado ingresado en un hospital de Neunkirchen (Austria)

El trastorno bipolar presenta una elevada tasa de comorbilidad con otros trastornos, una elevada mortalidad y una significativa pérdida de funcionalidad (123).

Los síntomas de ansiedad son comunes en los trastornos bipolares, presentándose en más de la mitad de todos los sujetos con trastorno bipolar tipo I (124). A pesar de inconsistencias metodológicas y de diagnóstico, la mayoría de los estudios han demostrado una asociación robusta entre la presencia de un trastorno de ansiedad comórbido en el trastorno bipolar, incluyendo un mayor número de episodios depresivos, peor respuesta al tratamiento, y un riesgo elevado de intento de suicidio (125,126). Los síntomas ansiosos a menudo preceden el inicio del trastorno bipolar y pueden representar un fenotipo clínico de

mayor riesgo en sujetos con síntomas prodrómicos (127). Los estudios centrados en el tratamiento de los pacientes bipolares con ansiedad comórbida han comenzado a proporcionar una evidencia preliminar para el papel de los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos específicos(128).

Estudios recientes confirman la clara asociación entre los trastornos bipolares y el abuso y dependencia de alcohol. La prevalencia de vida de los trastornos asociados con el abuso o dependencia del alcohol parece ser de 3 a 4 veces mayor en los pacientes con trastorno bipolar que en la población general. La prevalencia de vida de los trastornos del estado de ánimo en personas dependientes del alcohol es aproximadamente 10 veces mayor que en la población general.(129) El trastorno bipolar y los trastornos por consumo de alcohol (AUDs) suelen ser comórbidas, y ambos se han asociado con el deterioro neurocognitivo significativo. Los pacientes con comorbilidad BD-AUD (patología dual) pueden tener déficits neurocognitivos más graves que los que tienen un solo diagnóstico. La mayoría de los estudios encontraron que los pacientes diagnosticados de trastorno bipolar con historia actual o pasada de AUDs comórbidas muestran deficiencias más graves, sobre todo en la memoria verbal y la cognición ejecutiva, que sus contrapartes no-dual (130). El consumo de alcohol se ha asociado también con un incremento de los factores inflamatorios (131). Es posible que esa inflamación junto con el efecto tóxico directo del alcohol estén relacionados con el peor funcionamiento cognitivo de los pacientes que padecen trastorno bipolar y abuso comórbido de alcohol (130).La presencia de AUD comórbido conlleva además un peor curso evolutivo de la enfermedad con una peor adherencia y respuesta al tratamiento y con un mayor número de episodios

(especialmente depresivos) (132); además de suponer una dificultad en el diagnóstico del trastorno bipolar en estos pacientes (133). Los porcentajes de abuso se consideran más elevados en los trastornos bipolares de inicio temprano, y en los jóvenes (134), tal y como sucede en nuestro estudio. Los porcentajes de uso en los adolescentes oscilan entre el 16 y el 39%, y en el caso del alcohol, se considera que con frecuencia aparece primero el trastorno bipolar, y el curso se complica con el abuso de esta sustancia.

Algunos autores han sugerido que para los pacientes con abuso de alcohol y trastorno bipolar el valproato puede ser un tratamiento de elección (135), pero otros defienden el uso de las sales de litio, debido a su efecto antiapoptosis (136).

Sobre el uso comórbido de otras sustancias hay que destacar que el cannabis es la sustancia más comúnmente presente en los pacientes con trastorno bipolar. El uso a lo largo de la vida de cannabis entre los pacientes bipolares parece ser alrededor del 70% y aproximadamente el 30% de los pacientes con un trastorno bipolar presentar una comorbilidad de abusos o dependencia. El consumo de cannabis se asocia con una menor edad de inicio de la primera manía y depresión con mayor frecuencia o episodios maníacos, aunque la evidencia es algo inconsistente. Del mismo modo el consumo de cannabis se relaciona con peor pronóstico y un mayor riesgo de cicladores rápidos o episodios mixtos.(46,48,137–143). Todo ello conlleva la necesidad de establecer estrategias de intervención temprana dirigidas a lograr la abstinencia de consumo de cannabis a la luz de los resultados hallados en términos de variables clínicas (recurrencias, hospitalizaciones) y funcionales (139).

