

Consideraciones clínicas sobre los trastornos bipolares especialmente los llamados espectro bipolar "soft"

Verónica Larach W.
Departamento de Psiquiatría, Clínica Las Condes.
Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.
Facultad de Medicina, Campus Sur, Universidad de Chile.
Santiago, Chile.

Resumen

El presente artículo revisa una patología prevalente como es la bipolaridad I, II y del espectro bipolar "soft". Se revisan los criterios diagnósticos para los cuadros más relevantes comprendidos en estas categorías, en las que se observa una gran heterogeneidad de síntomas y variación en severidad de un paciente a otro. Por otra parte se describen los modos de presentación clínica más habituales y la consiguiente dificultad diagnóstica que conllevan, en especial con respecto a la alta prevalencia de comorbilidades, destacando en entre estas el abuso de sustancias. Por último se discuten algunas de las implicancias nosológicas, biográficas y psicosociales de estas categorías diagnósticas.

INTRODUCCIÓN

Los Trastornos Bipolares (TB) I y II, y enfermedades del Espectro Bipolar (EB), son cuadros psiquiátricos de curso intermitente, menoscabantes y crónicos, caracterizados por episodios recurrentes, preferentemente de depresión y con la ocurrencia de al menos un episodio maníaco o hipomaníaco para su correcto

diagnóstico (1). Conllevan una importante gravitación socio económica (2) (Figura 1), por lo que hoy están considerados entre las primeras 10 causas de discapacidad por la OMS (3) (4).

Después de un episodio, muchos pacientes pueden estar relativamente bien por un período variable de tiempo, pero no menos de un 20 a 30% de ellos quedará con síntomas residuales, con una discapacidad de cuantía variable, a pesar de un tratamiento intensivo continuo (5).

Los Trastornos Bipolares I y II se asocian a una alta morbilidad y mortalidad (6), como se observa en la Figura 2. Estos trastornos presentan entre un 10 a 20% de incremento de riesgo de suicidio, o sea un aumento de hasta 20 veces en la tasa de suicidios respecto de la población general (1), (5), (7), (8).

El reducir el enfoque del trastorno bipolar sólo a una perspectiva tradicional, es decir estableciendo una clara delimitación entre trastornos bipolares (entendidos como aquéllos que presentan episodios maníacos o hipomaníacos) y los unipolares (que sólo presentan fases depresivas), conllevaría a que probablemente un gran número, si no la mayoría

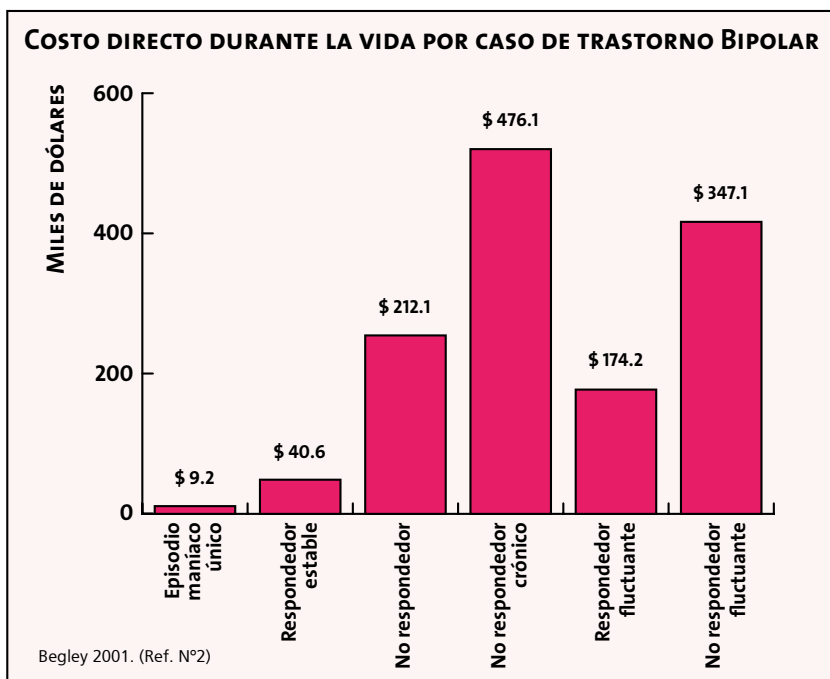


FIGURA 1

de pacientes bipolares sigan siendo no identificados, es decir no diagnosticados y por ende no tratados adecuadamente. Sin embargo, esta visión dicotómica es aún persistente en los sistemas de clasificaciones de enfermedades como el ICD10 (9), DSM IV-TR (10) aunque ello no se ajuste a lo que tanto clínicos como investigadores han observado mayoritariamente.

Es por esto que es especialmente importante abordar un grupo de patologías preponderantes e ineludibles en el ámbito del quehacer clínico, como son los cuadros referidos como "soft" dentro de los englobados bajo la terminología bipolar.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS HACIA LA CONCEPCIÓN DEL ESPECTRO BIPOLAR

Si bien en los últimos años ha predominado la idea de separar nítidamente las formas bipolares de las unipolares, la existencia de un continuo entre las formas maníacas y depresivas cuenta con importantes antecedentes históricos. La evolución histórica de los cuadros bipolares ha sido revisada por varios autores

(11) (12) (13), quienes refieren que el concepto aparece en el siglo I AC, pero las primeras descripciones pertenecen a Arateus de Capadocia en el siglo II DC, quien ya relacionaba las formas maníacas con las formas melancólicas de enfermar. Destacan en el siglo XIX, en la psiquiatría francesa la descripción de la

Folie à Double Forme por Baillarger en 1845 y de la *Folie Circulaire* por Falret en 1854. En Alemania, Kraepelin, entre 1904 y 1921 (14), describió las *psicosis maniaco depresivas* y también diferentes *estados afectivos subsindromáticos*, a los que llamó *temperamentos afectivos* y que postuló que serían parte del mismo proceso patológico. Más cercanamente, en los años 60, (15) (16) (17) se plantea la franca dicotomía bipolar /unipolar. En 1975, Fieve y Dunner (18) acuñan el concepto de *Bipolar II* en pacientes hospitalizados *que tienen historia de hipomanía*. En 1980, el DSM III (19) establece una clara diferenciación entre cuadros bipolares y unipolares. En 1981 Akiskal (20) plantea la existencia de los *trastornos subafectivos: distimias, ciclotimias y trastornos bipolares II*. En 1983, (21) Akiskal plantea el concepto de espectro bipolar. En 1994, el DSM IV(22) reconoce los bipolares II, entendiéndolos como cuadros en los que, además de los episodios depresivos, puede haber episodios hipomaníacos. En 1998, Angst (23) estudia ampliamente la epidemiología de la hipomanía y de la bipolaridad II y termina por adscribirse a la postura de espectro bipolar (24). En el 2003, Akiskal (25) plantea un com-

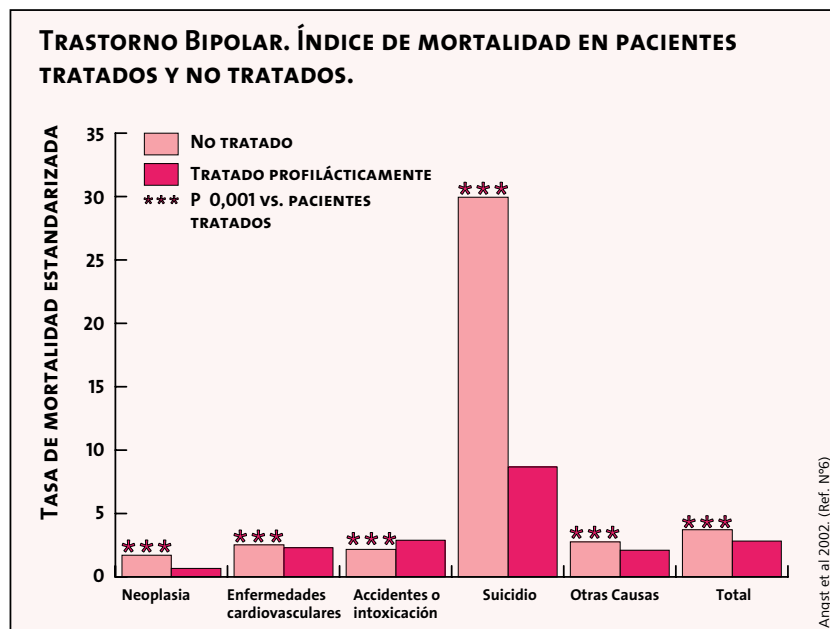


FIGURA 2

pleta revisión del espectro bipolar entre los que denomina como fenotipo “duro” el representado por los bipolares tipo I (psicóticos o no psicóticos) y los llamados “soft”, bipolares II y más allá dentro del espectro bipolar.

CLASIFICACIÓN DE LOS CUADROS BIPOLARES

La clasificación del DSMIV-TR (2000) (10), en su última versión, agrupa los

Desórdenes Bipolares de acuerdo a la Figura 3. Según el DSM IV- TR (10), estos episodios maníacos e hipomaníacos deben cumplir con una serie de criterios diagnósticos tanto en número como en duración (Figura 4).

