



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DEPTO. DE PSICOLOGIA
MEDICA, PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA
"RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ"

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS Y
DEMOGRAFICAS DE PACIENTES QUE PRESENTAN UN
PRIMER EPISODIO DE MANIA

T E S I S
QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE
P S I Q U I A T R I A
P R E S E N T A
DRA. CLAUDIA BECERRA PALARS

ASESORES: DR. CARLOS BERLANGA CISNEROS
DRA. DANIELA MENDIETA CABRERA

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA
DEPTO. DE PSICOLOGIA MEDICA
PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

MEXICO, D. F., SEPTIEMBRE 2004

Vo. Bo.

DR. ALEJANDRO DIAZ BARTO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de
México

Facultad de Medicina

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental

Título:

" Estudio descriptivo de las características clínicas y demográficas de pacientes que presentan un primer episodio de manía."

Tesis que para obtener el diploma de especialista en Psiquiatría

Presenta:



Dra. Claudia Becerra Palars



Tutor Teórico:

Dr. Carlos Berlanga Cisneros

Tutor Metodológico:

Dra. Danelia Mendieta

Cotutoría:

Dra. Doris Gutierrez Mora

Dra. Ana Fresán Orellana.

Instituto Nacional de Psiquiatría

"Ramón de la Fuente Muñiz"

México, D.F.

2004

Indice

1.- Resúmen

2.- Introducción

3.- Antecedentes

a) Características Clínicas de la Manía

Concepto de Manía.

Epidemiología de la Manía

Etiología de la manía

Evolución de la manía

b) Características Clínicas del Trastorno Bipolar

Historia del Trastorno bipolar

Prevalencia, edad de inicio y curso del TBP

Factores de riesgo para el TBP

Características Demográficas del TBP

Etiología del TBP

Tratamiento del Trastorno Bipolar

Comorbilidad en el Trastorno Bipolar

c) Estudios de Primer Episodio

Primer Episodio Psicótico

Primer Episodio Maniáco

Primer Episodio Maniaco y Trastorno Bipolar

4.- Justificación

5.- Planteamiento del problema

6.- Hipótesis

7.- Objetivos

8.- Metodología

a) Diseño del estudio

b) Sujetos

c) Locación

d) Criterios de inclusión

e) Criterios de exclusión

f) Variables

g) Instrumentos

9.- Procedimiento

10.- Análisis Estadístico

11.- Resultados

12.- Discusión

13.- Bibliografía

1.- Resumen

El estudio del primer episodio de manía permite un mayor conocimiento de los aspectos clínicos de la fase temprana de la manía, de sus distintas etiologías, de su evolución, de sus factores predictivos, de la eficacia de los diversos tratamientos disponibles, con un enfoque particular en la manía generada por el Trastorno Bipolar. Permitirá el desarrollo de estrategias de intervención temprana y preventiva, influyendo en un mejor pronóstico con menor deterioro y una mayor funcionalidad. **Objetivo:** Describir las características sociodemográficas y clínicas de una muestra de pacientes que presentan un primer episodio de manía, determinar la presencia de diferencias demográficas y clínicas y la relación existente entre las mismas, determinar la prevalencia en nuestra población del trastorno bipolar y describir el manejo farmacológico empleado. **Método:** Se reclutó una muestra de 30 pacientes con un primer episodio de manía en base a la entrevista clínica estructurada (SCID-I), del sexo femenino o masculino, mayores de 18 años, con o sin tratamiento farmacológico previo, con o sin consumo de sustancias, con o sin comorbilidad médica o psiquiátrica, con o sin presencia de síntomas psicóticos, que aceptaran participar en el protocolo a través de consentimiento informado verbal. Se recolectaron los datos sociodemográficos para su análisis y comparación. Se realizó una evaluación clínica para determinar el episodio de manía, corroborada por el SCID I, se dio seguimiento desde la hospitalización hasta el egreso a través de escalas de severidad (Manía de Young y PANSS) hasta la remisión del episodio. **Resultados:** El 73.3% de la muestra correspondió al diagnóstico de Trastorno bipolar tipo 1, el 20.1% a trastorno afectivo tipo bipolar secundario a causa médica, el 3.3% a trastorno esquizoafectivo tipo bipolar y el 3.3% a trastorno psicótico no especificado. La comorbilidad médica mas frecuente fue con hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, la comorbilidad psiquiátrica mas frecuente fue abuso de cannabis. El 70% de los pacientes habían presentado un episodio depresivo previo. La mayoría de los sujetos se encontraron bajo tratamiento con valproato, benzodiazepinas y antipsicóticos atípicos. Se observó una mejoría clínica global estadísticamente significativa ($p < 0.001$) tanto en la manía como en los síntomas psicóticos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas y demográficas por sexo ni por duración de la estancia intrahospitalaria. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.01$) en la duración de la estancia intrahospitalaria con litio y valproato. Se encontró una correlación estadísticamente significativa de la severidad de la manía con la presencia de síntomas psicóticos ($p = 0.01$). **Discusión:** El estudio del primer episodio de manía puede brindar información respecto a la historia y evolución del trastorno bipolar con un mejor diagnóstico, tratamiento y evolución.

2.- Introducción

En años recientes las fases tempranas de las enfermedades mentales se han convertido en un importante campo de investigación psiquiátrica y las estrategias terapéuticas que han sido desarrolladas a partir de esta investigación parecerían estar empezando a funcionar para lograr una mejoría en la evolución de los pacientes con trastornos psiquiátricos, la mayoría de ellos con importante deterioro funcional.

El estudio de las fases tempranas de la psicosis ha sido uno de los campos mas desarrollados, que ha llamado fuertemente la atención para la investigación, esto como reacción al mal pronóstico esperado para enfermedades como la esquizofrenia, por lo que el estudio de los primeros estados de las psicosis afectivas ha sido parcialmente ignorado. Particularmente el Síndrome Maniaco ha sido descuidado y en la literatura existen pocas referencias respecto al primer episodio de manía.

Es imperativo por lo tanto, que la investigación en los factores preventivos de la enfermedad mental y de los primeros episodios de la enfermedad se hagan de forma extensa a todo el rango de las posibilidades etiológicas de un primer episodio psicótico, incluyéndose de manera primordial el estudio de los primeros episodios de la enfermedad afectiva y de particular interés para nosotros el estudio del primer episodio de manía.

Como es comentado por varios autores, una de las principales causas de la presentación de episodios de manía es el Trastorno Bipolar, una enfermedad que ocasiona la muerte de miles de personas cada año, la mayoría de las cuales mueren, la mayoría de ellos jóvenes. Consideramos que la clave de la intervención temprana en los cuadros agudos, principalmente la detección temprana, con intervenciones óptimas, intensivas y sostenidas durante los primeros años de la enfermedad se pueda aplicar de forma amplia a pacientes con trastorno bipolar así como se esta aplicando en la actualidad a pacientes con psicosis desde estadios tempranos. Como consecuencia existe una necesidad de mayor y mejor conocimiento

de los aspectos clínicos de la fase temprana de la manía, de su evolución, de sus factores predictivos, de la eficacia de los diversos tratamientos disponibles y para el desarrollo de estrategias de intervención tempranas y preventivas, influyendo en un mejor pronóstico con menor deterioro y una mayor funcionalidad. La finalidad de este estudio esta dirigida hacia ese objetivo.

En las siguientes páginas se hará un resumen respecto a lo concerniente con la definición del síndrome maniaco, una revisión de sus diversas etiologías, características clínicas, del trastorno bipolar, así como de los antecedentes de estudios de primer episodio psicótico y maniaco. Finalmente se revisará la asociación entre el primer episodio de manía y el trastorno bipolar.

3.-Antecedentes

a) Características Clínicas de la Manía

Concepto de Manía.

El término de manía se ha utilizado desde el siglo 19 de distintas formas. La manía se conceptualiza como un síndrome capaz de presentarse dentro del contexto de distintas enfermedades. En un inicio se consideraba a la enfermedad maniaco depresiva como una condición clínica y no como una entidad, Kraepelin en 1895 creo la dicotomía entre la psicosis maniaco depresiva y la demencia precoz, incluyendo en su concepción de la enfermedad maniaco-depresiva, la idea de que los pacientes portadores de esta, presentarían una recuperación completa, con remisión total de la sintomatología entre la presentación de los episodios afectivos, mientras que en la entonces denominada por Kraepelin, demencia precoz, ahora conocida como esquizofrenia, el curso era progresivo con presencia de síntomas residuales. Sin embargo la presentación de síntomas psicóticos tanto en la psicosis maniaco

depresiva como en la esquizofrenia, generaba la confusión entre ambas, sabiendo en la actualidad que el borde entre dichas entidades es bastante borroso (*Conus, 2002*).

La literatura antigua también asumía que la manía periódica tenía un mejor pronóstico con menor número de episodios y mejor pronóstico que la melancolía periódica o trastorno circular, éste último con peor evolución (*Angst, 2000*).

El término de manía se sobrepone a varias entidades diagnósticas, siendo el dato más sobresaliente la actividad mental y física excesiva, acompañándose de elevación del estado de ánimo, verborrea, prolijidad, fuga de ideas, taquipsiquia, taquiplalia, pensamiento circunstancial, nuevos intereses, disminución en las horas de sueño, sensación de euforia o irritabilidad, ideas de grandeza, ideas delirantes místico religiosas, paranoides. Puede haber también la presencia de alteraciones sensoriales, principalmente alucinaciones auditivas. La manía se maneja como un síndrome de amplia presentación, dentro del cual se incluye a pacientes bipolares, esquizoafectivos, con daño orgánico, con enfermedades médicas, secundario a consumo de sustancias, etc. El prototipo del síndrome maniaco es el mostrado en el trastorno bipolar, pero es de suma importancia enfatizar que la manía es un síndrome de múltiples etiologías, del cual el trastorno bipolar es tan solo una (*Moore, 2001*).

Los episodios maníacos son definidos como períodos de 2 semanas de duración caracterizados por períodos de anormalidad, con humor expansivo o irritabilidad, acompañados de un impedimento en el juicio, en la función social y ocupacional. Estos síntomas están frecuentemente acompañados por ideas megalomaniacas, energía excesiva y aumento en actividades dirigidas a una meta, que frecuentemente tienen un alto potencial de consecuencias dañinas. También se caracterizan por un aumento de la energía y el vigor, lo cual puede llevar a un comportamiento riesgoso, tal como compras compulsivas, hipersexualidad, conductas promiscuas, abuso de sustancias y episodios de agresividad. Estos comportamientos pueden generar graves consecuencias, especialmente el declive de la ejecución social y funcional del paciente. A menudo el humor expansivo asociado con las manías pueden estar acompañados por síntomas psicóticos (*Akiskal, 2002a*).

Epidemiología de la Manía

La importancia de estudiar los episodios de manía como un síndrome radica en los siguientes puntos:

- La manía es un trastorno frecuente, su prevalencia en E.U. es del 1.6% (*Kessler, 1994*).
- Los estudios existentes han demostrado que el número de episodios de manía funciona como factor predictivo del índice de recaídas en el trastorno bipolar, (*Kessing, 1999*) del grado de alteración cognitiva (*Kessing, 1998*) y finalmente de la evolución general del padecimiento (*Tohen, 1990*).
- La tasa de suicidio en relación con los episodios de manía es del 15% (*Coppen, 1994*).

En México, la prevalencia de haber presentado episodios de manía alguna vez en la vida es del 1.3%, subdividiéndose a su vez en hombres del 1.6% y en mujeres del 1.1% (*Medina-Mora, 2003*).

Etiología de la manía

Estudiar la etiología de la manía (tabla 1) incluye el estudio de múltiples factores tanto biológicos como psicológicos. Los factores biológicos serán revisados con mayor profundidad mas adelante. Dentro de los factores psicosociales, se pueden incluir las explicaciones brindadas por distintas corrientes psicológicas, siendo para la psicoterapia psicoanalítica, la manía, una defensa en contra de la depresión escondida, mencionándose también que la manía, particularmente funciona con sus componentes hiperactivos y de grandiosidad como una defensa contra el vacío (*Schwartz, 1961*).

Para considerar los factores causales del síndrome maniaco, se puede clasificar en dos formas, aquella que tiene factores precipitantes y la que ocurre sin un factor precipitante evidente (*Moore, 2001*).

Dentro del síndrome maniaco que ocurre sin factores precipitantes la causa más común de manía es el Trastorno Bipolar y se caracteriza en la mayoría de los casos por episodios recurrentes de manía y depresivos a lo largo de la vida del paciente. El primer episodio de la enfermedad usualmente es un episodio depresivo que ocurre en la adolescencia tardía o a inicios de la juventud, en estos casos el episodio de manía aparece típicamente dentro de los primeros 10 años del inicio del trastorno afectivo (*Moore, 2001*).

El trastorno esquizoafectivo tipo bipolar incluye a aquellos pacientes cuya enfermedad presenta no solamente síntomas psicóticos, sino también episodios de manía y depresión, caracterizándose por el predominio de los síntomas psicóticos la mayor parte del tiempo de la enfermedad y que por dos semanas se acompaña de síntomas afectivos.

La enfermedad de alzheimer, puede en una minoría de pacientes, caracterizarse por síntomas maniacos leves a moderados una vez que la demencia se ha establecido. La neurosífilis puede presentarse acompañada de un síndrome demencial con síntomas maniacos, aunque es raro, existen estudios que reportan que hasta el 50% de los pacientes que la portan cursan con excitación y euforia, por lo cual es importante cuando se sospeche del diagnóstico, hacer la búsqueda de anticuerpos antitreponema por medio de fluorescencia independientemente del resultado sérico del VDRL (*Moore, 2001*).

Los accidentes vasculares cerebrales pueden caracterizarse por la presencia de síntomas maniacos principalmente en aquellos casos de infartos en cerebro medio, tálamo, cápsula interna, núcleo caudado y lóbulo frontal, con presentación aguda, lo cual puede hacer sospechar de una causa subyacente de la manía. En algunos casos incluso se requiere el manejo con estabilizadores del ánimo (*Moore, 2001*).

La enfermedad de huntington llega a presentar en una minoría de pacientes síntomas maniacos, los cuales van desde una simple "excitación" o "euforia" hasta el síndrome completo con delirios de grandeza. La corea de sydenham puede ir acompañada de un inicio agudo de síntomas maníacos con predominio de la labilidad afectiva y acompañarse de síntomas psicóticos como alucinaciones y delirios de persecución (*Moore, 2001*).

El síndrome de cushing puede producir síntomas maniacos, reportados desde el 11% hasta el 30% de los casos. Otros síntomas del síndrome de cushing como el aumento de peso, hipertensión, diabetes mellitus, acné, hirsutismo pueden acompañar los síntomas afectivos y por lo tanto sugerir el diagnóstico correcto. La tirotoxicosis puede ser acompañada de manía, los síntomas como proptosis, tremor y taquicardia pueden sugerir el diagnóstico (*Moore,2001*).

Los tumores cerebrales pueden ser caracterizados por la manía principalmente con tumores mesencefálicos, craneofaringioma, adenoma pituitario y meningiomas frontales. Aquellos cuadros de manía que se acompañen de convulsiones pueden sugerir una lesión de masa subyacente (*Moore, 2001*).

La esclerosis múltiple ha sido comúnmente asociada a sintomatología maniaca, hasta un 63% de pacientes presentan euforia sin embargo las tasas varían del 26 al 42%. La presentación de cuadros maníacos es una de las causas mas comunes de internamiento en pacientes con esclerosis múltiple en hospitales psiquiátricos. La presencia de síntomas de manía se correlaciona con el involucramiento de la esclerosis múltiple del cerebro más que de la médula espinal (*Moore, 2001*).

El lupus eritematoso sistémico puede presentarse con síntomas maníacos pero otros síntomas como el rash, la artralgia, pleuritis, pericarditis, nefritis o citopenia sugieren el diagnóstico (*Moore, 2001*).

Entidades de presentación menos frecuente como la encefalopatía hepática y la uremia se caracterizan por síntomas maniacos de forma esporádica.

La manía ictal puede ocurrir como parte del aura o como parte de la crisis parcial compleja, las crisis parciales complejas pueden por si mismas ser caracterizadas por síntomas maniacos. La psicosis post ictal puede ser caracterizada por síntomas maniacos, los cuales llegan a variar en días de duración (*Moore, 2001*).

Dentro de la presentación del síndrome maniaco con un factor precipitante determinado, encontramos al traumatismo craneoencefálico, el cual puede resultar en una lesión axonal difusa, hematoma subdural, contusiones, principalmente, orbitofrontales y temporales y laceraciones. La presencia de episodios de manía se ha encontrado hasta en un 9% de 66 pacientes que sufrieron TCE cerrado, a lo largo de un año de seguimiento, principalmente encontrando daño en regiones temporales inferiores. Aunque en algunas ocasiones los episodios de manía recurren, es raro que se presente una alternancia de episodios como en el trastorno bipolar (*Moore, 2001*).

La psicosis posparto tiene un inicio abrupto, inicia entre tres días y varias semanas después del parto, en muchos casos se caracteriza por síntomas maniacos y las pacientes que lo han presentado en una ocasión pueden llegar a presentarlos en otras ocasiones con mayor riesgo durante el período del posparto. Mientras que un gran porcentaje de las pacientes con trastorno bipolar debutan con un episodio característico de manía de inicio en el posparto, sin embargo existen una serie de distintos factores que ocasionan la presentación de episodios de manía en otros momentos a lo largo de su vida (*Moore, 2001*).

Los corticoesteroides y la hormona liberadora de corticotropina pueden inducir episodios de manía, varios estudios han demostrado que con 80mg de prednisona en sujetos normales hasta un 75% presentaban síntomas maniacos como euforia, irritabilidad, incremento de energía y taquiplalia dentro de los 5 días siguientes. En pacientes diagnosticados con trastorno bipolar se debe tener especial atención al uso de estos medicamentos porque incluso se han

reportado casos de manía con esteroides nasales en spray. El uso de esteroides anabólicos puede ocasionar manía, es importante buscar este antecedente en atletas musculosos además de signos como ginecomastia y atrofia testicular (*Moore, 2001*).