La alta frecuencia de síntomas psicóticos a lo largo de la vida de los pacientes es un elemento más que confiere gravedad a los pacientes (144–147). Cuando estos síntomas son muy prominentes a veces no permiten evaluar adecuadamente el estado emocional del paciente, y es posible que se produzcan retrasos en el diagnóstico de trastorno bipolar.

Varias limitaciones de este estudio deben ser considerados. En primer lugar, el diagnóstico de un episodio mixto se basa en criterios DSM-III/IV y, por tanto, sólo incluye a los pacientes con síntomas graves y deterioro. Así, los pacientes con manía aguda que experimentan síntomas depresivos concurrentes, pero no un síndrome depresivo mayor completo no han sido diagnosticados con un episodio mixto, según los criterios del DSM, y se incluirán en el grupo de manía pura. En segundo lugar, nuestra definición de la conducta suicida (suicidio o un acto autolesivo de suficiente como para requerir una evaluación médica y que se llevó a cabo con una probable intención suicida) puede diferir de la utilizada en otros estudios, lo que dificulta las comparaciones. En tercer lugar, la información fue proporcionada por el propio paciente en las visitas bimensuales, que pueden dar lugar a un sesgo de memoria, aunque los informes de los miembros de la familia y las historias clínicas pueden haber reducido este sesgo. Otra posible limitación de nuestro estudio es que otras variables no incluidas en el análisis pueden haber influido en los resultados. Por otra parte, los pacientes recibieron tratamiento psicofarmacológico, como de costumbre durante el estudio, pero, como el tratamiento no era aleatorizado ni controlado, puede haber influido en los resultados. Una última limitación de nuestro trabajo es que en la historia del paciente no recogimos los antecedentes de experiencias traumáticas en la

infancia, antecedente que tal y como hemos explicado en el apartado “Introducción” puede jugar un papel importante no sólo en la etiología del trastorno sino también en el curso del mismo.

A pesar de las limitaciones del presente estudio, los resultados de un peor pronóstico a largo plazo en pacientes bipolares con episodios mixtos implican que debe prestarse a estos pacientes mayor atención. En particular, pueden ser beneficiosos los esfuerzos para reducir la morbilidad depresiva y el riesgo de suicidio.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con episodios mixtos tienen un peor pronóstico a largo plazo
2. Los pacientes con episodios mixtos tienen más recurrencias (mayor número de episodios) que los pacientes con manía pura.
3. El grupo de manía mixta presenta más hospitalizaciones en comparación con los pacientes que con manía pura.
4. Los pacientes con un episodio mixto tienen una edad media de inicio menor.
5. Parte de las diferencias en cuanto al pronóstico están mediadas por la menor edad de inicio.
6. Las variables que dependen de la edad de inicio son el consumo de alcohol la conducta suicida y los síntomas psicóticos incongruentes.
7. Los pacientes con episodios mixtos con historial de intentos suicidas previo tienen menos tiempo hasta el primer intento de suicidio durante el seguimiento.
8. Aunque existen diferencias numéricas, no existen diferencias significativas entre los grupos de manía mixta y pura en cuanto a los episodios depresivos.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord.* 1998;50(2-3):175-86.
2. González-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs.* 2007;21(8):611-26.
3. Hantouche EG, Akiskal HS, Azorin JM, Châtenet-Duchêne L, Lancrenon S. Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: a report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *J Affect Disord.* 2006;96(3):225-32.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
5. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders.* Geneva: World Health Organization; 1992.
6. Cassidy F, Yatham LN, Berk M, Grof P. Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation. *Bipolar Disord.* 2008;10(1 Pt 2):131-43.
7. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry.* 1992;149(12):1633-44.
8. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):229-40.
9. Benazzi F. Mixed states in bipolar II disorder: should full hypomania always be required? *Psychiatry Res.* 2004;127(3):247-57.
10. Akiskal HS, Benazzi F. Toward a clinical delineation of dysphoric hypomania - operational and conceptual dilemmas. *Bipolar Disord.* 2005;7(5):456-64.
11. Benazzi F. Delineation of the clinical picture of Dysphoric/Mixed Hypomania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(4):944-51.
12. Cassidy F, Carroll BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord.* 2001;3(1):35-40.
13. Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassano GB, Akiskal HS. The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1991;240(4-5):234-9.