En otras clasificaciones el espectro bipolar (EB) incluiría tanto las formas fácilmente reconocibles como bipolares (bipolares I que presentan manías e hipomanías y depresiones), como todos los demás trastornos cíclicos (bipolares

II- que presentan sólo hipomanías y depresiones) y más allá dentro del espectro bipolar, ciclotimia, viraje hacia manía o hipomanía por uso de antidepresivos y estados mixtos (25). El espectro bipolar “soft”, es decir, bipolares II y más, implica la existencia de un continuo desde los cuadros bipolares II a las depresiones estrictamente definidas como unipolares, y actualmente también las patologías subumbrales. Es decir que no cumplen con todos los criterios requeridos para un cuadro completo, sino presentan sólo algunos síntomas que interfieren en el curso del diario vivir del paciente. (11) (12) (24). La incorporación de los cuadros *hipomaníacos* (18) (15) (21) como entidad diagnóstica válida hizo posible esta categorización. Si a esto sumamos los cuadros *mixtos* y los de los *cicladores rápidos*, más la consideración de la influencia de los *temperamentos* en las formas clínicas o fenotipos, este espectro de patología “soft” bipolar se ha ido ampliando considerablemente. Especialmente a expensas del decremento de las depresiones uni-

FIGURA 3 / Visión general Diagnóstica (DSM-IV-TR)

BIPOLAR I	BIPOLAR II	CICLOTIMIA	BIPOLAR “NE” (No especificado)
Episodio maníaco	Hipomaníaco	Estados de ánimo	No cumplen
Episodio mixto*	Deprimido	no cumplen todos los	criterios específicos
	Nunca un episodio	criterios para	para cualquier
	maníaco o mixto	episodios depresivos,	trastorno bipolar
		maníacos o mixtos.	específico
*Episodio mixto: Se cumple tanto con los criterios de un episodio maníaco y para un episodio de depresión mayor.			(Ref. N°10)

FIGURA 4 A / Criterios para el episodio maníaco según DSM-IV-TR

American Psychiatric Association (Ref. N°10)

- A.** Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).
- B.** Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y han estado presentes en un grado significativo:
 1. autoestima exagerada o grandiosidad
 2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
 3. Más hablador de lo habitual o verborreico
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
 5. Distrabilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
 6. Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora
 7. Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., comprometerse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
- C.** Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.
- D.** La alteración del estado de ánimo es suficientemente severa como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
- E.** Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p.ej. una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapia electroconvulsiva, terapia lumínica, etc) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

polares que presenten algún elemento hipomaniaco, también llamados "falsos o pseudo unipolares" (24).

Debemos insistir en que estos cuadros bipolares "soft" constituyen la gran mayoría de los pacientes ambulatorios, y *habitualmente no son diagnosticados*, y por ende no son bien abordados e investigados como ya mencionamos (26).

Si bien el DSM IV exige cuatro días de duración de los síntomas arriba mencionados, Angst, et al (24) y Akiskal et al (27), junto a otros (28), describen una patología bipolar II subumbral, con sólo algunos síntomas de hipomanía o un síndrome de duración menor a cuatro días o bien más leve, en el sentido de presentar sólo algunos síntomas -al menos tres de siete- pero que son significativos en cuanto a bipolaridad, *pues debe ser un cambio de funcionamiento que pueda ser connotado por el paciente (lo que es más infrecuente) o por terceros*. Estos cuadros subumbrales se darían ya sea asociados a una depresión mayor o con una depresión leve. Pero constituirían signos de bi-

polaridad que llegarían en un continuum en levedad hacia a la normalidad (24).

EPIDEMIOLOGÍA

Los conceptos de bipolaridad más amplia antes mencionados, han sido de alta relevancia psicopatológica, ya que dan cuenta del quehacer clínico mayoritario respecto al ámbito de la bipolaridad (27), sumado a la cronicidad de los mismos (28) (29) (24). Esto se confirma más aún, cuando se ha observado que tres de cuatro familiares de un probando bipolar, *no van a presentar un desorden bipolar completo* (30), sino un cuadro comprendido probablemente correspondiente al llamado espectro bipolar, más frecuentemente de tipo depresivo (31). Se estima por ello, que al menos un 4 a 5% (11) (32) (23) de la población estaría en riesgo de desarrollar un cuadro de este tipo (26), e incluso tal vez un porcentaje mayor (11) (33), lo que iría mucho más allá del 1% estimado clásicamente (34) (35) (36) (12). Se ha reportado que el 47% de los fami-

liares de primer grado de probandos bipolares II y 22% de los familiares de probandos bipolares I, tendrían un fenotipo bipolar II, lo que hace que los bipolares II sean por ello el fenotipo mayoritario de presentación bipolar (37). Un estudio chileno realizado por Benjamín Vicente y cols. constata una prevalencia de vida de 2,2% para la población chilena según publican en la Revista Médica de Chile el año 2002.

Cuando uno de los padres tiene un trastorno bipolar, el riesgo es de 10%, comparado al riesgo del 1% de la población general. Así mismo, los estudios en gemelos monozigotos revelan una concordancia de alrededor de un de un 65% y para gemelos dicigotos de alrededor de 14% (38). En resumen, diversos trabajos (39) (23) (11) (27) (28)(40) mencionan que el espectro bipolar llegaría a cubrir hasta el 50% de todos los trastornos del ánimo y que la población estaría a lo menos a un 5% de riesgo de un desorden del espectro bipolar, yendo mucho más allá del tradicional 1%. Por lo tanto, y a diferen-

FIGURA 4 B / Criterios para el episodio hipomaniaco según DSM-IV-TR American Psychiatric Association (Ref. N°10)

- A.** Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos cuatro días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.
- B.** Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:
 1. autoestima exagerada o grandiosidad
 2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo tres horas de sueño)
 3. más hablador de lo habitual o verborreico
 4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
 5. distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
 6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora
 7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., comprometerse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
- C.** El episodio está asociado a un cambio inequívoco en la actividad que no es característico de la persona cuando está asintomática.
- D.** La alteración del estado de ánimo y el cambio en la actividad son observables por los demás.
- E.** El episodio no es suficientemente severo como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni tampoco hay síntomas psicóticos.
- F.** Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a los hipomaniacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepressivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deberían diagnosticarse como trastorno bipolar II.

cia de la creencia habitual, los trastornos bipolares (incluyendo todo su espectro) pueden ser tan frecuentes, o incluso más, que las depresiones unipolares (39). Según un reciente estudio de Angst (24), en que se estudió una cohorte de la comunidad seguida por 20 años *prospectivamente*, con un criterio amplio de definición de los desórdenes bipolares II, se llegó a una tasa acumulada de prevalencia de 10,9% para estos cuadros, comparado al 11,4% de las depresiones mayo-

res definidas también de forma amplia.

RESEÑA BÁSICA SOBRE LOS TRASTORNOS BIPOLARES

Se observa una gran heterogeneidad de los síntomas y variación en severidad, de un paciente a otro (41) (Figura 5). Lo mismo ocurre con el número de episodios, su duración y el patrón de polaridad, es decir, depresiones, manías, hipomanías o episodios mixtos. (42). A pesar de los tra-

tamientos modernos, la remisión completa es infrecuente, con un alto grado de variabilidad en las formas clínicas residuales (43), como se observa en la Figura 6. La edad promedio de comienzo sería a los 20 años, aunque un 28% de los diagnosticados como bipolares han tenido un inicio de la enfermedad antes de los 13 años de edad (44). La prevalencia por sexo es 1:1 en bipolaridad I y con predominio de mujeres hasta tres veces en Bipolaridad II y EB. Los Trastornos Bipolares con síntomas maníacos o hipomaníacos presentan diferentes dominios sintomáticos que se describen en la Figura 7 (45).

La morbilidad del trastorno bipolar (recurrencia en más del 90% de las personas afectadas) y el aumento de recurrencias de los episodios puede limitar la respuesta al tratamiento (5) (46), (Figura 8).