El uso de antidepresivos pueden precipitar episodios de manía en pacientes con trastorno bipolar, mas aun pueden inducir el ciclaje rápido en estos pacientes. Otros como la levodopa utilizada en la enfermedad de Parkinson puede ocasionar manía, reportándose esto de un 9 a un 10% de pacientes. La zidovudina utilizada en el tratamiento de pacientes con SIDA también ha sido reportada como inductora de manía. Los anticonceptivos orales pueden ocasionar una combinación de manía con síntomas coreícos. La suspensión de medicamentos como baclofen, reserpina y metildopa llega a ocasionar síntomas maniacos(*Moore, 2001*).

Se ha reportado también la inducción de episodios de manía por el uso de antibióticos, considerándose como un efecto secundario raro pero de importancia clínica la mayoría de las veces no diagnosticado, entre los antibióticos que se reporta ocasionan este efecto han sido la eritromicina, claritromicina y ciprofloxacina. La incidencia de estos episodios es estadísticamente baja, sin embargo es de particular interés por el riesgo potencial para pacientes cn historia de un trastorno afectivo previo. Es importante el incluir la antibioticomanía en el diagnostico diferencial del inicio repentino de síntomas maniatiformes cuando exista el antecedente de tratamiento con antibióticos (*Ortiz-Dominguez, 2004*).

Profundizando en el área de la inducción de episodios de manía o hipomanía por el uso de antidepresivos, la información es controversial. Es ampliamente sabido que ciertos medicamentos, como se menciona anteriormente pueden resultar en episodios maniacos o hipomaniacos en individuos que no tienen una historia de trastorno afectivo, haciéndose el diagnostico de hipomanía/manía inducida por sustancias, medicamentos y otras cosas. Muchos pacientes con trastorno bipolar inician la enfermedad bipolar con un episodio maniaco o hipomaniaco, siendo posible que el uso de tratamiento antidepresivo en dichos pacientes aceleren el ciclaje rápido convirtiéndose esto no en un efecto inducido por el antidepresivo

sino únicamente como una tendencia inducida que amplifica el curso natural de la enfermedad (*Wehr, 1987*).

En la actualidad existen múltiples estudios dedicados a la investigación de la asociación existente entre el uso de antidepresivos y los episodios de elevación del ánimo. Un metaanálisis realizado por Chun y Dunner incluyó 121 estudios que investigaban el fenómeno de hipomanía inducida por antidepresivos. A través de una búsqueda en medline encontraron que solo 4 de 71 estudios relacionados con ISRS reportaban casos de hipomanía atribuible al fármaco. Solamente 2 de 26 estudios que investigaban a los antidepresivos tricíclicos reportaron la incidencia de hipomanía. Se identificaron tres artículos respecto a la valoración por IMAOS de los cuales solo dos identificaron evidencia de elevación del ánimo inducida por el medicamento (*Chun,2004*).

Respecto a la inducción de un episodio de manía que se hace manifiesta tras la ingesta de antidepresivos, las opiniones han sido divergentes. Originalmente varios autores importantes como Lewis, Winokur, Angst y Kupfer han negado la legitimidad del diagnóstico de Trastorno Bipolar para estos pacientes. Sin embargo los más novedosos reportes han considerado la posibilidad de incluir estos episodios de manía dentro del espectro bipolar. Se considera que los episodios de manía inducidos por antidepresivos tienen la tendencia de ser mas moderados, que los espontáneos, reportándose que es menos la probabilidad de su presentación con inhibidores de la recaptura de serotonina. Mientras que los tricíclicos presentan mayor disforia, los inhibidores de la monoaminoxidasa ocasionan mayor euforia Durante la observación prospectiva casi todos los pacientes adultos con episodios de elevación del ánimo asociados con lo antidepresivos progresan meses o años después a trastorno bipolar con episodios espontáneos de hipomanía o manía. La manía asociada a los antidepresivos no se circunscribe únicamente a las depresiones mayores, también llega a ocurrir en 1/3 de pacientes distímicos, del 10-30% de fóbicos sociales, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de pánico. Esto sugiere que una bipolaridad suave o subsindromática puede llegar a manifestarse como ataques de pánico, ansiedad social o inhibiciones obsesivas y el cambio provisto por el antidepresivo provee la primera evidencia sugerente de una bipolaridad en

estos pacientes. Se requiere mayor observación de estos fenómenos, pero el principio general de que existe la manía asociada a antidepresivos como indicativa de una diátesis bipolar no debe permanecer en duda (*Akiskal, 2002b*).

Otras causas raras de presentación de manía son enfermedades como la leucodistrofia metacromática, la adrenoleucodistrofia y la esclerosis tuberosa (*Moore, 2001*).

Tabla 1. Etiología de la Manía

	Causas de la Manía
Síndrome maníaco sin factores Precipitantes	Trastorno bipolar
	Ciclótimia
	Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar
	Enfermedad de alzheimer
	Neurosífilis
	Accidentes vasculares cerebrales
	Enfermedad de huntington
	Corea de sydenham
	Síndrome de cushing
	Tirotoxicosis
	Tumores cerebrales
	Esclerosis múltiple
	Lupus eritematoso sistémico
	Deficiencia de vitamina B12
	Encefalopatía hepática
	Uremia
	Enfermedad de creutzfeld-jacob
	Estado ictal
	Psicosis postictales

Síndrome Maníaco con factores Precipitantes	Traumatismo craneoencefálico
	Hemodiálisis
	Encefalomiелitis postinfecciosa
	Psicosis postparto
	Hormonas corticoesteroides o adrenocorticotropina
	Abuso de esteroides anabólicos
	Fármacos como : antidepresivos, levodopa zidovudina, anticonceptivos orales, metrizamida y antibióticos diversos.
	Suspensión de reserpina, metildopa y baclofen
	Aspartame
Causas diversas de síndrome maníaco	Leucodistrofia metacromática
	Adrenoleucodistrofia
	Esclerosis tuberosa

Evolución de la manía

Mendel en 1881 reportó datos respecto a la duración de los episodios maníacos encontrando una duración media de 5 a 6 meses, Kraepelin ya desde 1913 comentaba la gran variabilidad en la duración de los episodios pero estimaba que la mayoría de los episodios duraban entre 6 y 8 meses. Panse's en 1924 realizó un estudio de seguimiento de 205 pacientes bipolares hospitalizados encontrando una media de 7 meses de duración para los episodios de manía. En uno de los primeros estudios de primer episodio de manía en 1929 en 2000 pacientes, 1000 hombres y 1000 mujeres se encontró una duración media de 4 a 6 meses concluyéndose que la mayoría de ellos deben haber sido pacientes con trastorno bipolar (*Angst, 2000*).

Los datos mas recientes del estudio de seguimiento de Zurich reportan una duración media de los episodios de 4.3 meses siendo mas cortos estos en comparación con la presentación de episodios cíclicos, los cuales duran mas del 50% del tiempo, sin diferencias de género (*Angst 1995*).

b) Trastorno Bipolar.

Historia del Trastorno bipolar

La categorización de trastorno bipolar como una enfermedad es generada desde 1851 por Falret en base a las observaciones longitudinales nombrándose como "locura circular" definida por episodios de manía y melancólicos separados por episodios libres de síntomas. Kraepelin los denomino como "ataques dobles", descritos como una condición recurrente, prototipo de un grupo de psicosis afectivas (*Angst 2000*).

El TBP actualmente se incluye dentro de los trastornos afectivos o trastornos del estado de ánimo ya que comprende períodos de un estado anímico eufórico y períodos de depresión, es una enfermedad de curso crónico, con episodios de depresión o de manía que se presenta de manera cíclica y con remisiones entre episodio y episodio (*Akiskal, 2002a*).

Prevalencia, edad de inicio y curso del TBP

Las estimaciones de riesgo de por vida para el TBP tipo I, basados en estudios epidemiológicos varían del 0.2%-0.9% (*Angst,2003*).

El estudio del área de captura de epidemiología (ECA) reportó una prevalencia de por vida del 1.6% por tipo I o tipo II con variantes.

Actualmente se calcula que incluyendo todo el espectro bipolar la prevalencia del TBP se eleva hasta un 5%. (*Angst, 2003*).

En México, los datos de la prevalencia arrojados por la encuesta nacional de enfermedad mental comentan que el total de la población que ha presentado episodios de manía alguna vez en la vida es del 1.3%, subdividiéndose a su vez en hombres del 1.6% y en mujeres del 1.1% (*Medina-Mora, 2003*).

El Trastorno bipolar inicia aproximadamente 10 años antes que el trastorno depresivo mayor recurrente, anteriormente la edad promedio de inicio se consideraba entre los 28 y los 33 años, los estudios epidemiológicos mas nuevos indican la presencia de sintomatología desde la adolescencia y la presentación de los episodios maniacos desde los 20 años de edad (*Angst 2000*).

La mayoría de los estudios reportan que el curso del trastorno bipolar se caracteriza principalmente por episodios de la misma polaridad que el inicial, encontrando estos hallazgos en estudios que incluían muestras con y sin tratamiento profiláctico. Sin embargo cabe mencionar que el tratamiento si puede influenciar el curso del trastorno bipolar en términos de severidad, número y polaridad de las recaídas (*Perugi, 2000*).

En un estudio realizado para determinar la influencia de la polaridad del primer episodio en el curso del trastorno bipolar, con una muestra de 320 pacientes quienes tenían diagnóstico establecido de trastorno bipolar se examinó el curso del TB basándose en la polaridad inicial (manía, depresión o mixto). En este estudio se compararon las características familiares, demográficas, clínicas y del curso en una población larga de pacientes con Trastorno Bipolar tipo I, quienes a su vez fueron subdivididos en base a la polaridad del primer episodio, con un particular interés en reconstruir retrospectivamente los antecedentes de patrones mixtos y de ciclaje rápido. Los resultados encontrados brindaron la siguiente información:

El inicio más común del TB fue con episodios depresivos hasta en un 51.6%, seguidos de episodios mixtos en un 25.6% y episodios de manía en un 22.8%, sin influir en estos las características de sexo, edad, estado marital y nivel escolar, mientras que la residencia y la ocupación sí mostraron diferencia encontrando que la residencia en áreas urbanas y el menor nivel de ocupación con mayor tasa de desempleo se relacionaron más con la presentación inicial de un episodio mixto que con manía o depresión. En los tres grupos hubo similitud en la edad de inicio, edad del primer tratamiento, edad de la primera hospitalización y número de hospitalizaciones. Respecto a la recurrencia de episodios se encontró que aquellos que iniciaron con episodios de manía o depresión presentaron de forma más frecuente a lo largo de la vida manía, mientras que los mixtos presentaron a lo largo de la vida más episodios mixtos. Para episodios pasados, los depresivos mostraron mayor número total de recaídas que los otros. Estadísticamente sí hubo una diferencia en cuanto a mayor número de episodios de la misma polaridad que el primero. Los pacientes con primer episodio depresivo tuvieron un número significativamente mayor de episodios de hipomanía y mayor prevalencia de haber recibido tratamiento previo al primer episodio estudiado. Los síntomas psicóticos fueron significativamente menos comunes en el grupo de deprimidos. Los tres grupos presentaron el mismo porcentaje de estresores previos y de episodios crónicos. La tasa de intentos suicidas a lo largo de la vida fue significativamente mayor en los grupos de depresión y mixtos. El número de episodios por año fue similar en los tres grupos, sin embargo el ciclaje rápido fue significativamente mayor en los depresivos. Los tres grupos presentaron el mismo porcentaje de antecedentes heredofamiliares para trastorno bipolar y otras enfermedades psiquiátricas (*Perugi, 2000*).

La evolución y el pronóstico del trastorno bipolar son diversos, muchos autores han demostrado que es mejor que el de aquellos pacientes que presentan episodios psicóticos sin síntomas afectivos. Sin embargo en base a la información existente hasta la actualidad no se ha logrado documentar que dicha evolución sea tan buena como se creía anteriormente (*Tohen, 2000b*).

Los diversos estudios han demostrado que la evolución no alcanza en la mayoría de los pacientes un regreso al funcionamiento premórbido ad integrum, sino que hay áreas que mejoran, cada una de forma independiente y con intervalos de tiempo distintos, con un funcionamiento menor al previo. Sin embargo la información al respecto es escasa y con distintas variables de confusión que no permiten aún establecer conclusiones respecto al pronóstico de los pacientes con dichas características, enfatizándose aún mas la importancia de estudiar este grupo de pacientes (*Strakowsky, 2000*).

La duración de los episodios generalmente varía entre 4 y 13 meses, con episodios depresivos generalmente más largos que los episodios maníacos o hipomaníacos. Las mujeres parecen tener más recaídas depresivas que maníacas, mientras que los hombres tienen una distribución mas equitativa. Revisiones recientes de la literatura indican que la mayoría de las personas con el trastorno tienen cuatro o más episodios en su vida (*Angst, 2003*).

De los estudios realizados para determinar la estabilidad de la recurrencia, se cuenta con el realizado por Angst, que es un estudio multicéntrico en el cual se recolectaron retrospectivamente datos de paciente bipolares y depresivos unipolares, midiendo la edad de inicio y la duración de los episodios, así como los aspectos de tratamiento en el cual se logra demostrar un acortamiento sistemático de los primeros cuatro episodios de la enfermedad (*Angst, 1973*).

En el estudio de seguimiento de Zurich, se incluyeron a pacientes con episodios depresivos severos o de manía. Se les dio seguimiento a lo largo de 27 años, el estudio inicio en 1959 y termino en 1985. Se encontró un acortamiento significativo en el tiempo transcurrido entre el primer y segundo episodios. La duración promedio de los episodios fue de 28 meses. Se concluyo que al principio del trastorno bipolar, sí existe un acortamiento en el tiempo de duración de los episodios y que durante el transcurso restante de la enfermedad existe una persistencia de las recaídas, las cuales se presentaban a intervalos irregulares (*Angst, 1995*).

Estos datos corroboran lo descrito por Winokur quien enfatizaba que la enfermedad bipolar era altamente recurrente, con una continuación inexorable de episodios y hospitalizaciones sin encontrar datos que sugirieran que la enfermedad se agotara en una etapa tardía (*Winokur, 1993*).

De acuerdo a esto Coryell, reporta el hecho de que el ciclaje rápido, observado en un 20 a 25% de los pacientes bipolares es una manifestación transitoria y no una característica del curso a largo plazo del trastorno (*Coryell, 1992*).

La respuesta o remisión del episodio es un concepto complejo, debido a la relación que se ha establecido entre la mejoría del cuadro y la posibilidad de establecer diagnósticos. Esto está directamente relacionado con la idea de que pacientes con esquizofrenia no podían sufrir una remisión completa de la sintomatología, así como de que pacientes con trastorno bipolar deberían lograr la recuperación funcional completa posterior a los episodios de manía (*McGorry, 1995*).

Se ha cuestionado dicha creencia permitiendo un mayor espectro dentro de la enfermedad maniaco depresiva. Para poder evaluar la evolución hay varias posibilidades entre ellas el considerar el tiempo de remisión del episodio actual, así como el tiempo para la siguiente recurrencia. Se ha tratado de determinar por lo tanto cual podría ser la mejor forma de evaluar la evolución y mejoría, por lo que una propuesta corresponde a dos tipos de mejoría (*Strakowsky, 1998, 2000*), lo que sería la mejoría sintomática, definida como la presencia por 8 semanas con mínimos síntomas psiquiátricos y la mejoría síndromal, la cual a su vez se divide en evaluación del desempeño social, relaciones interpersonales, actividad sexual, actividades recreacionales, las cuales han sido áreas en las que se ha detectado que a pesar de la mejoría sintomática persisten con alteración y menor funcionamiento en relación al premórbido (*MacQueen, 1997*).

Actualmente se asume que el cambio de un episodio depresivo a una hipomanía es debida a la inducción por medicamentos, sin embargo este fenómeno ya se conocía como

“hipertimia reactiva” desde antes de la introducción de los antidepresivos. En el siglo pasado esto era frecuentemente observado y no se consideraba como bipolaridad, sino mas bien como “hipertimia reactiva postmelancólica” (*Angst 2000*).

La investigación general de la historia natural del trastorno bipolar confirma el pobre pronóstico, reflejado en una alta recurrencia, presencia de síntomas residuales, muerte prematura por suicidio hasta en un 7.8%, y trastornos somáticos. Sin embargo a diferencia de la esquizofrenia, la cual se caracteriza por mucha mayor cronicidad y predominio de síntomas negativos y psicóticos, en el trastorno bipolar la presencia de síntomas residuales como depresivos leves o de leve hipomanía se presenta tan solo en el 20% de los pacientes (*Angst, 2000*).

El seguimiento a cuatro años de un estudio descriptivo de manía mostró una recurrencia en un 72% de los pacientes con tan solo el 28% que se mantuvieron en remisión. Los pacientes que tuvieron sintomatología presente a los seis meses de seguimiento tuvieron hasta el 45% de riesgo de tener una recurrencia dentro de los siguientes 3.5 años (*Tohen, 1990^a*).

Factores de riesgo para el TBP

Múltiples estudios han investigado cuales son los factores asociados a la presentación del trastorno bipolar. Los factores genéticos han sido sugeridos como uno de los factores de mayor peso en su presentación, sugiriéndose que hasta el 50% es atribuible genéticamente, y que los factores ambientales pueden tener una asociación independiente al trastorno. Hasta la década de los 90's no existía suficiente información que estableciera con certeza los factores desencadenantes. Dentro de los factores ambientales se ha estudiado factores demográficos, factores relacionados con el nacimiento, antecedentes personales, antecedentes familiares, condiciones medicas. Dentro de otros factores que no se ha logrado determinar su relación

con el inicio del trastorno bipolar está el uso de antidepresivos, la terapia electroconvulsiva, trastornos endocrinos, comorbilidad psiquiátrica y el temperamento.