14. 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(1):13-8.
15. Freeman MP, McElroy SL. Clinical picture and etiologic models of mixed states. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3):535-46, vii.
16. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry*. 1995;36(3):187-94.
17. Dell'Osso L, Pini S, Tundo A, Sarno N, Musetti L, Cassano GB. Clinical characteristics of mania, mixed mania, and bipolar depression with psychotic features. *Compr Psychiatry*. 2000;41(4):242-7.
18. Goldberg JF, McElroy SL. Bipolar mixed episodes: characteristics and comorbidities. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):e25.
19. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1312-5.
20. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1753-5.
21. Sax KW, Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, West SA. Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biol Psychiatry*. 1995;37(6):420-3.
22. González-Pinto A, Ballesteros J, Aldama A, Pérez de Heredia JL, Gutierrez M, Mosquera F, et al. Principal components of mania. *J Affect Disord*. 2003;76(1-3):95-102.
23. Vieta E, Valentí M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord*. 2013;148(1):28-36.
24. Pérez J, Baldessarini RJ, Cruz N, Salvatore P, Vieta E. Andrés Piquer-Arrufat (1711-1772): contributions of an eighteenth-century spanish physician to the concept of manic-depressive illness. *Harv Rev Psychiatry*. 2011;19(2):68-77.
25. Weygandt, W. *Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins*. Munich: J.F. Lehmann; 1899.

26. Kraepelin. Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Edinburgh: Livingstone; 1899.
27. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. The performance of DSM-III-R major depression criteria in the diagnosis of bipolar mixed states. *J Affect Disord.* octubre de 1997;46(1):79-81.
28. Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L, Gonnell J, Yeh HS. Testing definitions of dysphoric mania and hypomania: prevalence, clinical characteristics and inter-episode stability. *J Affect Disord.* noviembre de 1994;32(3):201-11.
29. Berner P, Gabriel E, Kieffer W, Schanda H. «Paranoid psychoses». New aspects of classification and prognosis coming from the Vienna Research Group. *Psychopathology.* 1986;19(1-2):16-29.
30. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord.* 1997;43(3):169-80.
31. Cassidy F, Forest K, Murry E, Carroll BJ. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(1):27-32.
32. Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, Swann AC. Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations. *Am J Psychiatry.* 1999;156(3):426-30.
33. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated «unipolar» depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord.* 2005;85(3):245-58.
34. Swann AC, Stokes PE, Secunda SK, Maas JW, Bowden CL, Berman N, et al. Depressive mania versus agitated depression: biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Biol Psychiatry.* 1994;35(10):803-13.
35. Suzuki S, Miura Y, Mizuno S, Furusawa Y. Models for mixed irradiation with a «reciprocal-time» pattern of the repair function. *J Radiat Res (Tokyo).* 2002;43(3):257-67.
36. Sato T, Bottlender R, Kleindienst N, Möller H-J. Syndromes and phenomenological subtypes underlying acute mania: a factor analytic study of 576 manic patients. *Am J Psychiatry.* 2002;159(6):968-74.
37. Murphy DL, Beigel A. Depression, elation, and lithium carbonate responses in manic patient subgroups. *Arch Gen Psychiatry.* 1974;31(5):643-8.

38. Double DB. The factor structure of manic rating scales. *J Affect Disord.* 1990;18(2):113-9.
39. Serretti A, Rietschel M, Lattuada E, Krauss H, Held T, Nöthen MM, et al. Factor analysis of mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(7):671-2.
40. González-Pinto A, Aldama A, Pinto AG, Mosquera F, Pérez de Heredia JL, Ballesteros J, et al. Dimensions of mania: differences between mixed and pure episodes. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2004;19(5):307-10.
41. Aminoff SR, Tesli M, Bettella F, Aas M, Lagerberg TV, Djurovic S, et al. Polygenic risk scores in bipolar disorder subgroups. *J Affect Disord.* 2015;183:310-4.
42. Oliveira J, Etain B, Lajnef M, Hamdani N, Bennabi M, Bengoufa D, et al. Combined effect of TLR2 gene polymorphism and early life stress on the age at onset of bipolar disorders. *PloS One.* 2015;10(3):e0119702.
43. Benazzi F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(1):86-93.
44. Geoffroy PA, Etain B, Jamain S, Bellivier F, Leboyer M. [Early onset bipolar disorder: validation from admixture analyses and biomarkers]. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2013;58(4):240-8.
45. Oertel-Knöchel V, Reuter J, Reinke B, Marbach K, Feddern R, Alves G, et al. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2015;174:627-35.
46. Lagerberg TV, Sundet K, Aminoff SR, Berg AO, Ringen PA, Andreassen OA, et al. Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(6):397-405.
47. 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(7):698-705.
48. Leite RTP, Nogueira S de O, do Nascimento JPR, de Lima LS, da Nóbrega TB, Virgínio M da S, et al. The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts. *Neural Plast.* 2015;2015:434127.
49. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord.* 2006;8(5 Pt 2):618-24.

50. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: a comprehensive review. *J Affect Disord.* 2013;149(1-3):247-52.
51. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Hay A, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(3):296-303.
52. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, Ballesteros J, Lopez P, Ezcurra J, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord.* 1998;50(1):41-4.
53. González-Pinto A, van Os J, Pérez de Heredia JL, Mosquera F, Aldama A, Lalaguna B, et al. Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res.* 2003;61(2-3):157-62.
54. Shim IH, Woo YS, Bahk W-M. Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder «with mixed features» as defined by DSM-5. *J Affect Disord.* 2015;173:120-5.
55. Azorin J-M, Belzeaux R, Adida M. Age-at-onset and comorbidity may separate depressive disorder subtypes along a descending gradient of bipolar propensity. *Behav Brain Res.* 2015;282:185-93.
56. Gignac A, McGirr A, Lam RW, Yatham LN. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts. *J Clin Psychiatry.* 2015; Mar 3. (Epub ahead of print) (doi:10.4088/JCP.14r09245).
57. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schürhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(5):510-2.
58. Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry.* 2003;160(5):999-1001.
59. Bellivier F, Etain B, Malafosse A, Henry C, Kahn J-P, Elgrabli-Wajsbrodt O, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2014;15(5):369-76.
60. González Pinto A, Barbeito S, José Díaz F, Vega P, Mosquera F, López P, et al. Age at onset in bipolar I disorder: two may be better than three subgroups. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2009;2(1):29-34.

61. Bauer M, Glenn T, Alda M, Andreassen OA, Angelopoulos E, Ardu R, et al. Influence of light exposure during early life on the age of onset of bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2015;64:1-8.
62. Bauer M, Glenn T, Alda M, Andreassen OA, Angelopoulos E, Ardu R, et al. Influence of birth cohort on age of onset cluster analysis in bipolar I disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2015;30(1):99-105.
63. Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Sources of lithium resistance in mixed mania. *Psychopharmacol Bull.* 1986;22(3):613-20.
64. Alemany S, Ayesa-Arriola R, Arias B, Fatjó-Vilas M, Ibáñez MI, Ortet G, et al. Childhood abuse in the etiological continuum underlying psychosis from first-episode psychosis to psychotic experiences. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2015;30(1):38-42.
65. Sala R, Goldstein BI, Wang S, Blanco C. Childhood maltreatment and the course of bipolar disorders among adults: epidemiologic evidence of dose-response effects. *J Affect Disord.* 2014;165:74-80.
66. Larsson S, Aas M, Klungsøyr O, Agartz I, Mork E, Steen NE, et al. Patterns of childhood adverse events are associated with clinical characteristics of bipolar disorder. *BMC Psychiatry.* 2013;13:97.
67. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(6):427-34.
68. Etain B, Mathieu F, Henry C, Raust A, Roy I, Germain A, et al. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J Trauma Stress.* 2010;23(3):376-83.
69. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109(1):38-45.
70. Brown GR, McBride L, Bauer MS, Williford WO, Cooperative Studies Program 430 Study Team. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: a replication study in U.S. veterans. *J Affect Disord.* 2005;89(1-3):57-67.
71. Alvarez M-J, Roura P, Osés A, Foguet Q, Solà J, Arrufat F-X. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(3):156-61.
72. Hyun M, Friedman SD, Dunner DL. Relationship of childhood physical and sexual abuse to adult bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2(2):131-5.

73. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff KD, Nolen WA, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry*. 2002;51(4):288-97.
74. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2005;186:121-5.
75. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10(8):867-76.
76. Hammersley P, Dias A, Todd G, Bowen-Jones K, Reilly B, Bentall RP. Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: preliminary investigation. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2003;182:543-7.
77. Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet Lond Engl*. 2006;367(9516):1040-2.
78. Alemany S, Goldberg X, van Winkel R, Gastó C, Peralta V, Fañanás L. Childhood adversity and psychosis: examining whether the association is due to genetic confounding using a monozygotic twin differences approach. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2013;28(4):207-12.
79. Romero S, Birmaher B, Axelson D, Goldstein T, Goldstein BI, Gill MK, et al. Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;112(1-3):144-50.
80. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):398-405.
81. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A. Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(9):E563-72.
82. Bücker J, Muralidharan K, Torres IJ, Su W, Kozicky J, Silveira LE, et al. Childhood maltreatment and corpus callosum volume in recently diagnosed patients with bipolar I disorder: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Psychiatr Res*. 2014;48(1):65-72.
83. Alemany S, Arias B, Aguilera M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, et al. Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2011;199(1):38-42.

84. Aguilera M, Arias B, Wichers M, Barrantes-Vidal N, Moya J, Villa H, et al. Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med*. 2009;39(9):1425-32.
85. Maron M, Vaiva G. [Predominant polarity, mixed states and suicide]. *L'Encéphale*. 2012;38 Suppl 4:S155-9.
86. Dilsaver SC, Benazzi F, Rihmer Z, Akiskal KK, Akiskal HS. Gender, suicidality and bipolar mixed states in adolescents. *J Affect Disord*. 2005;87(1):11-6.
87. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectr*. 2006;11(6):465-71.
88. Goldstein TR, Ha W, Axelson DA, Goldstein BI, Liao F, Gill MK, et al. Predictors of prospectively examined suicide attempts among youth with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(11):1113-22.
89. Rihmer A, Gonda X, Balazs J, Faludi G. The importance of depressive mixed states in suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacol Hung Magy Pszichofarmakológiai Egyes Lapja Off J Hung Assoc Psychopharmacol*. 2008;10(1):45-9.
90. Valtonen HM, Suominen K, Haukka J, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, et al. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*. 2008;10(5):588-96.
91. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):693-704.
92. Balázs J, Benazzi F, Rihmer Z, Rihmer A, Akiskal KK, Akiskal HS. The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention. *J Affect Disord*. 2006;91(2-3):133-8.
93. Sáenz-Herrero M, editor. *Psychopathology in Women - Incorporating Gender Perspective into Descriptive Psychopathology*. Switzerland: Springer International Publishing Springer; 2015.
94. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the «soft» bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*. 1987;23(1):68-73.
95. Reinares M, Del Mar Bonnín C, Hidalgo-Mazzei D, Undurraga J, Mur M, Nieto E, et al. Making sense of DSM-5 mania with depressive features. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(6):540-9.

96. De Dios C, Goikolea JM, Colom F, Moreno C, Vieta E. Bipolar disorders in the new DSM-5 and ICD-11 classifications. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2014;7(4):179-85.
97. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2000;59 Suppl 1:S5-30.
98. Nusslock R, Frank E. Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disord.* 2011;13(7-8):587-603.
99. McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, Weiller E. DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *J Affect Disord.* 2013;150(2):378-83.
100. Egeland JA, Blumenthal RL, Nee J, Sharpe L, Endicott J. Reliability and relationship of various ages of onset criteria for major affective disorder. *J Affect Disord.* 1987;12(2):159-65.
101. Hardt J, Franke P. Validity, reliability and objectivity of the family history method in psychiatry: a meta analysis. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2007;22(1):49-58.
102. Lavori PW, Keller MB, Endicott J. Improving the validity of FH-RDC diagnosis of major affective disorder in uninterviewed relatives in family studies: a model based approach. *J Psychiatr Res.* 1988;22(4):249-59.
103. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B, Stangl D. The reliability of the family history method for psychiatric diagnoses. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(4):320-2.
104. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
105. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(6):530-7.
106. Gonzalez-Pinto A, Lalaguna B, Mosquera F, Pérez de Heredia JL, Gutierrez M, Ezcurra J, et al. Use of olanzapine in dysphoric mania. *J Affect Disord.* 2001;66(2-3):247-53.
107. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry.* 1998;155(5):646-52.

108. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E, EMBLEM Advisory Board. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):45-52.
109. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al., STEP-BD Investigators. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2004;55(9):875-81.
110. López P, Mosquera F, de León J, Gutiérrez M, Ezcurra J, Ramírez F, et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12):963-6.
111. Colom F, Vieta E. The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*. 2009;42(4):209-18.
112. Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler LL, Kupka RW, Frye MA, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(10):1089-96.
113. Woods SW, Money R, Baker CB. Does the manic/mixed episode distinction in bipolar disorder patients run true over time? *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1324-6.
114. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs*. 2003;17(7):491-511.
115. Johnson SL, McMurrich SL, Yates M. Suicidality in bipolar I disorder. *Suicide Life Threat Behav*. 2005;35(6):681-9.
116. Valtonen HM, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä E. Suicidal behaviour during different phases of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3):101-7.
117. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord*. 2001;3(5):253-8.
118. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatr Danub*. 2014;26(2):108-14.
119. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):418-26.