Si bien los episodios maníacos o hipomaníacos son los que definen el diagnóstico, habitualmente dan cuenta de menos morbilidad que las fases depresivas. *Los desórdenes bipolares son predominantemente de sintomatología depresiva en su presentación* con un mayor nivel de disfunción global, más mortalidad y morbilidad que la manía bipolar como se puede

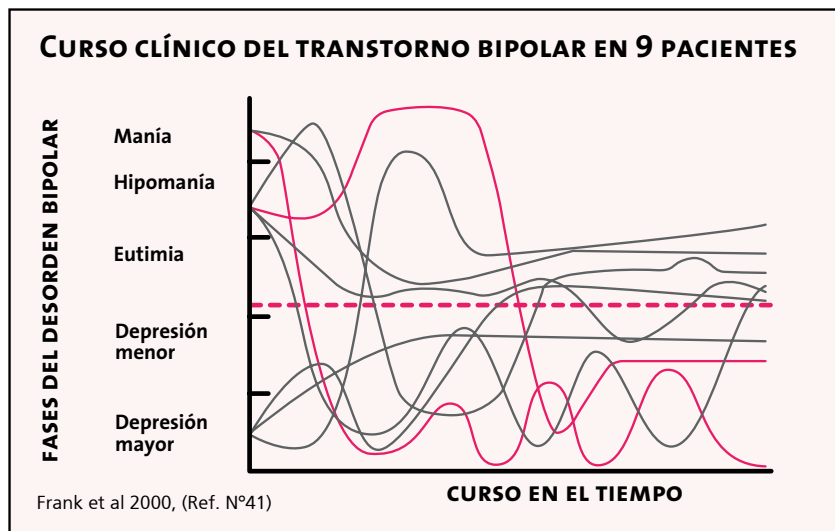


FIGURA 5

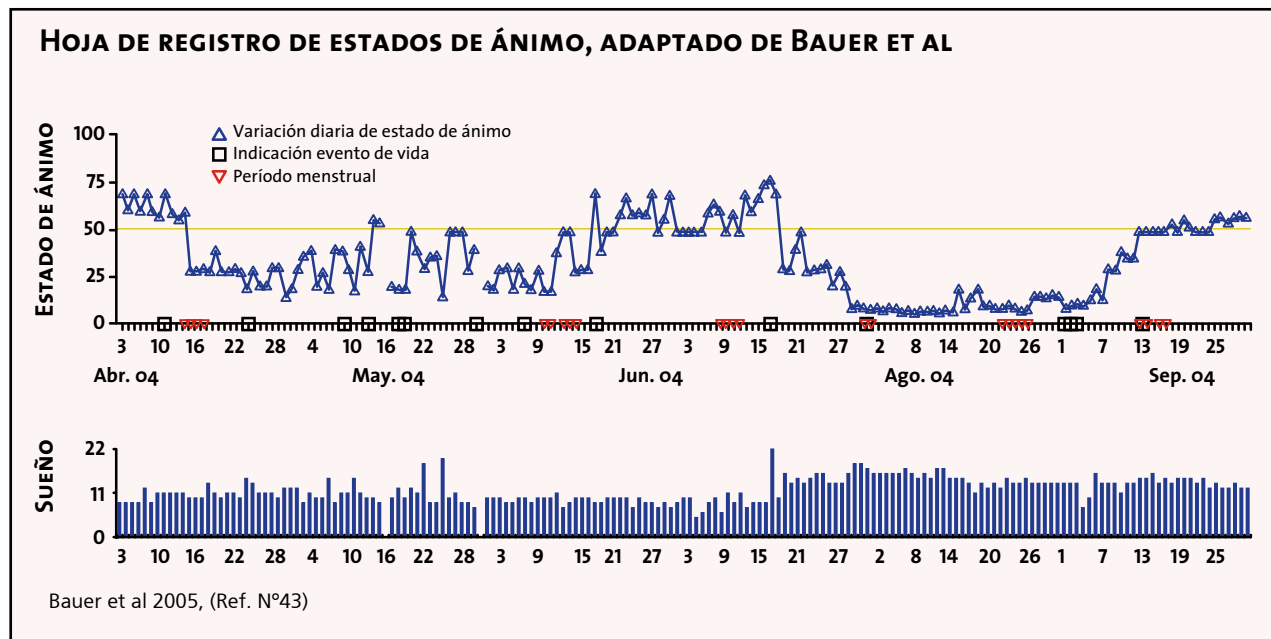


FIGURA 6

observar en la Figura 9 (47) (42). Por otra parte, los pacientes también presentan más síntomas subsintomáticos de depresión -es decir que no cumplen con todos los criterios para una depresión mayor- que síntomas hipomaniacos y mixtos (48) (49). En este sentido, la depresión bipolar es el cuadro menos reconocido y diagnosticado correctamente y puede ser la primera manifestación de un trastorno bipolar, y un 30% de ellos va a ser diagnosticados como depresiones en la atención primaria (50). Algunas señales que orientan a que se podría tratar de una depresión bipolar serían:

- Edad de comienzo precoz de la depresión.
- Inicio en el postparto.
- Cambios de humor estacionales.
- Hipersomniay/o inhibición psicomotora.
- Aumento de la agitación / o estado mixto con el tratamiento antidepressivo.
- Anhedonia severa.
- Depresión con elementos catatónicos/ psicóticos.
- Historia familiar de bipolaridad.
- Manía o hipomanía a consecuencia del tratamiento farmacológico.
- Historia de recurrencia de episodios depresivos breves.

La dificultad diagnóstica de estos pacientes bipolares, se debe a que la mayor parte de las veces los pacientes pasan con más sintomatología depresiva como ya mencionamos, sumado a la alta comorbilidad de estos cuadros clínicos. Esto ha llevado a que la mayor parte de los casos

o no recibe el diagnóstico, o es diagnosticado erróneamente. Pasan a veces 10 años de sintomatología antes del diagnóstico correcto (51) (52). Es así como estos autores, con datos de la NMDA (National Depression and Manic Depressive Association), encuentran que el 69% de los diagnósticos iniciales se distribuyeron en: depresión 60%, ansiedad 26%, esquizofrenia 18%, ClusterB de personalidad 17% y abuso de alcohol 14%. De los pacientes sintomáticos, el 35% pasó 10 ó más años antes de un diagnóstico correcto, y eso que el 26% de ellos tuvo tres o más evaluaciones previas. Por otra parte, un estudio epidemiológico (44) encontró que el 80% de los pacientes que tuvieron un cuestionario positivo (MDQ Mood Disorder Questionnaire) para trastorno bipolar en la comunidad, no fueron diagnosticados correctamente y sólo el 20% de los pacientes detectados positivamente como bipolares, recibió este diagnóstico de un médico, el 31% fue diagnosticado como depresión unipolar, en tanto que el 49% no recibió diagnóstico alguno.

El cambio diagnóstico entre unipolar y bipolar también es frecuente como lo demuestra la Figura 10 (53) (54) (55) a lo largo de estudios longitudinales.

Los pacientes que tienden a no ser reconocidos o mal diagnosticados serían: hombres jóvenes, caucásicos, con menos síntomas incapacitantes y de mayores in-

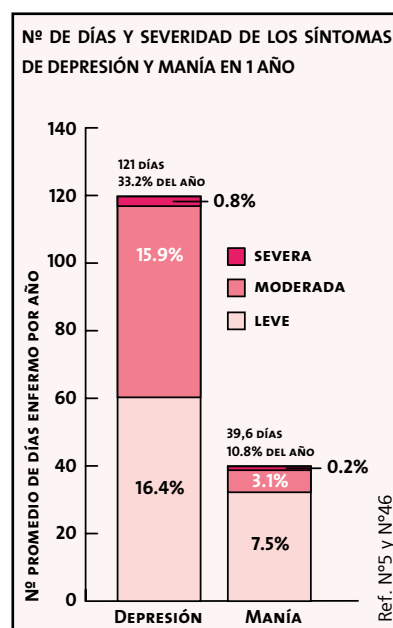
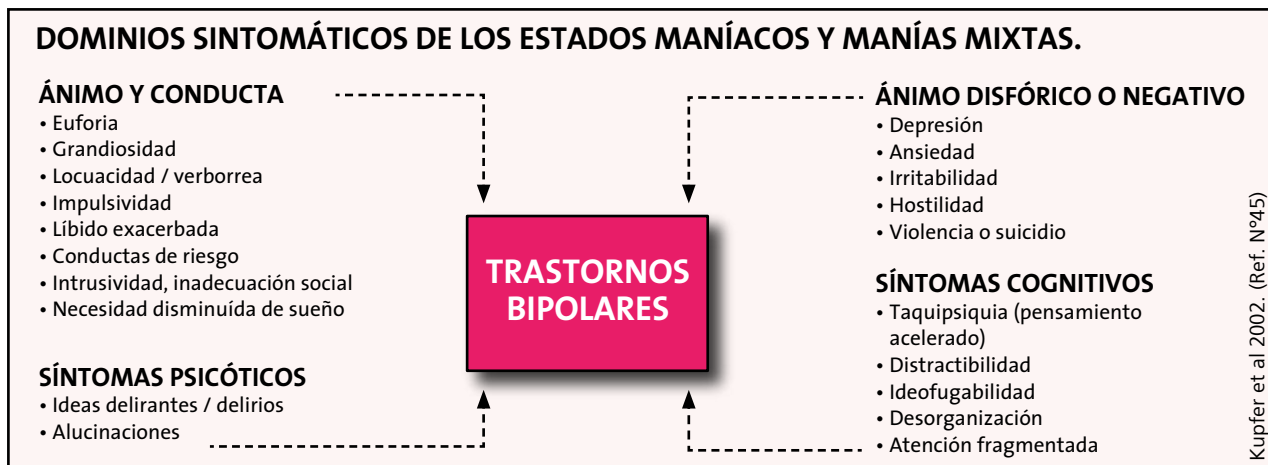


FIGURA 8: Tres veces más días de depresión, que manía en 258 pacientes evaluados diariamente por un año.