En un estudio realizado recientemente con la finalidad de revisar factores de riesgo diferentes a la historia familiar, como predictores del inicio del trastorno bipolar, se hizo una revisión de toda la literatura disponible en línea desde 1966 hasta el 2001. Se determinaron los factores probablemente relacionados en base a la presencia del primer episodio del TBP y se consideró la temporalidad de los eventos. Se seleccionaron 95 estudios. Dentro de los factores demográficos se evaluó el género y la raza. No se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia a lo largo de la vida del TBP, los resultados de los estudios que llegan a demostrar una mayor prevalencia en el sexo femenino son inconsistentes, sin embargo sí se ha encontrado mayor prevalencia a lo largo de la vida de episodios de manía en hombres que en sujetos femeninos. En aquellos estudios en que se demuestra mayor prevalencia en sujetos masculinos puede relacionarse con la mayor presentación de episodios maníacos, por lo que son más diagnosticados, mientras que para aquellos estudios que revelan mayor prevalencia en el sexo femenino puede tener relación con una mayor inclinación de las mujeres a buscar atención psiquiátrica. Los hallazgos respecto a la raza son inconsistentes, se ha encontrado mayor diagnóstico de trastorno bipolar en la raza blanca que en la negra o asiáticos, pero esto podría tener que ver con un mal diagnóstico, así como también podrían estar involucrados factores como la migración y culturales (*Tsuchiya, 2003*).

Dentro de los factores relacionados con el nacimiento se encuentran la gestación y complicaciones neonatales, la época del año del nacimiento y el número de hijo. De la época del año durante la cual se da el nacimiento se ha encontrado una asociación en nueve estudios entre nacimiento en invierno y primavera con mayor riesgo de desarrollar TBP. Los estudios respecto a factores maternos durante la gestación, infecciones prenatales o cualquier complicación prenatal son inconsistentes y brindan conclusiones inespecíficas (*Tsuchiya, 2003*).

De los antecedentes personales, se incluye el coeficiente intelectual premórbido, el cual no ha sido estudiado más que en un estudio en el que no se encontró asociación. Del funcionamiento premórbido se han realizado estudios que indican que este en sujetos con TBP fue menor que en controles normales durante la adolescencia, particularmente se encontraron encontrando problemas de disciplina en adolescentes predican el TBP, sin embargo esto debe tomarse con precaución (*Tsuchiya, 2003*).

En el estudio realizado por Apiquian y cols. de Primer Episodio Psicótico Mexicano en el cual se incluyeron 102 pacientes en su primera admisión a un servicio de psiquiatría, incluyeron tanto pacientes psicóticos no afectivos como psicóticos afectivos, en base a la teoría de que un pobre ajuste premórbido se asocia con el sexo masculino, una menor edad de inicio de la enfermedad, una prolongada duración de la psicosis no tratada y la presencia de síntomas negativos, encontrando ellos datos sugerentes de que el curso del ajuste premórbido puede identificar a los subtipos de pacientes de acuerdo a la presentación y severidad de los síntomas de la enfermedad. Sus hallazgos coincidieron con los reportados en la literatura previa de que las mujeres tienen un mejor ajuste premórbido que los hombres, probablemente en relación con el mayor número de psicosis afectivas en las mujeres (*Fresan, 2003^a*).

Dentro de los antecedentes sociales, se encuentran factores relacionados con el nivel socioeconómico, educación, ocupación, desempleo, estado civil y el lugar de residencia. De todas estas variables, solamente se han encontrado datos relativamente consistentes en términos de ser factores de riesgo mayores para TBP son la soltería, el desempleo y la percepción económica baja (*Tsuchiya, 2003*).

Los antecedentes familiares incluyen la disfunción familiar y las pérdidas parentales, encontrándose en el estudio mencionado que ninguno de los dos factores tiene una relación consistente con la presentación del trastorno bipolar (*Tsuchiya, 2003*).

La historia médica previa incluye datos respecto al posparto, traumatismos craneoencefálicos, epilepsia, esclerosis múltiple. Se han encontrado datos respecto a que el inicio de un episodio depresivo posparto confiere un riesgo hasta dos veces mayor para la presentación de Trastorno Bipolar, en comparación con episodios depresivos aislados. La incidencia de psicosis posparto es de uno en 1000 nacimientos y muchos estudios demuestran que una gran parte de estas psicosis posparto corresponden al espectro bipolar. Así mismo se demuestra en múltiples estudios que se ha encontrado una asociación entre el TCE y la presentación de TBP, respecto a la epilepsia, existe un solo estudio que explora este antecedente y aunque la evidencia es inconsistente, se afirma si existe una posible asociación apoyada por las implicaciones de las lesiones en sustancia blanca y anormalidades de la amígdala, las cuales pueden estar involucradas en la epilepsia del lóbulo temporal y en algunas ocasiones conectado con la emergencia de un trastorno bipolar. Finalmente se han encontrado datos de una asociación consistente entre el trastorno bipolar y la esclerosis múltiple, desde dos hasta 13 veces mayor, sin embargo es confuso si se presenta previo a la enfermedad o como parte del estadio final (*Tsuchiya, 2003*).

Características Demográficas del TBP

No se han encontrado diferencias en las manifestaciones del TBP en relación al género, a grupos de edad o cultura. Sin embargo, parece que el ser mujer representa un riesgo más alto de ser cicladoras rápidas y de presentar disforia durante la manía (*Calabrese, 2001*).

En el estudio Zurich, realizado por Angst en 1978, con seguimiento de pacientes bipolares a lo largo de 20 episodios, se confirma una diferencia genérica en la psicopatología del trastorno, encontrando que las pacientes femeninas presentaban de forma significativa mas episodios depresivos, mientras que los sujetos masculinos presentaban episodios cíclicos, tanto maniacos como depresivos, mientras que los episodios maniacos y los mixtos eran igual de frecuentes en ambos géneros. Lo que significa que las proporciones sindromáticas se

mantienen estables a lo largo de 20 episodios y que por lo tanto la edad no incrementa el componente depresivo en la enfermedad (*Angst, 1978*).

El trastorno bipolar tiene aproximadamente una distribución equitativa entre los géneros, sin embargo existen pocos estudios que describan las diferencias entre grupos étnicos, culturales, sitios demográficos y el trastorno bipolar (*Akiskal, 1996*).

Etiología del TBP

La etiología del trastorno bipolar permanece incierta, encontrándose en la actualidad diversas teorías que explican su fisiopatología, convirtiendo al trastorno bipolar en una enfermedad multifactorial. Dentro de las teorías podemos englobar aquellas meramente biológicas, psicosociales y psicobiológicas. Dentro de las teorías biológicas del trastorno bipolar, encontramos hipótesis que involucran factores genéticos, de los neurotransmisores, del sistema del segundo mensajero, neuroendocrinas, neuroanatómicas y de ritmos biológicos y circadianos (*Bauer, 2001*).

Aunque las causas y mecanismo precisos respecto al inicio y la progresión del trastorno bipolar no son precisas existe evidencia acerca de los distintos procesos involucrados, se sabe en la actualidad que la carga familiar para el trastorno bipolar, con el rol de la vulnerabilidad o predisposición genética como uno de los principales factores para el inicio de la enfermedad hasta en un 50% de los pacientes. Diferentes mecanismos biológicos han sido involucrados en las diferentes etapas de la enfermedad. Por lo tanto la ocurrencia de estresores tempranos pueden aumentar la sensibilidad a estresores subsecuentes y al desarrollo asociado de los altos niveles de cortisol durante episodios depresivos. En aquellos sujetos en los que la predisposición genética es elevada la enfermedad puede presentarse aun en ausencia de estresores psicosociales. En la depresión se han encontrado anormalidades bioquímicas y estructurales asociadas con una actividad neuronal disminuida en la corteza frontal, así como alteraciones en la función de las áreas límbicas del cerebro, las cuales se considera están

íntimamente involucradas con la regulación de la emoción. Por lo tanto los episodios depresivos pueden ser el resultado de la deficiente excitación o inhibición incrementada, suponiendo que lo opuesto pueda ocurrir en los episodios de manía. Se considera así mismo que las alteraciones neurobiológicas asociadas con cada episodio confieren un carácter recurrente a la enfermedad, incrementándose con cada episodio la vulnerabilidad a nuevas recurrencias y de ahí la importancia extrema del tratamiento (*Findling, 2003*).

Dentro de las Teorías Psicosociales se incluyen aquellas psicoanalíticas, interpersonales, cognitivas, conductuales, las cuales en general proponen que los síntomas de los trastornos del estado de ánimo son generadas por factores psicológicos y que los componentes biológicos juegan un papel secundarios en la generación de los síntomas.

Las teorías psicobiológicas son aquellas en las cuales se trata de establecer la interacción entre los factores biológicos y psicosociales en el desarrollo del trastorno, tratando de integrarlos en un mismo modelo. Dentro de esto se ha propuesto que la regulación del ritmo biológico en personas con trastorno bipolar puede ser interrumpida por cambios en los eventos psicosociales (*Ehlers, 1998*). De una forma más específica se propone que los episodios afectivos generan cambios en el ritmo social tales como el comer, dormir y aspectos cotidianos, y que estos ritmos sociales son reguladores importantes a su vez, de los ritmos circádicos biológicos y que sin estos reguladores se desarrollan las anormalidades circadianas, llevándolos al debut, empeoramiento o perpetuación de los síntomas afectivos (*Hunt, 1992; Jonson, 1995*).

Tratamiento del Trastorno Bipolar

El tratamiento del trastorno bipolar incluye un enfoque integral, el cual debe estar enfocado principalmente al uso de medicamentos estabilizadores del ánimo, sin dejar de lado la importancia del tratamiento psicosocial de los pacientes y familiares con trastorno bipolar.

La importancia del tratamiento del trastorno bipolar se basa principalmente en el costo personal y social que la enfermedad implica, se sabe que hasta 75% de la incapacidad funcional global se debe a la presencia de enfermedades afectivas. En el trastorno bipolar la pérdida total de la productividad y el sufrimiento de la persona y de sus familiares se observan frecuentemente. La evidencia clínica indica que los costos por pérdida de productividad son bastante substanciales. Sin el tratamiento adecuado una persona con trastorno bipolar, debido a la edad de inicio en la juventud temprana puede llegar a perder hasta 14 años de actividad productiva, en áreas de trabajo, escolares, familiares y por lo menos con una sobrevivida 9 años menor. El 15% de las personas portadoras de trastorno bipolar están desempleadas por lo menos durante 5 años consecutivos y más del 25% de las que tienen menos de 65 años reciben pagos gubernamentales por incapacidad (*Kupka, 2001; Malkoff, 1998; O'Connell, 1985*).

En un estudio a dos años Fleiss et al encontraron que bajo tratamiento con placebo el 80% de los pacientes bipolares tipo 1 encontraron recurrencias dentro de las siguientes 70 semanas (*Fleiss, 1978*).

Uno de los primeros medicamentos desarrollados para el tratamiento del trastorno bipolar fue el litio, el cual definitivamente ha modificado el curso del trastorno bipolar debido a que este no solo trata los episodios de manía sino también él primer fármaco psicotrópico que ha demostrado tener un efecto profiláctico en prevenir episodios futuros de la enfermedad. El litio muestra una efectividad en general del 40 al 50% de los pacientes, no es tan efectivo para ciclos rápidos o episodios mixtos. El litio también funciona para el tratamiento de la depresión en los pacientes bipolares, aunque su efecto no es tan poderoso como antidepresivo, si se llega a utilizar incluso para potenciar el efecto de antidepresivos. Otros estabilizadores del ánimo, se han originado del grupo de medicamentos que fueron inicialmente desarrollados como anticomiciales y han mostrado tener un importante lugar en el tratamiento del trastorno bipolar.

Es importante mencionar sin embargo que existen hallazgos respecto a la recuperación y recurrencia asociados a los distintos psicofármacos empleados. Incluso se ha encontrado que aun bajo terapia sostenida de litio de forma profiláctica llegan a presentarse recurrencias hasta en un 70% de los casos en los siguientes cinco años (*Coryell, 1995*). Otros datos apoyan esta información respecto a que el 73% de los pacientes tienen recaídas en un promedio de 4.3 años a pesar de mantenerse con farmacoterapia de mantenimiento (*Gitlin, 1995*).

Varios anticomociales como la carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, topiramato, etc, son especialmente útiles en los pacientes que cursan con episodios de manía, mixtos, ciclos rápidos así como para la fase depresiva de la enfermedad. Los antipsicóticos también son de mucha utilidad en el tratamiento del trastorno bipolar (*Stahl, 2000*).

El uso de antidepresivos en el tratamiento es controversial, se ha descrito que modifica el curso a largo plazo del trastorno bipolar, si es que se utilizan deben ser usados en combinación con estabilizadores del ánimo, para la reducción de la depresión bipolar, sin embargo pueden ocasionar el viraje de pacientes deprimidos a episodios de manía o mixtos o inducir ciclos rápidos mas aun cuando se manejan sin estabilizadores del animo. El uso excesivo de antidepresivos en el manejo del trastorno bipolar empeora el curso a largo plazo, inclusive existe evidencia de que la terapia antidepresiva puede disminuir la eficacia a futuro de los estabilizadores del animo, por lo que la mayoría de las recomendaciones terapéuticas han sugerido evitar la monoterapia antidepresiva en pacientes bipolares excepto para depresiones severas en conjunción con estabilizadores del ánimo (*Chun, 2004*).

Sin la presencia de un tratamiento consistente a largo plazo, el trastorno bipolar es altamente disruptivo, lo pacientes a menudo experimentan un curso crónico y caótico, con ingresos continuos al hospital, con episodios psicóticos y recaídas. Existe importante preocupación respecto a que el uso intermitente de los estabilizadores del animo, la falta de apego y un mayor número de episodios conducirán a un número aun mayor de episodios con menos respuesta al tratamiento. Por lo tanto el estabilizar a los pacientes con trastorno bipolar con estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y antidepresivos es sumamente importante, no

solo en la remisión del episodio agudo sino en la prevención de una evolución desfavorable a largo plazo (*Stahl, 2000*).

Comorbilidad en el Trastorno Bipolar

El abuso y la dependencia a alcohol y a sustancias psicoactivas representan la comorbilidad psiquiátrica más importante del trastorno. Mientras que la tasa de abuso de alcohol/dependencia va del 3%-13% en la población en general, las estadísticas sobre la dependencia del alcohol tomadas del estudio de ECA, reporta una tasa de dependencia de alcohol de más del 30% (*Ferrier, 2001; Rapport, 2001*).

Se han descrito otros trastornos comórbidos con TBP como los de ansiedad que son comunes en estos pacientes, así como los trastornos de la personalidad principalmente el de tipo limítrofe y antisocial que en ocasiones confunden al clínico y dificultan el diagnóstico y el tratamiento del TBP. De manera importante la información reciente de la Sociedad Stanley, dedicada a la investigación sobre TBP, indica que la comorbilidad puede ser mayor en mujeres que en hombres, lo que puede contribuir a la tendencia de que al género femenino se le asocie con formas más complejas tales como el ciclaje rápido (*Kupka, 2001*).

c) Estudios de Primer Episodio

Uno de los puntos de discrepancia en el estudio de primer episodio, esta relacionado con las diferentes formas de definir lo que se considera al "primer episodio", si es que esto implica la primera hospitalización o la primera ocasión en que se presentan síntomas afectivos, así como la diferenciación entre los procedimientos de selección de la muestra. Con la intención de estudiar a los trastornos mentales como un espectro variado dentro del cual distintas enfermedades se pueden presentar con sintomatología común, se han realizado en la actualidad investigaciones del primer episodio psicótico. Se ha involucrado para este fin el estudio de muestras lo mas posiblemente representativas del rango completo de trastornos

psicóticos, lo cual significa atender la etapa inicial del trastorno psiquiátrico y por lo tanto enfocarse en las muestras de un primer episodio psicótico.

La importancia de estudiar el primer episodio de una enfermedad mental radica principalmente en que nos permite:

- Estudiar pacientes de forma previa a la administración de psicofármacos para evitar variables de confusión.
- Establecer asociaciones causales para la presentación de la enfermedad.
- Determinar los cambios propios de la enfermedad, así como los cambios relacionados con la duración de la enfermedad de forma prospectiva.
- Observar a los pacientes para determinar características premórbidas y prodrómicas de la enfermedad.

Se ha hecho notar en la actualidad que a pesar de la aparición de los psicofármacos, se han encontrado una serie de incapacidades que impiden el desempeño satisfactorio del paciente psicótico dentro de la comunidad, es de aquí que surge el interés en el estudio de los factores psicosociales como elementos cruciales en el inicio, curso y tratamiento de los trastornos psicóticos afectivos y no afectivos (*Fresan, 2002*).

Primer Episodio Psicótico

La estrategia de concentrarse en pacientes con primer episodio psicótico se esta convirtiendo en rigurosa en los estudios que exploran las bases neurobiológicas de los trastornos que los constituyen. De esta forma se requieren muestras representativas para clarificar la estructura psicopatológica de las psicosis funcionales. Aquellas muestras

enriquecidas con casos de trastornos crónicos o con múltiples recaídas tienden a excluir a los subgrupos significativos de casos con un único episodio y restar la influencia de casos con menos recaídas, más aún las muestras combinadas del primer episodio y múltiples episodios se balancean desproporcionadamente por el peso del efecto de los casos crónicos. Muchos estudios que utilizan muestras de inicio reciente sugieren, como ya había sido descrito por *Kraepelin* que la psicopatología si evoluciona a lo largo de la enfermedad.

Andreasen en 1990 sugirió que una de las formas de contrarrestar las limitaciones de los estudios existentes en ese momento era necesario conducir evaluaciones longitudinales de pacientes de primer episodio psicótico ya que la fenomenología de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos probablemente evolucionara con el tiempo a una amplia heterogeneidad de cursos longitudinales (*Andreasen, 1990*).

En el estudio realizado por McGorry en Australia, en el cual evalúan a 509 pacientes de primer episodio psicótico se encontraron los siguientes resultados estadísticos respecto a la causalidad del episodio psicótico:

33% Esquizofrenia

21% Trastorno Esquizofreniforme

17% Trastorno Bipolar con síntomas psicóticos

10% Trastorno Esquizoafectivo

8% Trastorno Depresivo mayor con síntomas psicóticos

6% Trastorno Psicótico no especificado

4% Trastorno Delirante primario

0.2% Episodio Psicótico breve

0.2% Trastorno Psicótico inducido.