120. Costa L da S, Alencar ÁP, Nascimento Neto PJ, dos Santos M do SV, da Silva CGL, Pinheiro S de FL, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2015;170:237-54.
121. Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Vieta E. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(6):778-82.
122. Simhandl C, König B, Amann BL. A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(3):254-62; quiz 263.
123. Conus P, Macneil C, McGorry PD. Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention. *Bipolar Disord.* 2014;16(5):548-56.
124. Coryell W, Solomon DA, Fiedorowicz JG, Endicott J, Schettler PJ, Judd LL. Anxiety and outcome in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2009;166(11):1238-43.
125. Goes FS. The importance of anxiety states in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(2):3.
126. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, et al., STEP-BD Investigators. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2006;189:20-5.
127. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety.* 2014;31(3):196-206.
128. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* 2012;24(1):6-22.
129. Brousse G, Garay RP, Benyamina A. [Management of comorbid bipolar disorder and alcohol dependence]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2008;37(7-8):1132-7.
130. Balanzá-Martínez V, Crespo-Facorro B, González-Pinto A, Vieta E. Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: focus on neurocognitive correlates. *Front Physiol.* 2015;6:108.

131. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(8):1078-90.
132. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;
133. Wise J. Bipolar disorder is often missed in people who misuse alcohol or drugs. *BMJ*. 2015;350:h2766.
134. Goldstein BI, Bukstein OG. Comorbid substance use disorders among youth with bipolar disorder: opportunities for early identification and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(3):348-58.
135. Maremmani I, Pacini M, Lamanna F, Pani PP, Perugi G, Deltito J, et al. Mood stabilizers in the treatment of substance use disorders. *CNS Spectr*. 2010;15(2):95-109.
136. Luo J. Lithium-mediated protection against ethanol neurotoxicity. *Front Neurosci*. 2010;4:41.
137. Bally N, Zullino D, Aubry J-M. Cannabis use and first manic episode. *J Affect Disord*. 2014;165:103-8.
138. Alemany S, Arias B, Fatjó-Vilas M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, et al. Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(1):54-62.
139. Zorrilla I, Aguado J, Haro JM, Barbeito S, López Zurbano S, Ortiz A, et al. Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(2):100-10.
140. Sánchez-Torres AM, Basterra V, Rosa A, Fañanás L, Zarzuela A, Ibáñez B, et al. Lifetime cannabis use and cognition in patients with schizophrenia spectrum disorders and their unaffected siblings. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263(8):643-53.
141. Estrada G, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, Pulido G, Miñano MJ, Toledo E, et al. Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(6):485-92.

142. Cunha PJ, Rosa PGP, Ayres A de M, Duran FLS, Santos LC, Scazufca M, et al. Cannabis use, cognition and brain structure in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2013;147(2-3):209-15.
143. Braga RJ, Burdick KE, Derosse P, Malhotra AK. Cognitive and clinical outcomes associated with cannabis use in patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 2012;200(2-3):242-5.
144. Miklowitz DJ. Longitudinal outcome and medication noncompliance among manic patients with and without mood-incongruent psychotic features. *J Nerv Ment Dis* 1992;180(11):703-11.
145. Altamura AC, Buoli M, Caldiroli A, Caron L, Cumerlato Melter C, Dobrea C, et al. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *J Affect Disord* 2015;182:70-5.
146. Basterreche N, Dávila R, Zumárraga M, Arrúe A, González-Torres MA, Zamalloa MI, et al. Biological correlates of the congruence and incongruence of psychotic symptoms in patients with type 1 bipolar disorder. *Neuropsychobiology.* 2008;58(3-4):111-7.
147. Dávila R, Zumárraga M, Basterreche N, Arrúe A, Zamalloa MI, Anguiano JB. Influence of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on the plasma concentration of catecholamine metabolites and on clinical features in type I bipolar disorder--a preliminary report. *J Affect Disord.* 2006;92(2-3):277-81.