gresos, al igual que mujeres con las mismas características y con menor abuso de alcohol y drogas que otros con esta misma patología. En contraste, son mayormente identificados como bipolares, aquellos que presentan pensamiento en tropel o aceleramiento del pensar, conductas de gasto desmedido, alta distractibilidad, dificultad para concentrarse, euforia en grado variable y conductas de riesgo excesivo (56). Por estas razones se debe preguntar activamente por síntomas de hipomanía y manía, tanto al paciente como



Kupfer et al 2002. (Ref. Nº45)

FIGURA 7

PREDOMINIO DE SÍNTOMAS DEPRESIVOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS BIPOLAR I Y II

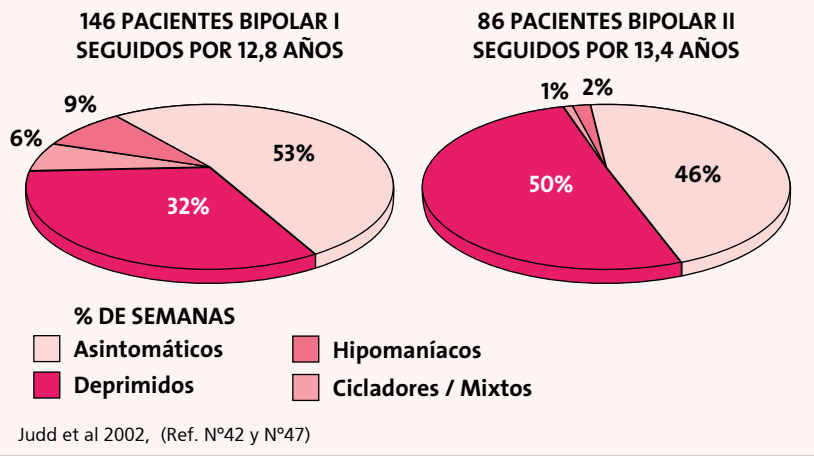


FIGURA 9: Los síntomas de trastornos bipolares son crónicos y predominantemente depresivos.

a sus familiares si es posible, además de investigar la existencia de antecedentes familiares de bipolaridad.

Los trastornos bipolares presentan un alto nivel de comorbilidad. Las patologías concomitantes más frecuentes observadas en diferentes estudios son:

- Abuso de sustancias que fluctúa entre el 33% y el 70% (57) (58). La alta comorbilidad observada en el estudio ECA norteamericano (Epidemiologic Catchment Area Study) se puede observar en la Figura 11 (59) (60). Por otra parte, otro

estudio encontró en una población de abusadores de cocaína un 30% de pacientes con características bipolares (61). Las mujeres bipolares tienen proporcionalmente unas seis veces más frecuencia de riesgo de abuso de alcohol que la población general, y a su vez los hombres tienen un riesgo casi dos veces el de la población general en cuanto abuso de alcohol.

- Desórdenes de ansiedad entre el 12 y 37%, desórdenes obsesivos compulsivos entre 13 y 25% (57), déficit atencional hiperactivo en 24% de los casos

(62) y con patología no psiquiátrica entre el 3 y el 13% (63).

Aunque lejos de la intención de este artículo, no podemos dejar de mencionar alguno de los hallazgos biológicos en cuanto a anomalías cerebrales encontrados en los trastornos bipolares, como son: selectiva disminución de la glia en las regiones prefrontales, corteza cingulada anterior y amígdala, disminución neuronal de N-metil aspartato en el corteza frontal, disminución de la proteína fibrilar ácida en el corteza prefrontal, disminución de la reelina y de la glutamato decarboxilasa, hipofunción frontal e hipocámpica en estudios de PET (Tomografía de emisión por positrones), hiperactividad de la amígdala y cerebelosa en PET, pérdida del balance de la conectividad entre las regiones del cerebro, etc. (64).

BIPOLARIDAD II Y EL ESPECTRO BIPOLAR "SOFT": CLÍNICA DEL ESPECTRO BIPOLAR "SOFT"

Probablemente, la mayor dificultad para reconocer los cuadros del espectro bipolar "soft", sea la detección de las manifestaciones más sutiles de la hipomanía. En ese sentido, muchas de las manifestaciones clínicas del espectro "soft" se dan más en la esfera interpersonal, psicomotora, vocacional u otras, más que solamente en lo notorio de un cambio de fase de ánimo (21).

Las características que se han observado en estos pacientes serían las siguientes: ocurrencia de depresiones mayores recurrentes, signos de bipolaridad "soft" (hipomanía o ciclotimia), viraje durante los episodios depresivos, hipersomnia e hiperfagia, tensión e inquietud, apariencia atractiva y vistosa, y biografías tormentosas (65). También, y no pocas veces, consultan en torno a sus problemas de comorbilidad, especialmente ansiosa, de abuso de sustancias y pueden existir otras como del espectro obsesivo compulsivo, etc. (12) (66).

Hay importante sobreposición con las llamadas depresiones atípicas y desórde-

DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS DE ENFERMEDAD BIPOLAR

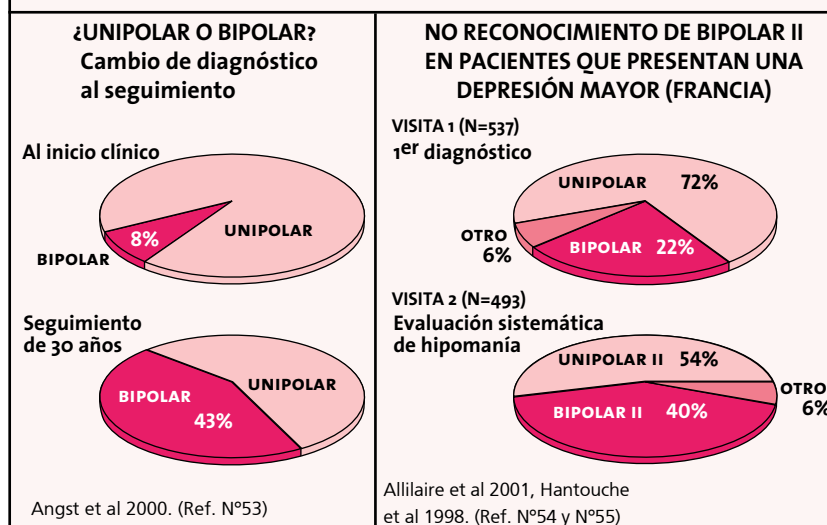


FIGURA 10 A

FIGURA 10 B

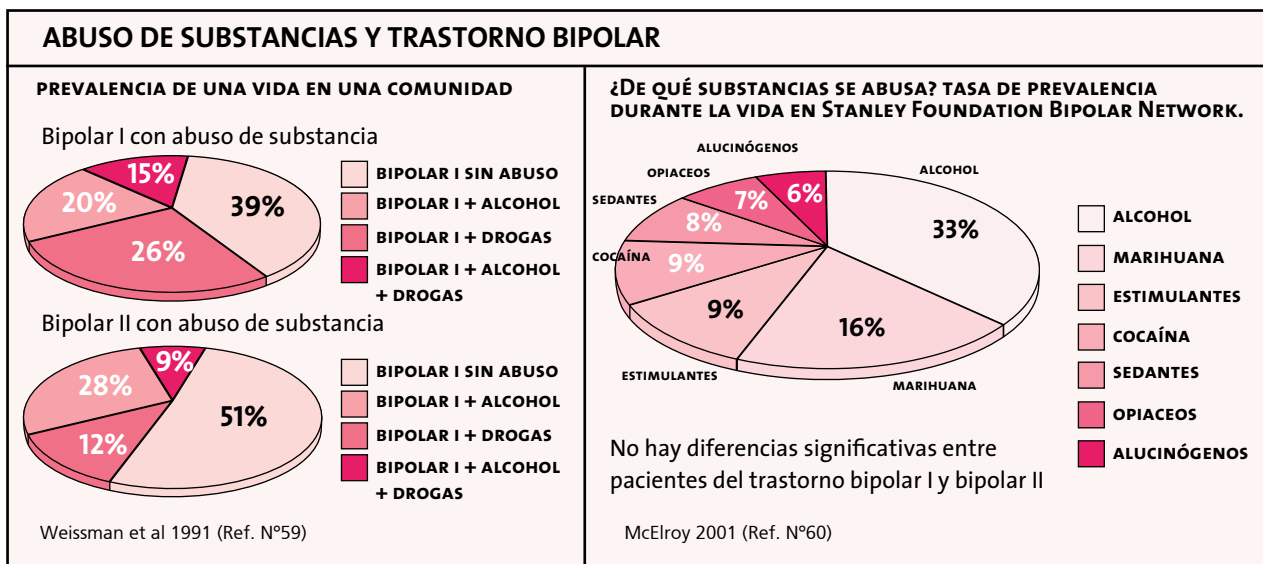


FIGURA 11

nes llamados fronterizos de personalidad, como también con la alta comorbilidad ansiosa y otras que frecuentemente despliegan los pacientes del espectro "soft" (66). Un estudio (42), mostró que 86 pacientes bipolares II seguidos en forma prospectiva durante un promedio de más de 13 años, mostraron que pasaban sintomáticos el 53,9% de las semanas, siendo el 50,3% de éstas con sintomatología depresiva, 1,3% hipomaníacas y ciclando o con sintomatología mixta 2,3%. El curso de la patología bipolar II mostró ser crónico y de predominio más bien depresivo que hipomaníaco u otro. La sintomatología registrada para un mismo paciente, fue fluctuante en severidad a lo largo del tiempo, siendo estos preponderantemente de tipo menor y subsindromático. *La combinación de síntomas subsindromáticos, depresiones menores y síntomas hipomaníacos fueron tres veces más frecuentes que los síntomas de depresión mayor.* En los casos de distimia y ciclotimia, el componente afectivo puede ser de baja intensidad, pero de curso crónico, persistente o de alta intermitencia, lo que hace muy difícil a los clínicos poder separar una postura o actitud de vida (un rasgo de personalidad) de una situación de estado (depresión). Y por ende el diagnóstico de personalidad o caracterial en los indivi-

duos con patología "soft" (20) (65) (67).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HIPOMANÍA

Por la importancia de la *hipomanía* en la definición de la bipolaridad II y del espectro "soft", detallaremos a continuación sus *características clínicas* (26).