(*McGorry,1998*).

Otro estudio de primer episodio psicótico es el Proyecto McLean de Primer Episodio Psicótico, el cual inicio en 1989, iniciando la descripción del estudio tras el reclutamiento de 102 pacientes. Los pacientes fueron reclutados en un periodo de 27 meses en la unidad de hospitalización del Hospital McLean, fueron evaluados con la Entrevista Clínica Estructurada, siendo todos pacientes de primera vez para tratamiento psiquiátrico, de los cuales se encontraron las siguientes tasas de prevalencia:

- **59% Trastorno bipolar**
- 15% Trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos
- 10% Esquizofrenia
- 9% trastorno delirante primario
- 8% trastorno psicótico no especificado

El tratamiento no fue controlado, sino únicamente se recolectaron los datos para evaluar la relación entre el tratamiento y la evolución. La evolución fue evaluada en base a la escala de BPRS, la escala de impresión clínica global y el listado de criterios del DSM-III-R (*Tohen, 1992*). Para establecer los criterios de recuperación y recurrencia se basaron en los conceptos establecidos por Frank y Prien, considerando a los sujetos recuperados tras seis semanas de no presentar síntomas afectivos, si existía una reaparición de síntomas en el período siguiente de seis meses se consideraba recaída y si se habían logrado las seis semanas estable y posteriormente aparecía un nuevo episodio se consideraba recurrencia (*Frank, 1991; Prien, 1991*).

En este proyecto se intentaba investigar si variables como el tipo de trastorno psicótico, las variables demográficas como edad, estado civil, raza, genero, comorbilidad psiquiátrica y médica podían fungir como predictores posibles de la recuperación sindromática, funcional y la recurrencia. Además de la distribución diagnóstica ya mencionada, encontraron la causa más común de psicosis fue la manía, así como que las mujeres tenían mayores puntuaciones del BPRS que los hombres en la primera evaluación, sin embargo al egreso hospitalario no se mantuvieron mas altas. Determinaron que la recuperación sindromática precede la

recuperación funcional, siendo solo una minoría de pacientes los que se recuperaron funcionalmente a los seis meses. Encontraron también que los hombres de raza no blanca tenían mayor recurrencia (*Tohen, 1992*).

Uno de los primeros reportes arrojados por este proyecto fue la evaluación de la recuperación a los seis meses y la evaluación de la recurrencia. A los seis meses el 80% había tenido una recuperación sindromática pero solo 55% habían tenido recuperación funcional y solo el 50% tenía recuperación en ambas esferas. No se encontraron datos de que los hombres tuvieran mayor probabilidad de recaídas. Los hombres tuvieron mayor probabilidad de recuperarse funcionalmente, mientras que en comparación con los psicóticos de otra etiología los pacientes con trastorno bipolar tuvieron mayor probabilidad de recuperarse funcionalmente. Los pacientes con psicosis no afectivas tuvieron hospitalizaciones mas largas y tasas mas bajas de recuperación funcional a los seis meses del egreso hospitalario (*Tohen, 1992*).

En el seguimiento a seis meses de la evolución sintomática y funcional, se había logrado reclutar un total de 257 pacientes, definiéndose la Recuperación sintomática como la ausencia de criterios del DSM IV para un episodio actual de psicosis o afectivo y la Recuperación funcional evaluando el estado en ese momento del funcionamiento laboral y el lugar de residencia como las principales variables que indicarían una independencia del paciente. Encontraron que el 20% del total de pacientes presento una recaída en los seis meses siguientes al egreso hospitalario mientras que hasta un 54% la presento en los siguientes 4 años. La Recuperación sintomática se presentó en un 77% de la muestra global en un período de 84 días. Sin embargo al calcular el porcentaje de pacientes de ese total que presentaron la recuperación sintomática en 84 días encontraron los siguientes datos:

- **Trastornos afectivos = 81%.**
- Psicosis agudas no afectivas = 74%
- Trastorno esquizoafectivo = 70%
- Esquizofrenia = 36%.

Traduciéndose lo anterior en una mayor recuperación de pacientes del grupo de psicosis afectivas. En cuanto al tiempo transcurrido para la recuperación sintomática se encontró que el 25% de los pacientes tardaron seis semanas mientras que hasta un 50% de la muestra requirió doce semanas para la remisión del episodio (*Tohen, 2000b*).

Respecto a la recuperación funcional encontraron que a los 4 años el 87%. de los pacientes se encontraban trabajando y el 92% podían ser considerados independientes, sin embargo al comparar con el nivel de funcionamiento premórbido el 65% no regreso a este. Dentro de los factores asociados a la recuperación funcional, encontraron una correlación con El tiempo transcurrido para la obtención de recuperación sintomática, es decir a mayor tiempo menor recuperación, con el diagnostico definitivo, siendo mejor para aquellos que pertenecieron al subgrupo de psicosis afectivas y de estos el subgrupo bipolar, con un menor tiempo de hospitalización y una mayor edad de Inicio de la enfermedad (*Tohen, 2000b*).

Dentro de los estudios de primer episodio psicótico, se cuenta también con el estudio realizado por Apiquian y cols. en México, en el cual se reclutaron 63 pacientes quienes cursaban con un primer episodio psicótico, quienes cumplieron criterios del DSMIII-R para un trastorno psicótico y se tratara de su primera hospitalización por psicosis. Ninguno de ellos recibió tratamiento antipsicótico previo a la admisión, que no presentaran demencia, retraso mental o una causa médica o a consumo de sustancias evidenciable. Los pacientes fueron diagnosticados en base al SCAN (Entrevista para evaluación clínica en Neuropsiquiatria) y se clasificaron en dos grupos: psicosis no afectiva y psicosis afectiva. Encontrando que el grupo de psicosis no afectivas lo comprendía el 65% de la muestra y las psicosis afectivas comprendían al 35% de la muestra. Utilizaron la escala de Síntomas positivos y negativos (PANSS) para examinar la severidad de los síntomas psicóticos. Se utilizo también la escala de funcionamiento premórbido (PAS) para evaluar funcionamiento general previo a la emergencia de síntomas psicóticos. Los datos encontrados fueron que la edad promedio de inicio del total de la muestra fue de 26 años, la duración de psicosis no tratada definida como el tiempo entre el inicio de la enfermedad y el primer contacto con un tratamiento psiquiátrico específico fue de 59.5 semanas. El 65% de los sujetos ameritaron hospitalización (*Apiquian, 1997; Apiquian, 2002*).

Se encontró una correlación negativa entre la subescala positiva de síntomas de PANSS y la duración de la psicosis no tratada, la duración de psicosis no tratada correlacionaba positivamente con la subescala general del PAS y el total del PAS; la edad de inicio se correlacionaba negativamente con la escala de ajuste premórbido. No existieron diferencias respecto a otros estudios respecto a la distribución demográfica entre los grupos diagnósticos. La duración promedio de psicosis no tratada coincidió con lo reportado en otros estudios de 59.5 semanas reportado como un periodo largo que representa un pronóstico desfavorable (*Apiquian, 1997; Apiquian 2002*).

La severidad de la sintomatología fue similar en ambos grupos, la severidad de los síntomas psicóticos fue suficiente para ameritar hospitalización en mas de la mitad de la muestra. La escala de funcionamiento premórbido, reportó un patrón de declinamiento progresivo en cada etapa de la vida, la asociación entre pobre funcionamiento premórbido y una larga duración para recibir tratamiento psiquiátrico puede representar un inicio insidioso de la psicosis. A manera de conclusión se encontró que las características clínicas y demográficas de los pacientes mexicanos no difieren de aquellos descritos en otros estudios previos de primer episodio psicótico en países desarrollados (*Apiquian, 2002*).

Del estudio de primer episodio psicótico se han generado mas datos respecto a la recuperación funcional de los pacientes tras un primer episodio psicótico, relacionando este dato como un factor pronóstico de la enfermedad del paciente. Se hizo una evaluación clínica al inicio del episodio, a los 6 y 12 meses de seguimiento con el PANSS y la escala de funcionamiento psicosocial, encontrando una mejoría en el funcionamiento psicosocial de la muestra, independientemente del grupo diagnóstico a lo largo del estudio. Encontrando que aquellos pacientes con psicosis afectivas mostraron un mejor funcionamiento social y económico a los doce meses de seguimiento. Concluyendo que la evaluación del funcionamiento psicosocial permite contar con otra dimensión para el planteamiento y determinación de mejores estrategias de intervención y tratamiento de los pacientes con primer episodio psicótico (*Fresan, 2002*).

Se ha estudiado también dentro del primer episodio psicótico las diferencias existentes en relación no solo con la subdivisión en psicosis afectivas y no afectivas, sino también realizando diferencias por genero, uno de los estudios reportados es el realizado por Fresán respecto al funcionamiento premórbido de acuerdo al género y la relación existente entre el genero y la duración de la psicosis no tratada. El objetivo de su estudio fue establecer las diferencias de género en las características clínicas, el funcionamiento premórbido y su relación con la duración de la psicosis no tratada en los pacientes del primer episodio psicótico mexicano, evaluaron a través del PANSS, la escala de Calgary de Depresión, la Escala de Hamilton de depresión y la Escala de Evaluación de manía y el funcionamiento premórbido lo evaluaron en base a la escala de ajuste premórbido. No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres en la severidad clínica. Los hombres mostraron un mayor deterioro en su funcionamiento premórbido y aquellos que tuvieron una duración de la psicosis no tratada corta en comparación con los que la tuvieron larga, presentaron un mejor funcionamiento premórbido. Concluyendo que la duración de la psicosis no tratada está determinada por el nivel de funcionamiento premórbido y es posible que los hombres al presentar con mayor frecuencia un bajo funcionamiento premórbido tarden más en buscar atención especializada para recibir un tratamiento específico prolongando entonces la duración de la psicosis no tratada. Es importante recalcar al respecto lo que ha sido ampliamente declarado respecto a los cuadros psicóticos debidos a esquizofrenia y es que en estos casos se espera un funcionamiento premórbido deteriorado ya desde la adolescencia tardía condicionado esto probablemente por lo cambios conductuales que se observan en la infancia, a diferencia de lo que pasa en los pacientes con psicosis afectivas, en particular con aquellos que cursan con trastorno bipolar. Encontrando ellos en su estudio que tan solo el 3.2% de los hombres con psicosis afectiva mostraban un bajo funcionamiento premórbido en comparación con un 64.3% de los hombres en las psicosis no afectivas. Mientras que de las mujeres con psicosis afectiva, el 6.5% presento bajo funcionamiento premórbido contra el 25.8% de las mujeres con psicosis no afectiva, logrando establecer a través de esto la probabilidad de una etiología diferente y distintos mecanismos psicopatológicos para ambos subgrupos (*Fresan, 2003b*).

Primer Episodio Maniáco

En la actualidad existe poca información respecto al estudio de primeros episodios afectivos, maníacos, mixtos y depresivos, a pesar de la ya comentada tendencia actual de estudiar las características epidemiológicas y demográficas de los pacientes que cursan con un primer episodio psicótico, ya sea afectivo o no, sin embargo la mayoría están enfocados al estudio de la esquizofrenia y no de los trastornos afectivos.

El estudio del primer episodio maníaco permitirá establecer los datos correspondientes a la historia natural de la presentación de episodios maníacos dentro del trastorno bipolar y los diagnósticos diferenciales. Basándose en los estudios realizados desde 1913 por Kraepelin y Slater, quienes estudiaban la recurrencia del trastorno bipolar, relacionada con la observación de que los intervalos entre los episodios se acortaban conforme el número de recurrencias aumentaba. Estos hallazgos permitieron hablar de la teoría de la sensibilización (Roy Byrne, 1985) y desarrollar la teoría de que la vulnerabilidad a las recaídas crece con el número de episodios y generar teorías del condicionamiento, la sensibilización y el efecto "kindling" en la psicopatología del Trastorno Bipolar (*Post, 1992; Post, 1984; Post 1986*).

Estudios realizados de primer episodio psicótico han demostrado que ya que la mayoría de los pacientes estudiados son crónicos y previamente tratados, el estudiar pacientes de primer episodio en un estado libre de psicofármacos no es requerimiento indispensable para estudios de causalidad. Sin embargo la cronicidad y el tratamiento pueden cambiar definitivamente el diagnóstico, considerándose que un primer episodio garantiza una forma mas homogénea de clasificar a un grupo (*Rinetti, 2000*).

Tomando en cuenta los puntos mencionados, para el estudio de un primer episodio de psicopatología, se considera de alto interés el estudiar de forma específica el primer episodio maniaco porque nos va a permitir estudiar la participación de factores sociodemográficos y biológicos en la presentación del síndrome, así como estudiar de forma aún mas específica a aquellos pacientes que presentan un episodio maniaco secundario a Trastorno bipolar y por lo

tanto profundizar en los conocimientos del trastorno dentro de nuestra población, con información que permitirá analizar algunos de los siguientes puntos:

- Los cambios genéticos inducidos en relación con los episodios afectivos, de forma que su estudio y detección temprana podría tener repercusión en la evolución y pronóstico de la enfermedad.
- Establecer relaciones causales con factores predisponentes, características premórbidas y síntomas prodrómicos para su presentación.
- Estudiar la historia natural del trastorno bipolar.
- La representación del amplio espectro de posibles evoluciones dentro de cada enfermedad en específico, incluso para aquellos que presenten únicamente un episodio a lo largo de su vida.

El estudio de un primer episodio maniaco permite clarificar el proceso de identificación diagnóstica con el consecuente beneficio de una identificación temprana, un diagnóstico certero, lo cual tiene implicaciones precisas en la evolución del trastorno bipolar, por su tratamiento adecuado y por consiguiente un mejor pronóstico.

Primer Episodio Maniaco y Trastorno Bipolar.

Existe actualmente un interés considerable en obtener datos respecto al curso de los episodios únicos y múltiples en el Trastorno Bipolar ya que esto permitirá conocer información respecto a la psicopatología, duración, frecuencia de los episodios, estabilidad sindromática a través del tiempo y frecuencia con la que el trastorno bipolar inicia con un episodio depresivo mayor. Con el objetivo de estudiar los trastorno afectivos se han realizado varios estudios en

donde se investiga cual es la relación entre las características del inicio del trastorno bipolar y el curso de la enfermedad (*Angst 2000*).

El porcentaje estimado de pacientes bipolares cuya enfermedad comienza con un episodio depresivo varía del 21 al 66%, esto pudiera estar en relación con un fenómeno de sobrevaluación, basado en la negación de los síntomas característica de los episodios maniacos, sin embargo si se ha documentado en los estudios prospectivos un elevado índice de inicio con episodios depresivos. Marneros, reporto que el diagnóstico de depresión inicial se mantiene estable en un 79% a lo largo de 27 años (*Angst 2000*).

Dentro de los estudios realizados en esta área se encuentran el realizado por Kinkelin en 1954, el cual siguió de forma prospectiva a 146 pacientes que presentaban su primera hospitalización por enfermedad maniaco depresiva, abarcando un período de 1929 a 1947 en un estudio, cubriendo un promedio de 21.8 años del total de la enfermedad, de estos 146 casos, 125 comenzaron con episodios depresivos y solo 21 con episodio de manía. Durante el seguimiento, 26 pacientes, que corresponden al 28.8% de los 125 que comenzaron con depresión desarrollaron episodios maniacos, significando un cambio diagnostico de TDM a Trastorno bipolar en un porcentaje de 1.3% por año (*Angst 2000*).

En el estudio realizado por Angst y Preisig en 1995, se reporta un cambio de diagnóstico de depresión a hipomanía/manía de 1% anual (*Angst 1995a*).

Coryell en su estudio de seguimiento a 10 años, de 381 pacientes depresivos encontró que el 10.2% desarrollo manía (5.2%) e hipomanía (5.0%) correspondiendo igualmente a 1% anual (*Coryell, 1995*).

En uno de los primeros estudios de seguimiento de pacientes de primer episodio maniaco realizado por Tohen se evaluaron 24 pacientes de forma prospectiva, encontrando que el 46% no presento recaídas en un periodo de 4 años (*Tohen 1990b*).

Otro de los estudios de mayor trascendencia es el proyecto de Primer episodio maniaco del Hospital de McLean/Harvard, el cual se desprendió del estudio de Primer episodio psicótico. Se estableció el diagnóstico en base al SCID I y se realizó la Evaluación de severidad con escalas calificadoras de la sintomatología. Uno de los objetivos a valorar fue la relación existente entre el tratamiento farmacológico y la respuesta, la respuesta fue evaluada en base a diversos parámetros incluyendo el Uso de servicios médicos, el tiempo transcurrido para la respuesta sintomática, el Tiempo de recuperación funcional, el Tiempo para la siguiente recaída, así como cuanto tiempo transcurrió para la instauración de condiciones comórbidas (*Tohen, 1996*).

Se realizaron evaluaciones longitudinales a los seis meses y cada año después, incluyendo información sobre el Tratamiento. Al inicio del padecimiento y dentro de las evaluaciones de seguimiento. Dentro de los datos de seguimiento se incluyeron cambios sociodemográficos, uso de servicios médicos y medicaciones utilizadas durante el seguimiento. La muestra incluyó un total de 257 pacientes, de los cuales 95.9% completaron la evaluación a 6 meses y el 86.1% a dos años. Se incluyó también pacientes que cursaran con episodios mixtos, encontrando una asociación fuerte entre la comorbilidad psiquiátrica y los episodios mixtos, encontrando que el 60% de los pacientes con episodios mixtos experimentaban comorbilidad comparada con el 27.2% de los maniacos puros(*Tohen, 1996*).

El abuso de sustancias se asocio principalmente con episodios mixtos, encontrándose esta comorbilidad presente en el 20% de los pacientes mixtos comparado con el 10.7% de pacientes con manía pura. Los pacientes con episodios mixtos eran mayores al inicio que los pacientes con manía pura. Se encontró así mismo que la recuperación se veía influida por la comorbilidad de abuso de sustancias, pues el 95% de los que no tenían consumo de sustancias a los dos años del egreso se habían recuperado contra el 85.7% de los que si lo tenían. La duración media para la recuperación de los que no lo tenía fue de 43 días, mientras que fue de 55 días para los que consumían sustancias (*Tohen, 1996*).