En grado variable -tanto en número como en intensidad- el paciente puede presentar los siguientes síntomas y signos:

- Alegría y jocosidad exageradas a la circunstancia o situación, o bien irritabilidad.
- Hipersociabilidad.
- Aumento del impulso y conducta sexual.
- Verborrea y elocuencia.
- Autoafirmación y optimismo.
- Desinhibición e imprudencia.
- Necesidad reducida de sueño.
- Sentimiento de vitalidad aumentado.
- Involucramiento en múltiples / nuevos proyectos.

Estos síntomas y signos serían observados en un estado que no tendría una causa aparente, o bien estas manifestaciones serían desproporcionadas a la situación; que además cursa con labilidad, inestabilidad emocional y no infrecuentemente con presencia de disforia. Con frecuencia se puede también observar abuso de

sustancias e impedimento transitorio del juicio social. Todo este cuadro o episodio puede ser precedido o seguido de una depresión retardada. La *hipomanía* tiende a ser *recurrente* como característica central, y *muchas veces sin relación a la circunstancia vital individual* (26).

Es necesario por otra parte hacer el diagnóstico diferencial de hipomanía y con la *manía* y a este respecto podemos señalar que a menudo se observa que en la manía es imposible mantener una conversación significativa por cualquier lapso de tiempo. El estado eufórico o extático, deriva fácilmente hacia ánimo beligerante y querulante cuando se les contraviene o perciben como tal los argumentos del otro. Hay muy frecuentemente francos delirios de grandiosidad y autopercepción de talentos exagerados, como también delirios paranoídeos de referencia, de carácter erótico etc. Se observa pérdida del juicio crítico de realidad, al punto que la actividad expansiva lleva a serios problemas personales, sociales, laborales, económicos, etc.

TEMPERAMENTOS Y ESTADOS MIXTOS

La influencia de los temperamentos es determinante en los estados "soft" y

SUBTIPO AFECTIVO	ÁNIMO	PENSAMIENTO	ACTIVIDAD
Manía depresiva o ansiosa	Disforia	Aumentado	Aumentada
Depresión agitada	Quejoso	Aumentado	Aumentada
Depresión con pensamiento ideofugal	Tristeza	Aumentado	Disminuida

afectivos mixtos, muchos de estos del espectro “soft”. Por esta razón es importante el conocimiento de las características más relevantes de los diferentes tipos de temperamento. Entendemos aquí por temperamento las tendencias determinadas constitucional o genéticamente y por ende con un posible sustrato neurobiológico subyacente. En el caso de los temperamentos se trata de características que no están ligadas a un episodio afectivo sino que constituyen una pauta de comportamiento habitual del individuo.

En cuanto a las características premórbidas encontradas en muchos de los pacientes maníaco depresivos, Kraepelin (14) ya habría postulado la existencia de temperamentos *afectivos* (*depresivo, maníaco, irritable y ciclotímico*), que también habrían sido suscritos posteriormente por Kretschmer (68). Estos temperamentos afectivos los postuló como características constitucionales, premórbidas que subyacerían a lo largo de toda la vida y a los cuales volvería el individuo una vez pasado el episodio, más que volver a un estado eutímico y por ende muchas veces considerado como un estado subafectivo. Serían para Kraepelin formas atenuadas de la enfermedad o rudimentos de las mismas.

Algunos autores (69) (70) (71) (67) postulan que las patologías o fenotipos del eje I del sistema DSM, estarían teñidas o infiltradas por estas características temperamentales y que podrían “exagerarse” cuando los individuos fracasan en enfrentar exigencias, ya sea biológicas o situacionales.

En cuanto a la patología “soft”, formas sutiles de hipomanía se observan como parte *del temperamento ciclotímico e hipertímico*. (20) (65) (71). Esta última clasificación de algún modo vino a comple-

mentar la propuesta previa, en la que incorpora como criterio el temperamento y los antecedentes familiares, constituyendo así un espectro que va desde el trastorno bipolar I clásico hasta la depresión unipolar vera.

Describen así un *temperamento depresivo* (o subafectivo distímico) (72), de comienzo temprano, antes de los 21 años, con fluctuación diurna peor por las mañanas y cuadros de depresiones leves intermitentes. Serían individuos sombríos, escépticos, pesimistas, que carecen de humor y con tendencia a los auto-reproches, hiper-críticos y quejumbrosos y que sufren habitualmente de hipersomnía y anhedonia y preocupación aprensiva y angustiosa y poco dados a la acción.

Otros serían de *temperamento irritable* (26) (73), también de comienzo temprano, antes de los 21 años. Serían personas irritables / coléricas, que presentan inquietud disfórica e impulsividad, con eutimia infrecuente, hiper-críticos, quejumbrosos, malos bromistas, pesados y obstruccionistas.

Los con *temperamento hipertímico* (70) (73), por el contrario, serían individuos alegres y exuberantes, sociables, cálidos y generosos, articulados, ingeniosos y elocuentes, sobre-optimistas y desaprensivos, seguros de sí mismos, jactanciosos y grandiosos, energéticos, llenos de planes y actividades extras, sobre-involucrados y entrometidos. También serían desinhibidos y buscadores de sensaciones y estímulos. Son personas de poco

dormir, en general menos de seis horas. Los con *temperamento ciclotímico* (65) exhibirían manifestaciones presentes precozmente desde la adolescencia o adultez temprana, con fases que duran pocos días, independientes del acontecer y con infrecuente eutimia. Presentarían letargia y disconfort somático, alternante con sentirse bien. También se presentan inestables y con confianza en sí mismos, fluctuante además de introversión alternante con búsqueda desinhibida de compañía, alternancia de auto-descalificación y sobrevaloración, pesimismo, preocupación angustiosa, alternada con optimismo y desaprensión, poca ingeniosidad, alternada con pensamiento agudo y creativo; lentificación y embotamiento de los sentidos, alternado con agudeza y nitidez. Tendrían hipersomnía, alternante con poca capacidad de sueño, lentitud psicomotora, alternante con hiperactividad y por ende marcada irregularidad en la cantidad y calidad de la productividad.

TRASTORNOS BIPOLARES MIXTOS Y MIXTOS “SOFT”

Se tratarían de una transición asincrónica entre las dos fases de la enfermedad maníaco depresiva y que el paciente habría quedado atrapado en el proceso de cambio o “switch”. Por otra parte, en cuanto a los estados mixtos, tipos de estados mixtos (o subtipos afectivos) que se observan en la práctica clínica (12).

Se trata de cuadros de evolución arrastrada y altamente disfóricos, algunos con características atípicas (74), que cursan con manía o bien hipomanías en vez de manías francas. Entre las características de los cuadros mixtos se pueden señalar las siguientes entre otras y que se presentan en grado de intensidad variable: se-

PREDICTORES DE BIPOLARIDAD	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Hipomanía emergente por antidepresivos:	44%	100%
Historia familiar de bipolaridad I:	42%	98%
Pedigrees de alta carga genética:	32%	84%

rían pacientes con insomnio refractario, humor irritable persistente, fatiga y anergia, pensamiento acelerado, agitación variable, ansiedad flotante y/o crisis de pánico, agitación psicomotora más o menos intensa, excitación sexual no infrecuente, obsesión e impulsividad suicida, e "histrionismo" con genuinas expresiones de sufrimiento (26).

Por estas características, la relación de los estados mixtos con los llamados trastornos de personalidad y especialmente el de las llamadas personalidades fronterizas, ha sido motivo de intensa polémica (20) (72). Por razones de la extensión del tema, nos permitimos sólo señalar este punto, pero no podemos dejar de mencionarlo por sus implicancias psicopatológicas, de abordaje terapéutico y pronósticas y que es motivo de actual y continua investigación.

A estas características se pueden agregar que el "sello" de estos cuadros mixtos, es la marcada inestabilidad del ánimo, más otras señaladas por diversos autores (75) (76) (77) (78) (79) (80) (66) como el que son más comunes en mujeres que en hombres y más frecuentes en pacientes jóvenes o, añosos, a veces con daño neurológico de grado variable. En los cuadros mixtos se observa frecuente asociación con abuso de alcohol y sustancias, y la existencia de más episodios mixtos previos y también más depresivos previos, que maníacos. La historia familiar de estos pacientes presenta más carga de depresión que de manía, y el riesgo de suicidio es más alto que en otras formas de bipolaridad. Tendrían peor pronóstico (los episodios son de mayor duración) y pueden exacerbarse con los antidepresivos. Pueden tener relación con la presencia de ciclos rápidos, (pacientes llamados cicladores rápidos) -más de cuatro ciclos al año- con los que comparten varias características: ambos son más frecuentes en mujeres, suelen asociarse a anomalías tiroideas, responden mejor a valproato y clozapina (en los casos resistentes) que a litio y ambos cuadros pueden exacerbarse con la administración de

antidepresivos (75) (81).

FACTORES PREDICTIVOS DE BIPOLARIDAD II

Un estudio prospectivo en Depresión Mayor determinó la sensibilidad y especificidad de una serie de predictores de bipolaridad, siendo los mejores predictores el viraje con antidepresivos como predictor de bipolaridad II, historia familiar de bipolaridad I y pedigrees de alta carga genética (82).

El viraje con antidepresivos como indicador de bipolaridad ha sido señalado por numerosos autores desde hace ya algún tiempo (83) (84) (21) (82) (85) (86) (87). Por otra parte, en un estudio colaborativo de Depresión del National Institute of Mental Health (NIMH) en 559 pacientes con depresión mayor no bipolares al inicio, se encontró que a los 11 años de seguimiento el 3,9% se convertía en Bipolar I y el 8,6% a Bipolar II (88).

Algunos alcances terapéuticos generales de la Bipolaridad, especialmente la Bipolaridad II y el Espectro bipolar:

Aunque el tratamiento y algoritmos de decisión terapéutica acerca de los Bipolares I y II y estados mixtos no es el tema que aborda este artículo, se deben señalar aquí tres aspectos básicos generales, delineados más abajo, del tratamiento de los pacientes bipolares. Se debe entender desde un comienzo que *el tratamiento es prácticamente siempre de resorte del especialista, por la complejidad y variabilidad de las manifestaciones clínicas y el riesgo de suicidio no pocas veces presente*. Se pueden distinguir al menos, dos momentos a lo largo del curso de la enfermedad, como son el tratamiento de los episodios ya sean depresivos, mixtos, maníacos o hipomaniacos y muy importantemente el tratamiento interepisodios, que al conocimiento actual, es una tarea a larga data y a permanencia (8). Por ello es fundamental considerar:

1- Es muy importante establecer y afianzar una alianza terapéutica para cauterizar el cumplimiento del tratamiento y así evitar recaídas, peores resultados y em-

peoramiento del pronóstico, especialmente tomando en cuenta que para muchos de estos pacientes los beneficios percibidos a raíz del tratamiento son difíciles de apreciar. *Muchos pacientes consideran "normales" sus oscilaciones del ánimo y dan explicaciones alternativas del por qué la ocurrencia de éstas. Otros tienden a negar que están enfermos y que por cuánto tiempo se les propone tratamiento si se sienten tan bien entre episodios, especialmente aquellos con un trasfondo hipertímico*. Las consecuencias por la falta de introspección que producen los síntomas activos, interrupciones en la biografía, la tendencia a la externalización de los problemas y el gusto y/o beneficio percibidos por el paciente derivado de los estados de exaltación hipomaniaca (mayor "creatividad" y productividad, según ellos), son poco percibidos como un daño personal. No infrecuentemente los pacientes *se quejan de que la medicación no los deja ser "ellos" y que controla su afectividad, en general sintiéndose "bien, pero planos" y que tienen que "estar preocupados de tomar la medicación"* y que esto los desvalorizaría o bien los haría menos atractivos y menos productivos. Todo esto sumado a los efectos adversos, la larga duración propuesta y costos, son todas amenazas para la continuidad del tratamiento (89) (90). Más aún cuando la polifarmacia es la regla en el tratamiento, con un promedio entre dos y siete fármacos simultáneos prescritos por paciente (5).

2- En vista de lo señalado previamente **para el tratamiento farmacológico** (91) (92) (90) (93), se debe tomar en cuenta, que para que se cumplan las indicaciones, es necesario que resulten factibles y llevaderas a largo plazo para el paciente y, por lo tanto las elecciones deben incluir en lo posible, las consideraciones o aprensiones por parte de éste. Por otra parte, se debe investigar si el no cumplimiento o falta de adherencia, si lo hubiere, no corresponde realmente a falta de eficacia y se debe estar en permanentemente en actitud activa en cuanto a efec-

tos adversos y cómo estos le afectan a él personalmente. a) *Se sugiere evitar la mayor parte de los antidepresivos en lo posible durante el tratamiento del episodio agudo a menos que se usen en concomitancia con estabilizadores del ánimo y tratar de disminuir las dosis en la remisión y más aún como tratamiento de mantención, por su potencialidad de provocar viraje a hipomanía o eventualmente manía, o bien llevar el cuadro clínico a una enfermedad de ciclos rápidos, que tienden a ser más resistentes y a ensombrecer el pronóstico. De usar antidepresivos, ojalá se utilicen lo estrictamente necesario y del grupo de los IRS (que tengan menor propensión a viraje) o incluso algunos IMAOS como segunda línea, en caso de no respuesta a los ISR y de atipicidad de los ritmos biológicos (sueño, apetito, peso, etc).* b) De modo general se puede afirmar *que los estabilizadores del ánimo son el tratamiento de elección* (94): la lamotrigina constituiría la mejor alternativa para los casos con más recurrencias depresivas (que son los más frecuentes) y más resistentes; el litio tal vez sería mejor para los bipolares II “alegres” y el valproato para los bipolares II “inestables”; la carbamacepina para aquellos con tendencia a la agitación disfórica e irritable; la adición de gabapentina sería una buena opción para aquellos con comorbilidad ansiosa; la asociación litio/valproato/ u otras combinaciones, estaría indicada cuando la respuesta es sub-óptima. c) *Agregar antipsicóticos atípicos* en dosis moderadas habitualmente, y para los casos más resistentes, inestables e incapacitantes, incluyen la clozapina (95).

3.- Combinar la fármaco-terapia con intervenciones no farmacológicas (96), es necesario para un tratamiento exitoso a larga data. Entre éstas serían especialmente importantes las de *psicoeducación* (97) respecto a la identificación de síntomas y prevención de recaídas; la de factibilidad de realización del tratamiento en todos sus aspectos; las de identificación de estilos y metas de vida y no sólo

de tratamiento; complementar con *una psicoterapia cognitivo conductual o de tipo interpersonal para pacientes bipolares y de ritmos sociales* en cuanto a modos cotidianos de llevar la vida si se requiriese, lo cual es casi de regla.

CONCLUSIONES Y COMENTARIO

Ha sido nuestro interés revisar una patología prevalente como es la bipolaridad “soft” y el espectro bipolar en sus detalles como hemos hecho anteriormente (98), puesto que para muchos médicos generales y para más de un tratante les es relativamente desconocida. Sólo desde las últimas tres décadas, estas patologías han sido conceptualizadas más nítidamente. La delimitación psicopatológica del espectro o cuadros “soft” (12), resulta poco familiar para muchos psiquiatras en su práctica habitual, amén de poco investigada en general (99). Esto es altamente preocupante y significativo en contraste con su alta frecuencia en el quehacer clínico cotidiano. La participación de los temperamentos en sus manifestaciones clínicas, sus fronteras con los trastornos de personalidad, los estilos de ser lo tornan complejo, sumado a una epidemiología sorprendentemente prevalente (29). A esto se agregan los desafíos del abordaje terapéutico, tanto farmacológico como psicosocial, que hacen de este campo de la patología afectiva, un área de interés altamente significativa (8) (33).

Una de las dificultades clínicas que presenta el espectro “soft”, es que se presenta principalmente por manifestaciones depresivas (1) (8) (91) y no tanto por síntomas prominentes como son los síntomas maníacos, sino muchas veces por biografías accidentadas, problemas intermitentes disruptivos de carácter interpersonal, múltiples interrupciones y abandono de empresas o proyectos personales, “fracasos” vitales (21), que aún siguen siendo tratados por largo tiempo sólo con el término de “neurosis” y por lo tanto con un abordaje inadecuado y sin las medidas farmacológicas, psicote-

rapéuticas y psicosociales pertinentes. Por otra parte, muchos pacientes consultan en torno a la comorbilidad (ansiosa, de abuso de sustancias, etc.) (60) (58) (57) más que el cuadro de base mismo. Todo esto requiere de educación e información amplia en este ámbito, sumado a una actitud alerta y de una aproximación exploratoria activa para la pesquisa y tratamiento apropiado de estos cuadros llamados “soft” (100) (29). La no identificación de la bipolaridad y un tratamiento sólo con antidepresivos puede agravar el cuadro por un viraje o inducción de hipomanía o manía al no proteger al paciente con estabilizadores del ánimo o bien con la elección, en tipo dosis y/o duración inadecuada del régimen de antidepresivos (91) (8).