Respecto al tratamiento farmacológico se observó que al egreso hospitalario, el 68.4% de los pacientes se encontraban con monoterapia con Carbonato de Litio y el 8.6% con monoterapia con Acido valproico. El 9.4% de los pacientes tenían ambos estabilizadores combinados y únicamente un 13.7% de los pacientes habían ameritado manejo con Antipsicótico. A la evaluación a dos años, solamente el 35% de los pacientes continuaba la monoterapia con litio y el porcentaje de pacientes tratado con acido valproico aumento hasta un 14.8% (*Tohen, 1996*).

Conforme se mantuvo la observación en el estudio se presentó una fuerte tendencia en la utilización de valproato de magnesio en lugar de el uso de carbonato de litio, encontrándose en la evaluación a los 6 años que el 40% de los pacientes estaban con litio y el 60% restante con valproato de mg, indicando una inversión total de las tasas de utilización de ambos medicamentos (*Tohen, 1996*).

Se evaluó también la duración de estancia intrahospitalaria por cada año de seguimiento del estudio, encontrando una disminución dramática en los días de estancia intrahospitalaria de 41.8 días en 1989 a una duración de 11.6 días de estancia intrahospitalaria en 1995, así como estableciéndose una diferencia en días de estancia intrahospitalaria de acuerdo al tratamiento farmacológico encontrando que con monoterapia con litio la estancia correspondía a 31.8 días, mientras que con el valproato de magnesio fue de 19 días (*Tohen, 1996*).

En el seguimiento del Proyecto McLean/Harvard de primer episodio de manía se estudio la recuperación, tiempo para la primera recurrencia, estudiaron a 166 pacientes de dos a cuatro años después de la primera hospitalización para evaluar el tiempo y los predictores de la evolución, revisaron la recuperación sindromática (falta de criterios del DSM.IV), sintomática (escala de manía de young menor o igual a 5 puntos y de hamilton de depresión menor o igual a 8 puntos), y recuperación funcional (recuperación del estado ocupacional y residencial premórbido). Las tasas de remisión (recuperación sindromatica mantenida por 8 semanas) viraje (inicio de nuevo episodio diferente al previo antes de la

recuperación), recaída (nuevo episodio de manía dentro de las 8 semanas de la recuperación sindromática) y recurrencia (nuevo episodio postremisión) también fueron evaluadas. Encontraron que dentro de los 2 a 4 años tras la primera hospitalización por manía, el 98% de los pacientes habían experimentado recuperación sindromática, pero 28% permanecían sintomáticos, solo el 43% tenía recuperación funcional y el 57% presentó viraje. Los predictores de recaídas a manía fueron la presencia de síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo inicial, menor estado ocupacional premórbido y haber debutado con episodio maniaco. Los predictores para inicio de episodios depresivos fueron estado ocupacional mayor, presentación con episodio mixto inicial y la presencia de cualquier comorbilidad. El tratamiento antidepresivo estaba relacionado con mayor tiempo para la recuperación y recaída más temprana (*Tohen, 2003*).

Resulta de suma importancia el estudio del primer episodio afectivo en el trastorno bipolar pues después del inicio de la enfermedad, los pacientes bipolares pasan un promedio del 19% de su vida con la presencia de episodios afectivos. El promedio de tiempo en base a la duración estimada de los episodios de tres meses, significa que pasan 2 meses al año en recaídas (*Angst, 1995*).

En el estudio realizado por Apiquian y cols. del primer episodio psicótico en donde evalúan la recuperación funcional comparando por subgrupos de psicosis no afectiva y psicosis afectiva encontraron que el nivel de funcionamiento psicosocial fue similar entre ambos grupos diagnósticos al inicio del episodio psicótico y a los seis meses de seguimiento, sugiriendo esto que el deterioro en el funcionamiento psicosocial en un primer episodio psicótico no se encuentra determinado por el tipo de diagnóstico sino por la severidad de los síntomas psicóticos. Esto es de vital importancia pues como se menciona anteriormente siempre se ha considerado que las psicosis afectivas tienen mejor pronóstico, sin embargo éste podría no ser tan favorable ya que también presentan un elevado riesgo de incapacidad funcional al momento de presentarse los síntomas psicóticos (*Fresan, 2002*).

4.- Justificación

El estudio del primer episodio maniaco permitirá un mayor conocimiento del síndrome maniaco y su correlación con el trastorno bipolar, permitiendo así una mayor detección, tratamiento e intervención temprana con un mejor pronóstico para el padecimiento. Debido a que las características clínicas y demográficas de los pacientes tienen influencia en la forma de presentación del primer episodio de manía, en la respuesta a tratamiento y en la evolución de la enfermedad.

Tomando en cuenta los puntos mencionados, para el estudio de un primer episodio de psicopatología, se considera de alto interés el estudiar de forma específica el primer episodio maniaco porque nos va a permitir estudiar la participación de factores sociodemográficos y biológicos en la presentación del síndrome, así como estudiar de forma aún más específica a aquellos pacientes que presentan un episodio maniaco relacionado con Trastorno bipolar y por lo tanto profundizar en los conocimientos del trastorno dentro de nuestra población, con información que permitirá analizar algunos de los siguientes puntos:

- Los cambios genéticos
- Establecer asociaciones causales entre características sociodemográficas y clínicas.
- Estudiar la historia natural del trastorno bipolar.
- El estudio del episodio de manía como un síndrome con distintas etiologías y las posibilidades diagnósticas dentro de nuestra población.

El estudio de un primer episodio maniaco permite clarificar el proceso de identificación diagnóstica con el consecuente beneficio de una identificación temprana, un diagnóstico certero, lo cual tiene implicaciones precisas en la evolución del trastorno bipolar, por su tratamiento adecuado y por consiguiente un mejor pronóstico.

5.- Planteamiento del problema

¿ Cuales son las características sociodemográficas y clínicas que presentan los pacientes que cursan un primer episodio maniaco ?

6.- Hipótesis

Hipótesis General

H1 Las características sociodemográficas (sexo, estado civil, escolaridad, nivel socioeconómico) de los hombres y las mujeres que presentan un primer episodio de manía tendrán una influencia en la edad de inicio, severidad del episodio maniaco, presentación de síntomas psicóticos, comorbilidad médica y psiquiátrica, respuesta al tratamiento y duración de estancia intrahospitalaria.

H0 Las características sociodemográficas (sexo, estado civil, escolaridad, nivel socioeconómico) de los hombres y de las mujeres que presentan un primer episodio de manía no tendrán una influencia en la edad de inicio, severidad del episodio maniaco, presentación de síntomas psicóticos, comorbilidad médica y psiquiátrica, respuesta al tratamiento y duración de estancia intrahospitalaria.

Hipótesis específicas

H1. Las mujeres con un primer episodio de manía serán más jóvenes, con pareja, con una edad de inicio más temprana del episodio de manía y con una mayor comorbilidad médica y psiquiátrica en comparación con los hombres con un primer episodio de manía.

H0. Las mujeres con un primer episodio de manía no serán más jóvenes, con pareja, con una edad de inicio más temprana del episodio de manía y con una mayor comorbilidad médica y psiquiátrica en comparación con los hombres con un primer episodio de manía.

HA. Las mujeres con un primer episodio de manía serán menos jóvenes, sin pareja, con una edad de inicio más tardía del episodio de manía y con una menor comorbilidad médica y psiquiátrica en comparación con los hombres con un primer episodio de manía.

H2. Las mujeres con un primer episodio de manía mostrarán una mayor severidad del episodio de manía y síntomas psicóticos comórbidos, una mayor duración del episodio y un tiempo más prolongado de estancia intrahospitalaria en comparación con los hombres con un primer episodio de manía.

H0. Las mujeres con un primer episodio de manía no mostrarán una mayor severidad del episodio de manía y síntomas psicóticos comórbidos, una mayor duración del episodio y un tiempo más prolongado de estancia intrahospitalaria en comparación con los hombres con un primer episodio de manía.

HA. Las mujeres con un primer episodio de manía mostrarán una menor severidad del episodio de manía y síntomas psicóticos comórbidos, una menor duración del episodio y un tiempo menos prolongado de estancia intrahospitalaria en comparación con los hombres con un primer episodio de manía.

H3. La severidad clínica del cuadro de manía tendrá una asociación positiva con la severidad de los síntomas psicóticos, la duración del episodio y el tiempo de estancia intrahospitalaria y tendrá una asociación negativa con la edad de los pacientes y la edad de inicio del episodio de manía.

H0. La severidad clínica del cuadro de manía no tendrá una asociación positiva con la severidad de los síntomas psicóticos, la duración del episodio y el tiempo de estancia intrahospitalaria y no tendrá una asociación negativa con la edad de los pacientes y la edad de inicio del episodio de manía.

HA. La severidad clínica del cuadro de manía tendrá una asociación negativa con la severidad de los síntomas psicóticos, la duración del episodio y el tiempo de estancia intrahospitalaria y tendrá una asociación positiva con la edad de los pacientes y la edad de inicio del episodio de manía.

7.- Objetivos

- 1.- Describir las características demográficas y clínicas de pacientes que cursan un primer episodio maniaco.
- 2.- Determinar las diferencias demográficas y clínicas de pacientes con un primer episodio de manía por género y tiempo de estancia intrahospitalaria.
- 3.- Determinar la relación existente entre la edad de los pacientes, la severidad de los síntomas psicóticos, la edad de inicio de la manía, la duración del episodio, el tiempo de estancia intrahospitalaria con la severidad clínica del episodio maniaco.
- 4.- Determinar la prevalencia del Trastorno Bipolar como una de las posibles etiologías de los episodios maniacos.
- 5.- Describir el manejo psicofarmacológico empleado para el tratamiento de pacientes que cursen con un primer episodio de manía y su relación con la respuesta clínica al tratamiento.

8.- Metodología

a) Diseño del estudio

El estudio es de tipo descriptivo y transversal.

b) Sujetos

Se incluyeron pacientes que cursaron con su primer episodio de manía, sin importar la etiología del mismo que cumplieran con los criterios de inclusión. La muestra consiste en 30 pacientes tratados en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" con primer episodio de manía entre marzo del 2003 y julio del 2004.

c) Locación

La muestra incluye pacientes que llegaron a consulta de primera vez al servicio de Urgencias o al servicio de preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría, "Ramón de la Fuente Muñiz".

d) Criterios de inclusión

Se incluyó a todos aquellos pacientes que cursaron con un primer episodio de manía en base a entrevista clínica estructurada (SCID-I), del sexo femenino o masculino, edad mayor a 18 años, con o sin tratamiento farmacológico previo, con o sin consumo de sustancias, con o sin comorbilidad médica o psiquiátrica, con o sin presencia de síntomas psicóticos, que aceptaran participar en el protocolo a través de carta de consentimiento informado.

e) Criterios de exclusión

Se excluyó a pacientes que hubieran cursado con episodios maníacos previos.
dios maníacos previos.

f) Variables de Estudio. (Definición conceptual y operacional)

Tabla 2. Definición conceptual y operacional de variables de estudio.

<u>Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Medición</u>
Edad de inicio	Dimensional	Años
Sexo	Catagórica	Femenino/masculino
Estado Civil	Catagórica	Con pareja/ Sin pareja
Nivel de escolaridad	Dimensional	Años de estudio a partir de primero de primaria.
Nivel socioeconómico	Ordinal	Estudio socioeconómico realizado por Trabajo Social de la Institución
Síntomas maníacos	Catagórica	Sí / no
Severidad del episodio maníaco	Ordinal	Puntaje escala de Young
Tiempo para la remisión sintomática	Dimensional	Semanas transcurridas para la remisión del episodio
Tiempo de hospitalización	Ordinal	Días de estancia intrahospitalaria
Síntomas psicóticos	Catagórica	Sí / no
Severidad de síntomas psicóticos	Ordinal	Puntaje de escala de PANSS
Comorbilidad psiquiátrica	Catagórica	Sí / no
Comorbilidad médica	Catagórica	Sí / no

Comorbilidad médica	Categórica	Hipo e hipertiroidismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiovasculares, enf. autoinmunes, enfermedades neurológicas
Abuso de sustancias	Categórica	Sí / no
Dependencia de sustancias	Categórica	Sí / no
Antecedentes heredofamiliares	Categórica	Trastorno depresivo, trastorno bipolar, trastornos psicóticos, suicidios y sustancias.
Episodios depresivos previos	Categórica	Si / no
Episodios de hipomanía previos	Categórica	Si / no
Tratamiento farmacológico previo	Categórica	Nada, estabilizadores del ánimo, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, neurolepticos , benzodiazepinas
Tratamiento actual	Categórica	Litio, valproato de magnesio, carbamazepina, topiramato, lamotrigina, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, risperidona, olanzapina, aripiprazol, ziprazidona, sulpiride, benzodiazepinas, terapia electroconvulsiva.

1.- Edad

Definida a partir de la edad cronológica del paciente al momento de ingresar al estudio. El nivel de medición de la variable es de tipo dimensional, por lo que los resultados serán presentados en forma de medias y desviaciones estándar.

2.- Sexo

Definido como "masculino" o "femenino" a partir del género del paciente. El nivel de medición de la variable es de tipo categórico, por lo que los resultados serán presentados en frecuencias y porcentajes.

3.- Escolaridad

Definido en años a partir de primero de primaria. El nivel de medición de la variable es de tipo dimensional, por lo que los resultados serán presentados en forma de medias y desviaciones estándar.

4.- Nivel socioeconómico

Definido en base al estudio socioeconómico realizado por el Departamento de Trabajo Social del Instituto Nacional de Psiquiatría. El nivel de medición de la variable es de tipo categórico, por lo que los resultados serán presentados en frecuencias y porcentajes.

5.- Estado civil

Definido como "con pareja" o "sin pareja". El nivel de medición de la variable es de tipo categórico, por lo que los resultados serán presentados en frecuencias y porcentajes.

6.- Edad de inicio

Definido como la edad cronológica en la que se presentó el primer episodio de manía. El nivel de medición de la variable es de tipo dimensional, por lo que los resultados serán presentados en forma de medias y desviaciones estándar.

7.- Duración del episodio de manía

Definido a partir del momento en el que se presentaron por primera vez los síntomas del episodio maniaco. Esta variable será cuantificada en semanas por lo que se considera una variable de tipo dimensional y los resultados serán presentados en forma de medias y desviaciones estándar.

8.- Estancia intrahospitalaria

Definido como el tiempo de internamiento en el Servicio de Hospital del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Esta variable será cuantificada en días, por lo que se considera una variable de tipo dimensional y los resultados serán presentados en forma de medias y desviaciones estándar. Asimismo, para la comparación entre los diferentes grupos se utilizará la media como punto de corte para dicotomizar la muestra en "estancia intrahospitalaria corta" y "estancia intrahospitalaria larga". Esta variable dicotomizada se considera de tipo categórico por lo que los resultados serán presentados en forma de frecuencias y porcentajes.

9.- Comorbilidad médica y psiquiátrica

Obtenidos a partir de la entrevista SCID-I y una revisión del expediente médico. La comorbilidad médica incluye alteraciones tiroideas, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, etc. La comorbilidad psiquiátrica incluye los antecedentes de episodios depresivos previos, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos y abuso de

sustancias. Estas variables serán cuantificadas como "presente" o "ausente", por lo que se consideran de tipo categórico y los resultados serán presentados en forma de frecuencias y porcentajes.

10.- Severidad del episodio de Manía

Evaluado a partir de la Escala de Manías de Young. Se utilizará el puntaje total de la escala por lo que la variable se considera de tipo dimensional y los resultados serán presentados en forma de medias y desviaciones estándar.

11.- Severidad de los síntomas psicóticos

Evaluado a partir de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia. Se utilizará el puntaje total de la escala por lo que la variable se considera de tipo dimensional y los resultados serán presentados en forma de medias y desviaciones estándar

12.- Tratamiento

Definido a partir de los fármacos empleados para el tratamiento del episodio maníaco. Los tratamientos serán cuantificados como "presentes" o "ausentes". El nivel de medición de la variable es de tipo categórico, por lo que los resultados serán presentados en frecuencias y porcentajes

g) Instrumentos

Escala para la evaluación de la manía de Young y cols. (YMRS, de las siglas en inglés para Mania Rating Scale)

Fue creada en 1978 por Young y cols. Debido a que existían muy pocas escalas que evaluaran la manía en comparación con la presencia de escalas para evaluar la depresión. Su

intento al desarrollarla fue construir una escala que fuera mas amplia que las ya existentes como la Escala para la evaluación de la manía de Beigel, la cual fue desarrollada para la administración por enfermeras en pacientes hospitalizados (*APA, 2000*).

Es un instrumento con 11 variables diseñado para medir la gravedad de los síntomas de manía y para determinar el efecto del tratamiento sobre estos síntomas. También puede ser utilizada para detectar la reaparición de síntomas maniacos (*Lara, 2003*).

Los ítems fueron seleccionados basándose en las descripciones publicadas de los síntomas principales de la manía e intentan reflejar los síntomas que ocurren tanto en la manía moderada como severa (*APA, 2000*).

Se desarrolló siguiendo el modelo de la escala de depresión de Hamilton por lo que debe ser calificada por un clínico entrenado y con experiencia. Para calificar esta escala, se requiere una entrevista de 15 a 30 minutos. Las 11 variables incluidas son: afecto, energía, interés sexual, sueño, irritabilidad, discurso, trastorno del lenguaje-pensamiento, contenido, conducta disruptiva-agresiva, apariencia, insight. Siete variables se califican con una escala de 0 a 4 y cuatro (irritabilidad, discurso, contenido y conducta disruptiva-agresiva) con otra de 0 a 8, a los cuales se les da doble puntaje para compensar la falta de cooperación de un paciente severamente enfermo (*Lara, 2003*).

El puntaje de calificación va del 0 al 60, las calificaciones promedio en el YMRS son de 13 para síntomas leves, 20 para síntomas moderados y 38 para síntomas severos (*APA, 2000*).

La consistencia interna, determinada por la correlación entre la calificación total y cada una de las variables fue buena, de 0.45 para apariencia a 0.85 para trastorno del lenguaje-pensamiento. La confiabilidad interevaluadores fue muy buena, 0.93 para la calificación total, con un rango del 0.66 para conducta disruptiva-agresiva a un 0.95 para sueño. Para determinar la validez concurrente se correlacionó con la Escala de Petterson, con una evaluación global de severidad y con la Escala de Biegel aplicada por enfermeras. La

correlación con la evaluación global fue de 0.88, con la Escala de Petterson de 0.89, y con la Escala de Biegel fue de 0.71 (*Lara, 2003*).

Escala de Síntomas positivos y negativos (PANSS) para síntomas psicóticos.

El PANSS de las siglas en ingles para Positive and Negative Syndrome Scale, desarrollada por Kay y col en 1987, es una escala que mide severidad de los distintos síntomas presentes en la esquizofrenia, y permite evaluar los cambios en respuesta al tratamiento. Incluye 30 variables agrupadas en 3 subescalas: de síntomas positivos, de síntomas negativos y de psicopatología general. Tales variables son las siguientes: delirios, alucinaciones, desorganización conceptual, excitación, hostilidad, suspicacia, grandiosidad, afecto aplanado, falta de espontaneidad, retirada emocional, empatía limitada, retirada social apática, dificultades en el pensamiento abstracto, pensamiento estereotipado, preocupación, ansiedad, tensión depresión, sentimientos de culpa, retraso motor, manierismos, falta de atención, evitación social activa, falta de juicio, alteración de la voluntad, falta de cooperación, contenido inusual del pensamiento, desorientación, deficiente control de impulsos, preocupación somática (*Lara, 2003*).

Cada variable se califica de acuerdo a la severidad desde 1 igual a ausente, hasta /, extremadamente severo. El punto de corte es 60. La validación en México fue realizada en 90 pacientes del IMP, por Ortega et al. Las diferencias entre las calificaciones positivas y negativas forman una escala compuesta que expresa el grado de predominancia de un síndrome sobre el otro. El PANSS tiene criterios operacionales estrictos para conducir una entrevista clínica, definiciones específicas para cada uno de las 30 variables, criterios de calificación más detallados para cada nivel de psicopatología. El coeficiente alfa de Cronbach indicó una consistencia interna elevada de las subescalas: 0.73, 0.83 y 0.79 para las subescalas positiva, negativa y general respectivamente. Los índices de confiabilidad en la prueba-reprueba, aplicada a pacientes que no remitieron su sintomatología durante un intervalo de 3 a 6 meses, fue de 0.80, 0.68, 0.60 para las subescalas positiva, negativa y de

psicopatología general respectivamente. Estudios recientes han encontrado la confiabilidad interobservador del PANSS de 0.83 a 0.87 (*Lara, 2003*).

Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV, SCID.

La Entrevista clínica estructurada para el DSM-IV, Eje I, es una entrevista semiestructurada de aplicación por el clínico para uso con pacientes psiquiátricos y con sujetos de población general que están siendo evaluados en busca de psicopatología. Fue desarrollada para cubrir ampliamente los diagnósticos psiquiátricos en base al DSM-IV de forma mas eficiente y simple que otros instrumentos (*APA, 2000*).

Fue desarrollada por Spitzer e incluye información demográfica, historia laboral, motivo de la consulta, historia del presente y de períodos pasados de enfermedad psiquiátrica, historia del tratamiento, evaluación de funcionamiento actual y preguntas abierta. Incluye 9 módulos diagnósticos: episodios afectivos, síntomas psicóticos, diferencial para síntomas psicóticos, diferencial para trastornos afectivos, uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomórfos, trastornos de la alimentación, trastornos de adaptación (*Lara, 2003*).

El Investigador puede escoger eliminar módulos para enfocarse solamente en áreas de mayor interés diagnóstico (*APA, 2000*).

Existen dos versiones: una para investigación, otra para el clínico. La que se utiliza por el clínico incluye solamente los diagnósticos que se ven mas frecuentemente en la practica clínica y excluye la mayoría de los subtipos. Incluye un modulo simplificado de trastornos del estado de ánimo y de uso de sustancias (*Lara, 2003*).

En la versión del clínico los criterios de calificación son presente, ausente, subumbral o con información existente. Los diagnósticos se hacen en la vida y actuales (*APA, 2000*).

Debe ser empleada por alguien con experiencia clínica suficiente y conocimientos de psicopatología y de diagnóstico psiquiátrico. Toma 1 hora o menos administrar este instrumento en sujetos con poca o sin patología, pero de 2 a 3 horas en aquellos que tienen varios trastornos psiquiátricos. Tiene buena confiabilidad para la mayoría de los trastornos del DSM-IV excepto para agorafobia sin pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno somatomorfo. La confiabilidad en muestras de pacientes fue de 0.61, fue excelente para diagnóstico de trastorno bipolar ($\kappa=0.84$). La carencia de estándares de oro en psiquiatría han conducido a pocos estudios de validez de este instrumento (*APA, 2000*).

Sin embargo la confiabilidad InterObservador y prueba re-prueba ha sido adecuada.. Es una de las mejores entrevistas para ser aplicada por el clínico y hace diagnósticos de acuerdo a la nomenclatura del DSM-IV. Aunque lleva mucho tiempo el hecho de que tenga módulos le permite al clínico utilizarla selectivamente (*Lara, 2003*).

Tabla 3. Características de los Instrumentos.

Instrumento	Confiabilidad Interobservador	Consistencia interna	Punto de corte	Validación en México
Escala de Síntomas Positivos y Negativos para síntomas Psicóticos (PANSS)	0.83-0.87	0.73, 0.83 y 0.79 para las subescalas positiva, negativa y general respectivamente.	60 puntos	Ortega y Cols.
Escala de evaluación para la manía de Young	0.93	0.45 para apariencia a 0.85 para trastorno del lenguaje-pensamiento.	13 síntomas leves 20 síntomas moderados 38 síntomas severos.	
Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-I)	0.61		No tiene	

9.- Procedimiento

Se estudio una muestra de 30 pacientes captados, desde marzo del 2003 hasta junio del 2004, del servicio de urgencias y en el área de preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente". Los cuales cursaran con un primer episodio de manía, diagnosticado en base a la entrevista clínica, dando seguimiento a los pacientes durante su evolución intrahospitalaria hasta la remisión del episodio maniaco.

Se realizó entrevista clínica estructurada (SCID-I) a los pacientes con primer episodio maniaco para corroborar diagnóstico de cuadro maniaco y realización del diagnóstico definitivo. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes verbal y por escrito. Se aplicaron semanalmente escalas de evaluación de severidad de síntomas maníacos (escala de manía de Young, y de síntomas psicóticos (PANSS) hasta la remisión de la sintomatología, con revisión del expediente para obtención de datos sociodemográficos y del tratamiento aplicado.

Se utilizó el programa SPSS versión once para la elaboración de la base de datos para el análisis estadístico.

10.- Análisis Estadístico

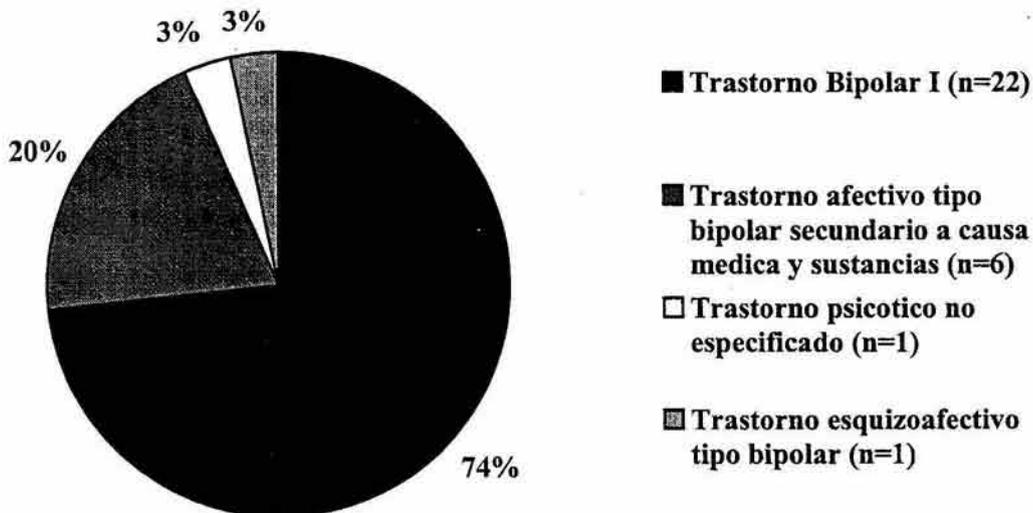
La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con promedios y desviación estándar (+/-) para las variables dimensionales. Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizó la Chi Cuadrada (χ^2) para variables categóricas y la t de Student para variables. Se utilizó la t pareada para determinar la mejoría sintomática al inicio del estudio y al momento de que los pacientes fueron dados de alta del servicio de hospitalización. El coeficiente de correlación de Pearson (r) se utilizó para medir la asociación lineal entre la severidad del cuadro de manía con las variables demográficas y clínicas del padecimiento. El nivel de significancia se fijó en $p < 0.05$.

11.- Resultados

a) Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

La muestra consistió en 30 pacientes con un primer episodio de manía. En la Gráfica 1 se muestra la distribución de los diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio.

Gráfica 1. Distribución diagnóstica de los pacientes incluidos en el estudio



La mayoría de los sujetos incluidos eran mujeres (73.%, n=22), y sujetos hombres (27% n=8) la edad promedio de la muestra fue de 31.6 +/- 13.6 años (17-68 años), con una escolaridad promedio de 12.2 +/-3.1 años (6-16 años).

El 53.3% (n=16) de los sujetos tenían un nivel socioeconómico medio, mientras que el 36.7% (n=11) tenían un bajo nivel socioeconómico y el 10.0% (n=3) restante, un nivel socioeconómico alto.

El 100% de la muestra fue reclutada en el Instituto Nacional de psiquiatría, resultando que un 96.7% (n=29) ameritaron manejo intrahospitalario y solo el 3.3% (n=1) se considero adecuado su manejo en el servicio de consulta externa del INPRF.

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 31.0 +/- 12.2 días (315-65 días).

La edad de inicio del episodio maniaco fue de 28.2 +/- 12.3 años (16-58 años) con una duración promedio del episodio maniaco de 10.2 +/-7.9 semanas (2-37 semanas).

b) Comorbilidad médica y psiquiátrica

Del total de la muestra, se encontró comorbilidad médica en el 26.6% (n=8), siendo las mas comunes la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares (10.0%, n=3, respectivamente) seguidos de los trastornos inmunológicos (6.7%, n=2).

Se encontró que la causa orgánica más común del episodio de manía fue la presencia de trastornos neurológicos (alteraciones de tipo paroxístico en el electroencefalograma) (30.0%, n=9).

En relación a la comorbilidad psiquiátrica, el 3.3% (n=1) de los sujetos presentaba trastorno de ansiedad generalizada, mientras que el 13.3% (n=4) reportó abuso de cannabis.

c) Severidad sintomática

En la Tabla 4 se muestra la severidad del cuadro de manía y los síntomas psicóticos al inicio del estudio y al momento en el que los pacientes fueron dados de alta del servicio de hospitalización.

Se observó una mejoría clínica global significativa tanto en la manía como en los síntomas psicóticos de los pacientes incluidos.

El 70% (n=21) de los pacientes habían presentado algún episodio depresivo mayor a lo largo de su vida. Al momento del estudio el 76.7% (n=23) de los sujetos experimentaba síntomas psicóticos.

Tabla 4. Severidad sintomática de la muestra

Variable	Media	D.E.	Rango	Estadística
E. Manía de Young Inicial	29.6	10.0	11 – 52	t=12.1, gl 29 , p<0.001
E. Manía de Young Final	5.1	3.9	0 – 18	
PANSS Inicial	72.1	27.0	33 – 156	t=8.6, gl 29l, p<0.001
PANSS Final	40.1	19.3	30 – 133	

d) Tratamiento

En la Tabla 5 se muestran las frecuencias de los medicamentos empleados durante el estudio para el tratamiento del padecimiento de los sujetos. La mayoría de los sujetos se encontraba bajo tratamiento con valproato, benzodiazepinas y antipsicóticos atípicos.

La dosis promedio de litio fue de 960 +/- 328.6 mg/d (600 – 1500 mg/d), mientras que la de valproato fue de 978.8 +/- 423.8 mg/d (600 – 2500 mg/d).

Tabla 5. Medicamentos empleados en el estudio

Medicamento	n	%
Litio	6	20.0
Valproato	26	86.7
Carbamazepina	1	3.3
Topiramato	1	3.3
Antidepresivos	3	10.0
Antipsicótico Típico (Haloperidol)	5	16.7
Antipsicótico Atípico	20	66.7
Risperidona	12	40.0
Olanzapina	3	10.0
Aripiprazol	3	10.0
Ziprasidona	2	6.7
Benzodiazepinas	27	90.0
Clonazepam	24	80.0
Alprazolam	1	3.3
Lorazepam	2	6.7

e) Características clínicas y demográficas por sexo

Al comparar las características clínicas y demográficas por sexo, no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Sin embargo, se observó una tendencia por parte de los hombres a presentar una mayor severidad de los síntomas de manía al momento de ser dados de alta del servicio de hospitalización.

La comparación de las características demográficas y clínicas entre hombres y mujeres se muestra en la Tabla 6.

f) Características clínicas y demográficas por tiempo de estancia intrahospitalaria.

El tiempo promedio de hospitalización fue de 31 días, punto de corte que se utilizó para dividir a la muestra en estancia corta y estancia larga.

En la Tabla 7 se muestra la comparación de las características demográficas y clínicas a partir del tiempo de estancia intrahospitalaria. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En la Tabla 8 se muestra la comparación entre los días de estancia intrahospitalaria a partir del estabilizador del ánimo elegido como tratamiento farmacológico en monoterapia. Se encontró una diferencia significativa en los días de estancia intrahospitalaria. Siendo menor la duración de la estancia intrahospitalaria en aquellos pacientes tratados con Valproato de Mg que en los tratados con Carbonato de Litio.

Tabla 6. Características clínicas y demográficas por sexo.

	Hombres		Mujeres		Estadística
	n	%	n	%	
Estado Civil					
Con pareja	2	25.0	9	40.9	$\chi^2 = 0.6$, gl 1, $p=0.42$
Sin pareja	6	75.0	13	59.1	
Nivel socioeconómico					
Alto	1	12.5	2	9.0	$\chi^2 = 2.7$, gl 1, $p=0.25$
Medio	6	75.0	10	45.5	
Bajo	1	12.5	10	45.5	
Tratamiento					
Litio	1	16.7	5	22.5	$\chi^2 = 0.3$, gl 1, $p=0.53$
Valproato	7	87.5	19	86.4	$\chi^2 = 0.007$, gl 1, $p=0.93$
Benzodiacepinas	8	100.0	19	86.4	$\chi^2 = 1.2$, gl 1, $p=0.27$
Antipsicóticos Atípicos	6	75.0	14	63.6	$\chi^2 = 2.3$, gl 1, $p=0.30$
	Media	DE	Media	DE	
Edad	29.3	17.2	32.4	12.4	$t = 0.5$, gl 28, $p=0.59$
Escolaridad	12.5	2.5	12.1	3.3	$t = 0.2$, gl 28, $p=0.78$
Edad de inicio	27.1	14.9	28.6	11.5	$t = 0.3$, gl 28, $p=0.76$
Duración de la manía	8.3	6.3	11.0	8.4	$t = 0.7$, gl 28, $p=0.43$
Estancia intrahospitalaria	26.5	13.5	32.6	11.6	$t = 1.2$, gl 28, $p=0.23$
E. Manía de Young Inicial	34.6	11.5	27.8	9.0	$t = 1.6$, gl 28, $p=0.10$
E. Manía de Young Final	7.2	5.8	4.4	2.7	$t = 1.8$, gl 28, $p=0.07$
PANSS Inicial	73.5	20.3	71.5	29.4	$t = 0.1$, gl 28, $p=0.86$
PANSS Final	35.1	4.5	42.0	22.2	$t = 0.8$, gl 28, $p=0.39$

Tabla 7. Características clínicas y demográficas por estancia intrahospitalaria.

	Estancia Corta		Estancia Larga		Estadística
	n	%	n	%	
Estado Civil					
Con pareja	6	42.9	5	31.3	$\chi^2 = 0.4$, gl 1, $p=0.51$
Sin pareja	8	57.1	11	68.7	
Nivel socioeconómico					
Alto	1	7.1	2	12.4	$\chi^2 = 1.2$, gl 1, $p=0.52$
Medio	9	64.3	7	43.8	
Bajo	4	28.6	7	43.8	
Tratamiento					
Valproato	12	85.7	14	87.4	$\chi^2 = 0.02$, gl 1, $p=0.88$
Benzodiacepinas	12	85.7	15	93.8	$\chi^2 = 3.6$, gl 1, $p=0.15$
Antipsicóticos Atípicos	9	64.3	11	68.8	$\chi^2 = 0.5$, gl 1, $p=0.46$
	Media	DE	Media	DE	
Edad	29.3	17.2	32.4	12.4	$t = 0.04$, gl 28, $p=0.96$
Escolaridad	12.5	2.5	12.1	3.3	$t = 0.2$, gl 28, $p=0.79$
Edad de inicio	27.1	14.9	28.6	11.5	$t = 0.1$, gl 28, $p=0.91$
Duración de la manía	8.3	6.3	11.0	8.4	$t = 0.2$, gl 28, $p=0.78$
E. Manía de Young Inicial	34.6	11.5	27.8	9.0	$t = 0.7$, gl 28, $p=0.46$
E. Manía de Young Final	7.2	5.8	4.4	2.7	$t = 0.8$, gl 28, $p=0.37$
PANSS Inicial	73.5	20.3	71.5	29.4	$t = 0.03$, gl 28, $p=0.97$
PANSS Final	35.1	4.5	42.0	22.2	$t = 1.0$, gl 28, $p=0.30$

Tabla 8. Características de estancia intrahospitalaria por estabilizador del ánimo

Estabilizador del ánimo	Media	DE	Estadística
Litio	41.6	12.5	t= 2.6 gl 28 p=0.01
Valproato	28.3	10.8	

g) Correlaciones de la severidad del cuadro de manía.