Las consecuencias psicosociales (4) (101) y económicas, parecen arrojar a la vista de los estudios actuales un significativo menoscabo y repercusiones en el decurso vital que no distingue mayormente entre las patologías llamadas “duras” y “soft”; y tampoco en cuanto a la utilización de recursos de salud (29)(25) (107). Tomando en cuenta que estos son fenotipos, los estudios genéticos (102), (103), los de cohortes epidemiológicos, las observaciones a larga data, sugerirán de qué modo debieran ir agrupando estas entidades (25), si son dimensiones o categorías y permitirán ir estableciendo los reales límites entre ellos, si los hubiere. La prevalencia y el pronóstico de las expresiones clínicas más sutiles, exigiría establecer estrategias terapéuticas y de salud pública, ya que si bien son difíciles de identificar y abordar, no por ello son menos significativos y trascendentes en la vida de las personas.

El dilema de que si la bipolaridad I y la bipolaridad II, son entidades separadas o un espectro, sigue siendo motivo de las más recientes investigaciones (106) (102) (29) (99) (104), primando hasta ahora la posibilidad de que conformen un espectro. Incluso está en discusión si la diferenciación entre unipolares y bipolares tiene sentido en vista de las altas prevalencias de bipolaridad (al tomar en cuenta las hipomanías o síntomas hipo-

maníacos intraepisódicos en una depresión) en desmedro de los casos calificados como unipolares (29)(12)(33). Por otra parte, ha sido muy positivo que en torno a este espectro "soft" se han conformado equipos multinacionales (69) (28) (55) (66) (23), unificando así una mirada que tiende a ser diferente en perspectiva en las distintas regiones y que los autores más relevantes entre ellos Angst (24) (40) cuyos estudios catamnéticos, algunos por décadas y de grandes cohortes que los sitúan entre los más valiosos en el campo de los trastornos afectivos, se ha ido sumando a esta manera de espectro amplio en el conceptualizar los trastornos bipolares, al igual que lo han hecho otros investigadores (105) (100) (102) (27). Por todo lo antes mencionado nos ha parecido importante revisar el espectro "soft", situando esta patología en una perspectiva más acorde con lo que se observa a diario en la práctica clínica y que logran por lo tanto, situar a este espectro "soft" en una perspectiva que permita su mejor identificación, manejo, educación e investigación que está en permanente evolución. Pero, por sobre todo ha sido la sensación de angustia, temor y rechazo en los pacientes e intranquilidad en los tratantes, que surge en la práctica cotidiana frente al hecho de que casi toda la bipolaridad y *su estigma se han conformado en torno a la bipolaridad I*, siendo que esta patología no es ni con mucho la de mayor presentación dentro del espectro bipolar (88) (55) (29) (104) (102). Es por lo demás el tipo bipolar I en el que los medios de comunicación abundan, especialmente en forma sensacionalista y sobre los casos más graves, aquellos con características psicóticas y que ha estigmatizado todo el ámbito de la bipolaridad de tal modo que hoy es un problema plantearle a un paciente que tiene algún tipo de bipolaridad. La idea de ser tildado de enfermos bipolares, de cualquier tipo, "soft" o no, es francamente rechazada por más de algún paciente, algunos llegando a indignarse y a abandonar a ese médico que los condena a "tan desfavorable diagnóstico" y "mal pronóstico"

(habitualmente teniendo el paciente en mente los cuadros bipolares más graves e inhabilitantes), al punto de sentirse dañados, descalificados o desvalorizados por un diagnóstico y un pronóstico que intuyen muy poco favorable. Pero los que se indisponen o se niegan a la posibilidad de un tratamiento adecuado para el cuadro si que los aqueja y afecta. En este sentido, varios autores (27) *son muy claros al requerir que para que un síntoma sea connotado y no confundido como parte del devenir normal, este debe ser a su vez connotado, ya sea por el paciente o por un tercero, que lo nota como una manifestación fuera de su patrón habitual de ser, además de las características de recurrencia que son propias de estos fenómenos, (26) y no siempre en concordancia con el acontecer vital*. El estigma, se ha ido instalando en forma progresiva y significativa, al menos en nuestro medio, en el ámbito de la bipolaridad. Es llamativa la diferencia cultural en el concepto de menoscabo y el enfrentamiento social, como nos fue comentado por la Dra. G. Carlson en reciente visita a nuestro país, en que relataba que para los pacientes bipolares en Norteamérica, había sido un total alivio, especialmente desde el punto de vista psicosocial, el hecho de que la bipolaridad fuera una enfermedad y por lo tanto tratable y compensable al igual que otras patologías médicas generales. Esta concepción de enfermedad era mucho más aceptable en ese medio cultural, que una alteración en el modo de ser, es decir dependiente de los deseos o conductas determinadas por el paciente. Esta posición parece casi opuesta a la manera de concebir las complejas relaciones del tejido social en nuestra cultura, factores que hacen del todo necesaria realizar nuestras propias investigaciones, sobre las repercusiones psicosociales y de calidad de vida de estas patologías. Esperamos que la difusión de este modo de ver y entender la bipolaridad y especialmente la llamada "soft", contribuya a la disminución del estigma en esta área tan prevalente y cotidiana de nuestro quehacer y nos

permita ir avanzando en el tratamiento integral de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Post RM. The Impact of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl5):5-10.
- 2> Begley C.E., Annegers J.F., Swann A.C., et al, The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(5 pt 1): 483-95.
- 3> The World Health Report 2001, Mental Health: New Understanding, New Hope. World Health Organization Web site. Available at <http://www.who.int/whr2001/2001/main/en/pdf/index.htm>. Accessed April 21, 2004.
- 4> Bowden C.L.. The Burden of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl5):3-4.
- 5> Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S., et al. Morbidity in 258 bipolar out-patients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH Life Chart Method. *J Clin Psychiatry* 2003 ;64 :680-690.
- 6> Angst F., Stassen H.H., Clayton P.J., et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
- 7> Simpson S.G., Jamison K.R. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999 ;60(suppl 2) :53-56.
- 8> Suppes T., Kelly D., Perla J. Challenges in the Management of Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl5):11-16.
- 9> CD-10, 1992. International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision. World Health Organization, Geneva.
- 10> American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- 11> Akiskal H.S, Pinto O. :The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22(3):517-534.
- 12> Akiskal H.S. The prevalent clinical

cal spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2)Suppl 1:4S-14S.

13> Angst J., Marneros A.: Bipolarity from ancient to modern times: conceptions birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001 Dec;67(1-3):3-19.

14> Kraepelin E.; Manic-Depressive Illness and Paranoia. Edinburgh, E&S Livingstone Ltd, 1921.

15> Angst J.; The etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. *Foreign Psychiatry* 1973;2.

16> Perris C.: A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1966;42 (Suppl 194):153-94.

17> Winokur G., Clayton P.J., Reich T. Manic depressive illness. St. Louis: CV Mosby, 1969.

18> Fieve R.R., Dunner D.L.: Unipolar and bipolar affective states. In Flach FF, Draghi SS (eds): *The Nature and Treatment of Depression*. New York, John Wiley & Sons, 1975, 145-160.

19> American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.)*. Washington, DC:

20> Akiskal H.S. Subaffective disorders: Dysthymic, cyclothymic, and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981; 4:25-46.

21> Akiskal H.S.: The bipolar spectrum: New concepts in classification and diagnosis. In Grinspoon L (ed): *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1983, pp 271-292.

22> American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

23> Angst: The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 50:143-151, 1998.

24> Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich, Rossler W: Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*. 2003 Jan 73(1-2):133-46.

25> Akiskal HS. Validating "hard" and "soft" phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):1-5.

26> Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: Treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(1):68-73.

27> Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders *J Affective Disord* 2000;59 Suppl :S5-S30.

28> Cassano GB., Dell'Osso L, Frank E. Miniati, M, Fagiolini, A Shear, K Pini, S Maser: Bipolar spectrum: a clinical reality in search of a diagnostic criteria and assessment methodology. *J Affect Disord* 1999;54:319-28.

29> Judd L., Schettler PJ, Akiskal H S: The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions *Psychiatr Clin N Am* 25 (2002) 685-698.

30> Winokur G Is there a common genetic factor in bipolar and unipolar affective disorder? *Compr Psychiatry* 1980;21:460-8.

31> Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, et al: A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and control probands. *Arch Gen Psychiatry* 39:1157-1167, 1982.

32> Lewinsohn PM, Klein DL, Seeley JR: Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: Prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:454-463.

33> Akiskal HS, Benazzi F: Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):113-22.

34> Regier, D.A., Boyd, J.H., Burke, Jr. J.D., Rae, D.S., Myers, J.K., Kramer M, Robins LN, George L., K., Karno, M., Locke BZ: One-month prevalence of mental disorder in the United States. Based on five epidemiologic catchment area sites. *Arch. Gen. Psychiatry* . 1988 :45, 977-986.

35> Weissman, M.M., and Myers, J.K,

Affective disorders in a U.S. Urban community. *Arch. Gen. Psychiatry* 35:1304-1311, 1978.