Se realizaron correlaciones de la severidad del cuadro de manía al momento de la inclusión de los sujetos al estudio y algunas características demográficas y clínicas del padecimiento.

No se encontraron asociaciones significativas entre la severidad del episodio de manía y la edad de los pacientes ($r=-0.09$, $p=0.63$), la edad de inicio del episodio de manía ($r=-0.03$, $p=0.84$), la duración del episodio ($r=0.19$, $p=0.32$) y el tiempo de estancia intrahospitalaria ($r=0.18$, $p=0.33$).

Sin embargo se encontró una correlación significativa de la severidad de la manía con la severidad de los síntomas psicóticos ($r=0.43$, $p=0.01$).

12.- Discusión de resultados

Los estudios descriptivos brindan la oportunidad de medir la evolución en un ambiente clínico fuera de criterios rigurosos requeridos por la mayoría de los ensayos clínicos, en los cuales los pacientes no son representativos de todos los pacientes bipolares debido a la presencia de criterios de inclusión estrictos.

En los estudios descriptivos se puede estudiar a los pacientes con comorbilidad psiquiátrica y que se encuentren recibiendo tratamientos farmacológicos diversos. Mientras que en los ensayos clínicos comúnmente un criterio de exclusión es la comorbilidad psiquiátrica y se solicita monoterapia farmacológica o se controla el manejo farmacológico de los pacientes incluidos en la investigación.

Los estudios descriptivos ofrecen la posibilidad de explorar hipótesis que no pueden ser respondidas por ensayos clínicos. El principal problema con los estudios descriptivos es la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, la falta de una forma sistemática de recolección de la información y la gran variabilidad presente en la evolución clínica.

En condiciones como el trastorno bipolar donde la naturaleza del proceso neurobiológico es un proceso en evolución, los estudios de primer episodio son sin duda alguna una buena estrategia de investigación. En la evaluación del tratamiento farmacológico y de la evolución clínica, también los estudios de primer episodio son la mejor población para estudiar, ya que los pacientes no han sido expuestos por largos periodos a psicofármacos ni a la suspensión del tratamiento, circunstancias que se sabe repercuten en el curso clínico de la enfermedad. Los pacientes de primer episodio continúan siendo una población particularmente ventajosa para estudiar en términos de la homogeneidad de la etapa de la enfermedad y la incipiente exposición a psicofármacos.

Los estudios que han dado seguimiento a pacientes bipolares desde el principio de su enfermedad han sido escasos, entre ellos está el realizado por Strakowsky; en la Universidad de Cincinnati, el seguimiento realizado por McGorry en 1998, el Estudio colaborativo de depresión realizado por Winokur que incluía un pequeño subgrupo de pacientes bipolares, y de los más trascendentales es el proyecto de Primer Episodio McLean/Harvard, en la universidad de Harvard, el cual constituye el estudio con la mayor cohorte y con el mayor seguimiento en la época actual.

Los estudios mencionados anteriormente que han estudiado a los pacientes de primer episodio de manía se han enfocado solo en aquellos pacientes con un episodio de manía relacionado con trastorno bipolar. En el presente estudio se incluyó a todos aquellos pacientes que sin importar la etiología presentaron un primer episodio de manía, encontrando que la principal etiología del episodio de manía correspondió al trastorno Bipolar tipo 1 (74% de la muestra), seguido del trastorno afectivo tipo bipolar secundario a causa médica y sustancias (20.1%), dentro del cual se incluyen aquellos pacientes con alguna causa neurológica documentada que se relaciona directamente con la presentación del episodio maniaco. Así como aquellos pacientes que presentaron el episodio de manía por consumo de sustancias, medicamentos o alguna otra enfermedad médica identificable. Se encontró una paciente (3.3%), que curso con diagnóstico final por DSM-IV de trastorno psicótico no especificado y por último un paciente (3.3%) que a lo largo de la evolución se pudo realizar el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.

Resulta entonces de particular importancia el recalcar la necesidad del estudio de los episodios de manía como un síndrome de distintas etiologías, al comprender que existen una infinidad de enfermedades médicas, además del trastorno bipolar que pueden generar la presentación de episodios de manía de características similares a lo largo de la vida de un individuo. Siendo algunas características clínicas capaces de orientarnos al diagnóstico de un trastorno afectivo tipo bipolar secundario a alguna causa médica como lo es un debut demasiado temprano o tardío del episodio de manía, signos y síntomas que pudieran sugerir alguna patología de origen endocrino, la presencia de síntomas clínicos de organicidad, el consumo de

sustancias psicoactivas o estimulantes, la presencia de síntomas psicóticos independientes de los cambios afectivos.

A diferencia de los datos reportados por el Proyecto McLean/Harvard de primer episodio de manía, en donde la muestra fue más homogénea, ya que el 52% fueron mujeres y 48% hombres (*Tohen, 2002^a*), en el presente estudio se encontró que la mayoría de los sujetos incluidos eran mujeres (73%), y solo el 27% eran hombres. Se considera como una variable que pudo haber influenciado sobre las características de la muestra que comúnmente los pacientes hombres que cursan con un episodio de manía presentan una mayor severidad y esto genere un mayor riesgo de agitación psicomotriz. Por lo anterior es altamente probable que un gran número de pacientes hombres que cursaban con un primer episodio de manía hayan sido referidos de los servicios de Urgencias o del servicio de preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría a otra institución psiquiátrica debido a que en esta locación (Instituto Nacional de Psiquiatría), no se admiten pacientes con agitación psicomotriz severa para su manejo intrahospitalario debido a la infraestructura física del hospital.

En contraste con lo reportado por Apiquian y cols. en su estudio del primer episodio psicótico mexicano, en donde la edad promedio de inicio del total de la muestra fue de 26 años, los pacientes de nuestro estudio, que englobaban únicamente a pacientes que cursaron con un primer episodio de manía presentaron una edad promedio mayor (31.6 años), datos acordes con lo ya reportado de que la edad de inicio del trastorno bipolar es más tardía que la de la esquizofrenia. Estos datos concuerdan con la edad de inicio reportada para el trastorno bipolar que es en la vida adulta temprana (tercera década), se considera que el trastorno bipolar inicia entre los 28 y los 33 años de edad, aunque los estudios epidemiológicos más recientes indican la presencia de sintomatología desde la adolescencia y la presentación de los episodios de manía desde los 20 años de edad. (Angst 2000)

Resulta de particular interés el mencionar respecto a la edad de inicio algunas consideraciones de las características clínicas de la muestra, lo primero es que si observamos el rango de edades brindadas va de los 16 a los 68 años. Se registro un paciente que inicio con

síntomas a los 16 años sin recibir el diagnóstico adecuado y recibió tratamiento correspondiente al diagnóstico de conducta y de atención. Se registró un paciente con inicio tardío de la enfermedad (68 años) en quien se debe sospechar causa médica y realizar los estudios correspondientes.

En el estudio de primer episodio psicótico realizado por Tohen (*Tohen, 1992*), se trató de establecer la relación entre las variables demográficas como la edad, el estado civil, la raza, y el sexo y su papel como predictores de la evolución clínica de la enfermedad. En el estudio realizado en la universidad de Cincinnati, enfocado principalmente al primer episodio de psicosis afectiva, se encontró una asociación entre el nivel socioeconómico elevado y una mayor recuperación sindromática. (*Strakowsky, 1998*).

En el presente estudio se buscó establecer una correlación entre el nivel de escolaridad, el estado civil, el nivel socioeconómico y el sexo como factores de riesgo de la presentación clínica. Se observó una tendencia por parte de los sujetos masculinos a presentar síntomas de manía con mayor severidad a su ingreso a la hospitalización sin ser estadísticamente significativo.

Se confirman los datos reportados previamente respecto al buen funcionamiento premórbido de los pacientes bipolares comparados con pacientes esquizofrénicos: mayor escolaridad, mejor productividad, y relaciones interpersonales estables. En nuestra muestra la mayoría de los sujetos tenían una escolaridad promedio de 12 años, es decir habían estudiado por lo menos hasta el sexto año de primaria, un porcentaje elevado con la preparatoria terminada y una cuarta parte con estudios a nivel licenciatura, de los hombres el 25% tenían pareja y de las mujeres el 40.9%. En comparación con el estudio del primer episodio psicótico se encontró de los hombres con psicosis no afectiva tenían un bajo funcionamiento premórbido 64.3%, en comparación con los hombres con psicosis afectiva en un 3.2%. Y en las mujeres con psicosis no afectiva el 25.8% mostró un bajo funcionamiento premórbido en comparación al 6.5% de mujeres con psicosis no afectiva. Datos que permiten establecer a a partir del funcionamiento premórbido diferencias clínicas que permiten establecer la posibilidad de una etiología diferente y mecanismos psicopatológicos distintos entre psicosis afectivas y no

afectivas, en donde según lo reportado hay un mayor deterioro en el funcionamiento global en las enfermedades del espectro esquizofrenia (*Fresan, 2003b*).

La mayor importancia del estudio radica en la atención de la etapa inicial de la enfermedad bipolar. Los datos reportados hasta la actualidad indican un buen funcionamiento premórbido y un buen pronóstico de control sintomático pero con importante deterioro funcional, que se puede ver modificado por el tratamiento psiquiátrico. Esto se relaciona con la alta recurrencia de los episodios, la presencia de síntomas residuales y la muerte prematura por suicidio y trastornos somáticos (*Angst, 2000*). La intervención, el diagnóstico y el tratamiento temprano podrían generar un cambio en la evolución clínica del trastorno bipolar. Resaltándose aquí la importancia del tratamiento farmacológico y de la utilización de la psicoeducación para el paciente y su familiar lo cual se relaciona con un mayor apego al tratamiento farmacológico y psicosocial, mejorando el pronóstico clínico y repercutiendo en el funcionamiento global (*Amezcuá 2004*).

Del total de pacientes reclutados se encontró que la mayoría de ellos (96.7%) presentó criterios de severidad suficientes, a juicio del clínico que los evaluó, para ser manejados intrahospitalariamente. Se logró una buena respuesta clínica con remisión del episodio maniaco una vez instaurado el tratamiento farmacológico. Un solo paciente fue manejado en consulta externa. En comparación con el estudio de primer episodio psicótico mexicano, en el cual solo el 65% de los sujetos ameritaron hospitalización y el 35% restante se maneja a través de la consulta externa (*Apiquian, 1997; Apiquian, 2002*).

Además es importante recalcar que en la revisión clínica de la respuesta al tratamiento, el paciente que no fue hospitalizado presentó una mayor duración (20 semanas) del episodio de manía en comparación con el promedio de la muestra (10.2 semanas), situación que nos hace reflexionar respecto al beneficio evidente del manejo intrahospitalario en contra de la creencia común del efecto perjudicial de un internamiento psiquiátrico. Consideramos como una posible explicación ante este evento el que cuando un paciente permanece hospitalizado hay una probabilidad de alcanzar el diagnóstico certero más alta, más rápida, con mayor eficacia del

tratamiento farmacológico, mejor apego al tratamiento y por lo tanto remisión mas rápida del episodio, así como un mejor pronóstico en relación con el desarrollo de mejor conciencia de enfermedad en el paciente.

Resultaría de suma importancia el estudio de lo que se ha denominado, la duración del episodio no tratado, que podría definirse como el tiempo entre el inicio de la enfermedad y el primer contacto con un tratamiento psiquiátrico específico, tomando en cuenta que la duración promedio del episodio de manía fue de 10.2 semanas con una duración mínima de dos semanas y máxima de 37 semanas, en comparación con lo reportado en el estudio de Apiquián en donde la duración de la psicosis no tratada fue de 59.5 semanas. Dicha situación pudiera explicarse porque en general la presentación de síntomas maníacos es mas evidente para los familiares del paciente, además que podría tener una relación con el mejor funcionamiento premórbido, con un cambio mas notorio en el funcionamiento para los familiares y para el propio paciente, así como al tener una mayor escolaridad y un mejor nivel socioeconómico se esperaría que el paciente o los familiares buscaran atención psiquiátrica de forma mas temprana y esto a su vez puede ser una de las causas de la mejor evolución y pronóstico del trastorno bipolar en comparación con la Esquizofrenia.

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 31 días, con una estancia mínima de 15 días y una máxima de 65 días, los datos reportados en estudios previos muestran que hasta el 77% de los pacientes ameritaron hasta 84 días para obtener la recuperación sintomática de los pacientes (*Tohen,2000*). A partir del promedio de estancia intrahospitalaria se agrupo a los pacientes en estancia corta y estancia larga. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características clínicas pero si existía mayor severidad de síntomas de manía y psicóticos y con mayor de comorbilidad médica. Respecto al tratamiento farmacológico se encontró una diferencia estadísticamente significativa con mayor duración de la estancia intrahospitalaria en el tratamiento con litio en comparación con valproato.

La duración del episodio de manía se definió el periodo transcurrido desde el inicio hasta la remisión de los síntomas, para ello se utilizó la escala de manía de Young, en donde un

puntaje menor o igual a 13 indica ausencia de síntomas de manía. Se considera que la evolución natural sin tratamiento farmacológico, de los episodios afectivos es en promedio de 3 a 6 meses y en estudios epidemiológicos el reporte es de dos a tres meses de duración (*Angst, 2000*).

Lo reportado en otros estudios como el de Tohen es que hasta el 50% de los pacientes presentan una recuperación sintomática en 12 semanas, mientras que un 25% la presentan tras seis semanas de tratamiento farmacológico. (*Tohen 2002*). Datos que concuerdan con lo encontrado en este estudio en donde el promedio de duración del episodio fue de 10.2 semanas.

La duración mínima fue de dos semanas, observada principalmente en aquellos pacientes que cursaban con diagnóstico previo de trastorno depresivo mayor y presentaron viraje al episodio de manía inducido por el uso de antidepresivos, quienes fueron inmediatamente referidas para su hospitalización, para diagnóstico oportuno y temprano, y que tras la suspensión del antidepresivo y el inicio de estabilizador del ánimo presentaron una remisión rápida del episodio afectivo. Mientras que la duración máxima reportada fue de 37 semanas, probablemente la duración mayor está en relación con la presencia de mayor severidad de la manía y la presentación de síntomas psicóticos sin alcanzar una correlación estadísticamente significativa, aunque la paciente que presentó una mayor duración fue la que correspondió al diagnóstico de trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.

Dentro del estudio de la presencia de comorbilidad médica y psiquiátrica en pacientes con trastorno bipolar se ha determinado que la presencia de comorbilidad médica, psiquiátrica o de abuso de sustancias tiene un efecto pequeño en las etapas tempranas de la enfermedad psicótica, mientras que en pacientes crónicos es altamente prevalente y es una de las principales causas de disfunción (*Tohen 2000, Drake 1996*). Ha sido reportado que en la comorbilidad psiquiátrica más elevada se presenta no en los episodios de manía o depresivos sino en los episodios afectivos mixtos, encontrando que hasta el 60% de los pacientes con episodios mixtos experimentan comorbilidad comparada con el 27.2% de los maniacos (*Tohen 1996*).

Se ha logrado documentar que la recuperación funcional de los pacientes se ve influida por la comorbilidad con abuso de sustancias, pues hasta el 95% de los pacientes sin consumo de sustancias a los dos años de su egreso hospitalario presentan una recuperación funcional, mientras que solo el 85.7% de los pacientes con comorbilidad con consumo de sustancias presentan una recuperación funcional en la evaluación longitudinal. Así mismo en el estudio de McLean/Harvard, el tiempo transcurrido para la recuperación de los pacientes con comorbilidad con consumo de sustancias fue de 55 en comparación con la ausencia de comorbilidad (*Tohen 1996*). En nuestra muestra, se reportó la mayor comorbilidad con abuso de cannabis en un 13.3%, llama la atención la falta de diagnóstico de consumo de alcohol.

Otras comorbilidades psiquiátricas fue con trastornos de ansiedad generalizada en un 3.3% y una paciente, 3.3% que presentó comorbilidad con trastornos de alimentación (Bulimia nervosa purgativa).

De la muestra total, el 20.1% el diagnóstico fue de trastorno afectivo tipo bipolar secundario a causa médica y en esta categoría en un 30% se encontraron alteraciones electroencefalográficas paroxísticas relacionadas con el origen del episodio de manía. Se confirma la importancia del estudio clínico integral de los pacientes en primer episodio de manía.

Se sabe que la identificación exacta de individuos bipolares entre los pacientes afectivos que se presentan con un primer episodio depresivo mayor es complicado por el importante traslape de síntomas en la depresión unipolar y bipolar. Resulta mas frecuente que los pacientes busquen la atención medica por la presencia de episodios depresivos que por hipomania/manía, y cerca del 35 al 60% de los pacientes bipolares experimentan un episodio depresivo como el episodio afectivo inicial. Por lo tanto, el reconocer la enfermedad bipolar en la primera visita se vuelve indispensable, incluyendo una entrevista clínica dirigida a descartar datos personales y heredofamiliares de trastorno bipolar. Debido a la falta de conciencia de este fenómeno clínico en el trastorno bipolar se explica que hasta el 40% de los pacientes con trastorno bipolar son inicialmente diagnosticados como depresivos mayores, en incluso tratados farmacológicamente como pacientes depresivos mayores (*Perugi, 2000*).

Por lo tanto se han tratado de establecer algunas características discriminativas entre la depresión unipolar y bipolar. La depresión bipolar se caracteriza por una edad de inicio mas temprana y una mayor frecuencia de episodios, asociada con incremento en labilidad emocional, mas retraso psicomotor, hipersomnias e hiperfagia, mayor disfunción global, así como mayor duración del episodio (Chun, 2004).