36> Weissman MM, Bland, RC, Canino, GJ., Faravelli, C. et al., Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *J. Am Med Assoc*. 1996: 276, 293-299.

37> Simpson SG, Folstein SE, Meyers DA, et al: Bipolar II: The most common bipolar phenotype? *Am J Psychiatry* 1993;150:901-903.

38> Nurnberger J, Barretini W. *Psychiatric Genetics*. London: Chapman & Hall; 1998

39> Angst J, Merikangas K. The relationship between major and subthreshold variants of unipolar depression. *J Affect Disord* 1997;45:31-40.

40> Angst J, Gamma A, Sellaro R, Shang H, Merikangas K.: Toward a validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study *J Affect Disord*. 2002; 72 (2):125-138.

41> Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ.: Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):593-604.

42> Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation on the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Mar; 60 (3) :261-9.

43> Bauer M, Grof P, Sasse J, Glenn T, Neuhaus K, Gutzmann C, Whybrow PC. New Technology for Longitudinal Studies of Patients with Bipolar Disorder. *Clinical approaches in Bipolar Disorders* 2005;4:4-10.

44> Hirschfeld RMA, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003;64:53-59.

45> Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA, Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:120-125.

46> Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, et al. An overview of recent findings of

the Stanley Foundation Bipolar Network, pt 1. *Bipolar Disord* 2003 ;5 :310-319.

47> Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(6):530-537.

48> Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, et al. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002 ;63 :807-811.

49> Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, et al. Correlates of 1 year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry* 2004 ;161 :1447-1454

50> Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML, Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-Based sample. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1499-1504.

51> Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:804-809.

52> Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*. 2002;47:125-134.

53> Angst J, Sellaro R, Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatr* 2000;48:445-457.

54> Allilaire JF, Hantouche EG, Sechter D, et al. Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study: EPIDEP (Article in French). *Encephale* 2001;27:149-58.

55> Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, et al :Systematic clinical methodology for validating bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50:163-173.

56> Hirschfeld RM, Vornik LA. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 (suppl 15):5-9.

57> Hilty DM, Brady KT, Hales RE. A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatr Serv*. 1999;50:201-213.

58> Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et

al. Comorbidity of mental disorder with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990 21;264:2511-2518

59> Weissman MM, Johnson J, Drug use and abuse in five US communities. *N Y State J Med*. 1991;91(11 suppl):19S-23S.

60> McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):420-426.

61> Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, Quitkin FM, Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 1990;147(5):655-657.

62> Strober M, Morrell W, Burroughs J, Lampert C, Danforth H, Freeman R. A family Study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord*. 1988;15:255-268.

63> Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S: community sample. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:425-432.

64> Post RM, Speer AM, Hough CJ, et al. Neurobiology of bipolar illness: implications for future study and therapeutics. *Ann Clin Psychiatry* 2003 15:85-94.

65> Akiskal HS, Khani MK, Scott-Strauss A.: Cyclothimic temperamental disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1979;2 :527-554

66> Perugi, G., Akiskal H.S., Micheli, C., Musetti, L., Paiano, A., Clinical subtypes of bipolar mixed States: Validating a broader European definition in 143 cases. *J. Affect. Disod*. 1997;43, 169-180.

67> Akiskal HS., Hirschfeld RM, Yerevanian BI.: The relationship of personality to affective disorders: A Critical Review *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40, 801-810.

68> Kretschmer E: *Physique and Character*, Miller E (trans). London, Kegan Paul, Trench, Trubner & Co, Ltd. 1936.

69> Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, et al: Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: Findings from a National French study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998;50:175-186

70> Akiskal HS, Rosenthal RH, Rosen-

thal TL, et al: Differentiation of primary affective illness from situational, symptomatic, and secondary depressions. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:635-643.

71> Akiskal HS. Djenderedjian AH., Rosenthal RH et al: Cyclothimic disorder: Validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977: 134: 1227-1233.

72> Akiskal, H.S.: Dysthymic disorder: Psychopathology of proposed chronic depressive subtypes. *Am. J. Psychiatry*, 140:11-20, 1983.

73> Akiskal HS: Delineating irritable-choleric and hyperthymic temperaments as variants of cyclothymia: *J Pers Disord* 1992;6:326-342.

74> Perugi G, Musetti L, Simonini E, et al. Gender-mediated clinical features of depressive illness: The importance of temperamental differences. *Br J Psychiatry* 1990;157,835-841.

75> McElroy SL, Keck PE, Pope HG, et al: Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992: 149:1633-1644.

76> Swann AC, Secunda SK, Katz MM, et al: Specificity of mixed affective states: Clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression. *J Clin Psychiatry* 1995: 56(suppl 3):6-10, 1~5.

77> Perugi, G., Akiskal H.S., Micheli, C., Musetti, L., Paiano, A., Clinical subtypes of bipolar mixed States: Validating a broader European definition in 143 cases. *J. Affect. Disod*. 1997;43, 169-180.

78> Freeman MP, McElroy SL.: Clinical picture and etiologic models of mixed states. *Bipolarity: beyond classic mania. Psychiatr Clin North Am* 1999.; 22 , 535-546.

79> Perugi G, Toni C, Akiskal HS, Anxious - bipolar comorbidity. *Diagnostic and treatment challenges Psychiatr Clin N Am* 1999;22, 565-583.

80> Perugi, G., Micheli, C, Akiskal, H.S., Madaro, D., Socci, C., Quilici, c., Musetti, L.. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systematic retrospective investigation of 320 bipolar 1 pa-

- tients. *Comp. Psychiatry* 2000;41, 13-18.
- 81> Swann AC: Manic-depressive illness and substance abuse. *Psychiatr Ann* 1997; 27,507-511.
- 82> Akiskal HS, WalkerPW, Puzantian VR et al : Bipolar outcome in the course of depressive illness: .Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* . 1983;5, 115-128.
- 83> Akiskal HS: The Mixed states of bipolar I, -II,-III. *Clin Neuropsychopharmacol* 1992(a) ;15(suppl 1a):632-633.
- 84> Strober M, Carlson G: Bipolar illness in adolescents with major depression: Clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a 3- to 4-year prospective follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:549-555.
- 85> Wehr TA, Goodwin FK: Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987;144:1403-1411.
- 86> Altshuler LL, Post RM, Leverick GS, et al : Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: A controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995;152:1130-1138
- 87> Menchon JM, Gasto C, Vallejo J, et al: Rate and significance of hypomanic switches in unipolar melancholic depression. *Eur Psychiatr* 1993;8:125-129.
- 88> Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al: E Switching from 'unipolar' to bipolar II: An 11 year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52, 114-123.
- 89> Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, et al: Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania, *J Clin Psychiatry* 1996; 57:292-297
- 90> Goodwin FK, Jamison KR: Manic-depressive illness. New York, Oxford University Press, 1990.
- 91> Grunze H. Reevaluating Therapies for Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl5):17-25.
- 92> Kilzieh N, Akiskal HS: Rapid-cycling bipolar disorder an overview of research and clinical experience *Psychiatr Clin N Am* 1999;22:3 , 585-607.
- 93> Thase ME., Aida's, Bhargava M, Sachs GS, : Treatment of bipolar depression: Current status, continued challenges, and the STEP-BD approach *Psychiatr Clin N Am* 2003; 26 495-518.
- 94> Keck PE. Jr, McElroy SL: Redefining mood stabilization *J Affect Disord*. 2003; 73: 163-169.
- 95> Calabrese JR, Elhaj O, Gajwani P, Gao K. Clinical Highlights in Bipolar Depression: Focus on Atypical Antipsychotics *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl5):26-33
- 96> Vieta E. The package Care for Patients with Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl5): 34-39.
- 97> Otto MW , Reilly-Harrington N, Sachs GS, : Psychoeducational and cognitive-behavioral strategies in the management of bipolar disorder *Review J Affect Disord*. 2003; 73: 171-181.
- 98> Larach V . Clínica del Epectro Bipolar "Soft" : una moderna contribución a la psicopatología de los trastornos bipolares. *Monografías de Psiquiatría Biológica*. Vol 1 Ed Silva H. 2004 C&C Aconcagua. Santiago de Chile.
- 99> Maser J,D, Akiskal HS :Spectrum concepts in major mental disorders *Psychiatr Clin N Am* 2002; 25: xi-xiii.
- 100> Manning JS, Haykal RF, Connor PD, et al: On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: The high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally, *Compr Psychiatry* 1997;38:102-108.
- 101> Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740-743.
- 102> Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord*. 2003; 73(1-2):19-32.
- 103> Kelsoe JR.: Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord*. 2003; 73: 183-197.
- 104> Cassano G, Frank E, Miniati M, Rucci,P,D Stat.FagioliniA,PiniS,ShearK, Maser JD.:Conceptual underpinnings and empirical support for the mood spectrum *Psychiatr Clin N Am* 2002; 25:699-712.
- 105> Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS.: Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):39-47.
- 106> Parker G.: Classifying Depression: Should Paradigms Lost Be Regained? *Am J Psychiatry* 2000;157:1195-1203.
- 107> Judd LL, Akiskal H,S.:The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases *J Affect Disord*. 2003; 73: 123-131.