Dentro de los estudios realizados en esta área se encuentran el realizado por Kinkelin en 1954, el cual siguió de forma prospectiva a 146 pacientes que presentaban su primera hospitalización por enfermedad maniaco depresiva, de 146 pacientes, 125 comenzaron con episodios depresivos y solo 21 con episodio de manía. Durante el seguimiento, 26 pacientes, que corresponden al 28.8% de los 125 que comenzaron con depresión desarrollaron episodios maniacos, significando un cambio diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor a Trastorno bipolar en un porcentaje de 1.3% por año (Angst 2000).

En el estudio realizado por Angst y Preisig en 1995, se reporta un cambio de diagnóstico de depresión a hipomanía/manía de 1% anual. (Angst 1995^a)

Coryell en su estudio de seguimiento a 10 años, de 381 pacientes depresivos encontró que el 10.2% desarrollo manía (5.2%) e hipomanía (5.0%) correspondiendo igualmente a 1% anual (Coryell, 1995).

En relación con la presencia de episodios depresivos previos a la presentación del episodio de manía se encontró en nuestra muestra que el 70% de los pacientes habían presentado alguna vez en el curso de su vida un episodio depresivo. El hallazgo concuerda con lo reportado en otros estudios respecto al primer episodio afectivo en los pacientes bipolares. Además es importante el comentar que aunque el 70% de la muestra había presentado episodios depresivos previos, solo el 13% recibió atención psiquiátrica y tratamiento farmacológico con antidepresivos. Llama la atención la relación temporal entre el tratamiento antidepresivo y el inicio del episodio

de manía. Así mismo el 10% de estas pacientes con inicio con episodio depresivo fue de inicio en el posparto seguido del episodio de elevación del ánimo.

Resulta de suma importancia el comentar el antecedente existente por reportes de otros estudios en que se ha observado que la tasa de viraje a manía en pacientes deprimidos sin historia de manía o hipomanía, con el diagnóstico de depresión unipolar ha sido estimado desde un 0 a 11% hasta un 30% (Ramasubbu R, 2001; Peet M, 1994; Benazzi F, 1997).

El promedio de la calificación de la escala de young de manía en nuestra muestra fue de 29.6, que corresponde con una manía moderada a severa (puntaje de calificación de 13 para síntomas leves, 20 para síntomas moderados y 38 para síntomas severos) (*APA, 2000*). Este dato se relaciona con que el 76.7% de la muestra presento síntomas psicóticos. Se reportó una correlación significativa ($r=0.43$, $p=0.01$) de la severidad de la manía con la presencia de síntomas psicóticos.

Así mismo la mejoría clínica global significativa observada en los pacientes en base a la disminución en los puntajes de las evaluaciones clinimétricas utilizadas (young, $p<0.001$ y panss $p<0.001$) nos orientan a considerar el hecho de una buena respuesta al tratamiento farmacológico.

En el estudio realizado por Tsuchiya incluyo dentro de los factores demográficos la evaluación de sexo y la raza, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia del trastorno bipolar a lo largo de la vida. Se ha encontrado mayor prevalencia a lo largo de la vida de episodios de manía en hombres que en sujetos femeninos, esto pudiera tener la explicación de que se diagnostican mas mientras que la prevalencia mayor reportada también en el sexo femenino podría tener que ver también con la mayor búsqueda de atención médica por parte de las mujeres. Los hallazgos respecto a la raza son inconsistentes (*Tsuchiya, 2003*)

En nuestra muestra no se observaron diferencias significativas entre las características clínicas y demográficas por sexo, aunque si hubo una tendencia a que los sujetos masculinos presentaran una mayor calificación de síntomas de manía al ingreso y egreso de la hospitalización, situación que como se mencionaba anteriormente pudiera confirmar la idea general de que los pacientes hombres presentar episodios de manía mas graves. Se considera por lo anterior la necesidad de profundizar el estudio por la necesidad de determinar factores de riesgo para el inicio del trastorno bipolar.

No se estableció tampoco ninguna correlación entre las características clínicas y demográficas de acuerdo al tiempo de estancia intrahospitalaria. El tiempo promedio de hospitalización fue de 31 días, a partir del cual se clasificó la estancia intrahospitalaria entre corta y larga. Sin embargo a pesar de no ser estadísticamente significativos, al hacer la revisión de aquellos casos de mayor duración de estancia intrahospitalaria se encontró que fueron pacientes que presentaban mayor comorbilidad médica, mayor severidad del episodio de manía, independientemente de la presencia o no de síntomas psicóticos y finalmente del tratamiento farmacológico recibido.

Respecto al tratamiento farmacológico se reportaron las frecuencias de los medicamentos empleados encontrándose el siguiente orden de utilización de los psicofármacos: valproato (86.7%), litio (20%), carbamazepina (3.3%), topiramato (3.3%), antidepresivos (10%), antipsicóticos típicos (16.7%), antipsicóticos atípicos (66.7%), benzodiazepinas (90%).

Revisando el tratamiento establecido, resulta importante el comentar las razones clínicas consideradas para la elección del tratamiento farmacológico:

El Valproato de Mg, es uno de los fármacos de elección como estabilizador del ánimo, probablemente en relación con la fácil dosificación del mismo, la posibilidad de un escalonamiento rápido en la dosis del mismo, que se traduce en una respuesta más rápida, así como la sospecha de organicidad en pacientes con episodios de manía.

El uso del litio se considera principalmente en aquellos pacientes que presentan lo que se ha llamado "manías clásicas": la presentación de euforia e ideas megalómanas independientemente de la presencia de síntomas psicóticos sin comorbilidad médica.

La combinación del tratamiento con topiramato con ácido valproico se utilizó en la paciente con comorbilidad con un trastorno de alimentación, bulimia nerviosa y obesidad mórbida) por el efecto conocido del topiramato sobre el peso y el control de autoinducción del vómito. Hubo utilización de antidepresivos en dos pacientes probablemente en relación con la presencia de episodio depresivo posparto en donde el inicio de la manía fue enmascarado por la labilidad propia a la depresión pudiendo incluso llegar a cursar por un período corto con sintomatología mixta.

La determinación del uso de antipsicóticos tuvo una influencia directa en las condiciones socioeconómicas del paciente utilizándose haloperidol en los de menores recursos. Se observó una clara tendencia al uso de antipsicóticos atípicos, y en aquellos que se manejó antipsicóticos típicos se encontraron datos de bajo nivel socioeconómico y presencia de sintomatología psicótica severa. De los antipsicóticos atípicos el medicamento más utilizado fue la risperidona (40%) probablemente en relación con el efecto sedante conocido del medicamento, su buen efecto antipsicótico y sobre la agitación psicomotriz. Sin embargo al considerar el manejo alternativo con la olanzapina, la cual se ha reportado que tiene un efecto estabilizador del ánimo, la principal limitante para su uso fue el alto costo del medicamento. Se observó una administración de uno de los antipsicóticos atípicos más recientes, el aripiprazol, hasta en un 10% de la muestra, por la disponibilidad del medicamento (donación del medicamento).

En el 90% de la muestra se utilizaron benzodiacepinas, indicados como inductores del sueño. Esto puede deberse al efecto de las benzodiacepinas sobre el sueño, favoreciendo la remisión del episodio de manía.

Uno de los hallazgos de mayor importancia fue la presencia de una diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia intrahospitalaria en base al estabilizador del

ánimo utilizado. Los pacientes que recibieron tratamiento con litio tuvieron una estancia intrahospitalaria de 41.6 días y los que recibieron tratamiento con valproato de mg tuvieron un promedio de estancia intrahospitalaria de 28.3 días. Se puede inferir en base a esta diferencia, que los pacientes tratados en monoterapia con Valproato de Mg, tienen una respuesta al tratamiento más rápida que aquellos que reciben Litio como estabilizador del ánimo. Otro reporte en relación a la duración de la estancia intrahospitalaria fue el reportado por Frye en donde al igual que en nuestro estudio, se encontró que los días de estancia intrahospitalaria disminuían considerablemente en tratamiento con valproato en comparación con litio (*Frye 1996*).

Dicho hallazgo concuerda con lo reportado en la literatura actual respecto al tratamiento farmacológico de los episodios de manía a nivel mundial. Profundizando un poco al respecto, uno de los datos mas interesantes es la tendencia actual a utilizar al valproato de mg como el fármaco de elección para los episodios de manía, la cual se ha observado desde hace varios años con una inversión en la relación del uso litio/valproato, anteriormente el litio era el medicamento utilizado mas frecuentemente (68.4% vs 8.6%). Sin embargo tras seis años se invirtió a (40% vs. 60%) (*Tohen 1996*). Actualmente las prácticas han cambiado al punto de que el valproato de mg es el estabilizador del ánimo más comúnmente prescrito aún para pacientes de primer episodio (*Tohen, 1996, Bowden, 1994, Pope, 1991.*).

Por el tamaño de la muestra no se pueden establecer otras correlacion, sin embargo, se espera continuar el reclutamiento de mas pacientes que permitan una evaluación mejor de los factores de riesgo para la evolución clínica y el seguimiento prospectivo. Las limitaciones en la generalización de los resultados debe ser considerada, ya que nuestros hallazgos pueden ser generalizados solo a pacientes maniacos que compartan las características de la muestra reclutada, es decir pacientes de clase baja y media, de medio urbano y semiurbano, que ameriten el manejo intrahospitalario, que firmen un consentimiento informado para la hospitalización, y que tengan los recursos financieros para pagar la hospitalización, a pesar de ser una institución pública y que la mayoría de los pacientes acuden referidos de otros hospitales para tratamiento en la clínica de Trastorno Bipolar.

Otra limitación de este estudio descriptivo es que no aporta asociaciones claras entre el tratamiento y la evolución ya que como es comentado por Tohen (*Tohen, 1992*), el tratamiento es prescrito en respuesta a los síntomas psiquiátricos e influye determinadamente en la evolución clínica.

Al igual que lo reportado en otros estudios de primer episodio (*Tohen 2000*), una de las limitaciones para la realización de este tipo de estudios es la falta de información sistemática respecto a las admisiones a otras instituciones hospitalarias, de pacientes con primer episodio de manía, limitando considerablemente el reclutamiento de pacientes y por lo tanto el tamaño de la muestra y la generalización de resultados.

A pesar de que los estudios descriptivos han sido altamente criticados se (*Tohen, 1992*) considera que estos estudios son de alta utilidad ya que son representativos de condiciones clínicas típicas y pueden ser valiosos desde una perspectiva nosológica y de salud pública.

El estudio de primer episodio maniaco esta programado para dar seguimiento a la evolución clínica de los pacientes reclutados y se pretende reclutar una muestra mayor de pacientes de primer episodio de manía, por lo que proveerá información respecto a el curso clínico a largo plazo, la estabilidad del diagnóstico, las tendencias del tratamiento farmacológico.

Resulta fundamental el estudio de seguimiento de los pacientes con primer episodio, para la documentación de la evolución clínica de esta muestra. Es indispensable la investigación futura del tratamiento y la evolución del primer episodio de manía con énfasis en la recuperación sintomática y funcional por el elevado costo directo e indirecto de la enfermedad.

14.-Bibliografía

- Akiskal H. *The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders, Beyond DSM-IV.* J Clin Psychopharmacol, 16 (suppl 1): 4s-14s, 1996.
- Akiskal H. *Patterns of sensitisation in the course of affective illness. A life-charting study of treatment refractory depressed patients.* J Affect Disord. 70(1):67-75, 2002a.
- Akiskal H. *Classification, Diagnosis and Boundaries of Bipolar Disorders: A review.* En. *Bipolar Disorder*, Maj M, Akiskal H, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N Editors, WPA Series. Vol 5: 1-52, 2002b.
- Amezcuca CL, *Ambiente Familiar y Psicoeducación en el Trastorno Bipolar.* En tesis para obtener diploma de especialización en Psiquiatría, Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, UNAM, 2004.
- Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW, y cols. *Positive and negative symptoms in schizophrenia: A critical reappraisal.* Archives of General Psychiatry, 47:615-621, 1990.
- Angst J, Baastrup PC, Grof P, et al. *The course of monopolar depresión and bipolar psychoses.* Psychiatr Neurol Neurochir. 76:489-500, 1973,
- Angst J, Preisig M. *Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985.* Schweiz Arch Neurol Psychiatr, 146:5-16, 1995.
- Angst J, Sellaro R. *Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder.* Biol. Psychiatry, 48:445-457, 2000.
- Angst J. *Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals?.* J Clin Psychiatry, 64 Suppl 6:18-22, 2003.

American Psychiatric Association. Handbook of Psychiatric Measures, 2000.

Apiquian R, Paez F, Loyzaga C. *Estudio mexicano del primer episodio psicótico: resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas*. Salud Mental, 20:1-7, 1997.

Apiquian R, Ulloa RE, Páez F, Nicolini H. *The mexican first-episode psychotic study: clinical characteristics and premorbid adjustment*. Schizophr Res, 53:161-163, 2002.

Bauer M, McBride L, Chase C. *Manual-Based Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: A feasibility Study*. J Clin Psychiatry, 59:9, 2001.

Benazzi F. *Antidepressant-associated hypomania in out-patient depression: a 203 case study in private practice*. J Affect Disord, 46:73-77, 1997.

Bowden C, Brugger AM, Swann AC. *Efficacy of divalproex versus lithium and placebo in the treatment of mania*. JAMA, 271:918-924, 1994.

Calabrese J, Fatemi H, Kujawa M: *Predictors of Response to Mood Stabilizers*. J clin Psychopharmacol, 16 (suppl 1):24S-31S, 2001.

Conus P, McGorry PD. *First-episode mania: a neglected priority for early intervention*. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 36:158-172, 2002.

Coppen A. *Depression as a letal disease: prevention strategies*. Journal of Clinical Psychiatry, 55:37-45, 1994.

Coryell W, Winokur G. *Course and outcome*. En: Paykel ES, editor. Handbook of Affective Disorders, 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 89-108.

Coryell W, Endicott J, Maser JD. *The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: The importance of episode recency.* J Affect Disord, 33:201-206,1995.

Chun BJDH, Dunner DL., *A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V.* Bipolar Disord, 6: 32-42, 2004.

Drake RE, Mueser KT, Clark RE, y cols. *The course, treatment, and outcome of substance disorder in persons with severe mental illness.* Am J Orthopsychiatry, 66:42-51, 1996.

Ehlers C, Frank E. *Social zeitgebers and biological rhythms.* Archives of General Psychiatry, 45:948-952,1988.

Ferrier I, Mac Millan I, Young A. *The search for the wandering thymostat: a review of some developments in bipolar disorder research.* British J of Psychiatry, 178 (8):suppl 41: 345-349,2001.

Findling RL, Kowatch RA. Post RM. *Causes and mechanisms of bipolar illness: a focus on childhood onset. En Pediatric Bipolar Disorder, a handbook for clinicians,* Martin Dunitz Editors, 51-86, 2003.

Fleiss JL, Prien RF, Dunner DL. *Actuarial Studies of the course of manic-depressive illness.* Compr Psychiatry,19:355-362, 1978.

Frank E, Prien R, Jarrett RB, y cols. *Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder, remission, recovery, relapse and recurrence.* Archives of General Psychiatry, 48:851-855, 1991.

Fresan A, Apiquian R, Lozaga C, y cols. *Recuperación funcional en el primer episodio psicótico,* *Psiquiatría y Salud Integral,* 2(2):40-44, 2002.

Fresan A, Apiquian R, Ulloa RE, y cols. *Ajuste Premórbido en el Primer Episodio Psicótico: Características Demográficas y Clínicas*. *Psiquiatría y Salud Integral*, 3(2):8-16, 2003a.

Fresan A, Apiquian R, Ulloa RE, y cols. *Funcionamiento premórbido por género y su relación con la duración de la psicosis no tratada en el primer episodio psicótico*. *Actas Esp Psiquiatr*,31(2):53-58, 2003 b.

Frye MA, Altshuler LL, Suba MP. *The relationship between antimanic agent for treatment of classic or dysphoric mania and length of stay*. *J Clin psychiatry*, 57:17-21,1996.

Gitlin MJ, Swendsen J, Séller TL, y cols. *Relapse and impairment in bipolar disorder*. *Am J Psychiatry*, 152:1635-1640, 1995.

Hunt N, Bruce-Jones W, Silverstone T. *Life events and relapse in bipolar affective disorder*. *J Affect Disord*, 25:13-20, 1992.

Johnson S, Roberts J. *Life events and bipolar disorder: Implications from biological Theories*, *Psychological Bulletin*, 117:434-449, 1995.

Kessing LV. *Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder*. *Psychological Medicine*, 28:1027-1038, 1998.

Kessing LV, Andersen PK. *The effect of episodes on recurrence in affective disorder: a case register study*. *Journal of Affective Disorders*,53:225-231, 1999.

Kessler RC, McGongale KA, Zhao S, y cols. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National comorbidity survey*. *Archives of General Psychiatry*, 51:8-19, 1994.

Kupka R, Nolen W. *The Stanley Foundation Bipolar Network. Preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments.* British J of Psychiatry, 178 (suppl 41): 177-184, 2001.

Lara Muñoz MC, *Evaluación Clínica en Psiquiatría*, Programa de Actualización Continua en Psiquiatría-4. Asociación Psiquiátrica Mexicana A.C., 159-160, 175-177, 2003.

MacQueen GM, Young LT, Robb JC, y cols. *Levels of functioning and well-being in recovered psychotic versus nonpsychotic mania.* Journal of Affective Disorders, 46:69-72, 1997.

McGorry PD. *A treatment relevant classification of psychotic disorders.* Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 29:555-558, 1995.

McGorry PD, Bell RC, Dudgeon PL, y cols. *The dimensional structure of first episode psychosis: an explanatory factor analysis.* Psychological Medicine, 28:935-947, 1998.

Moore DP. *Syndromes of disturbances of mood and affect.* En Textbook of Clinical neuropsychiatry, 261-269, 2001.

Ortiz-Dominguez A, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, *A case of clarithromycin-induced manic episode (antibiomanía).* International Journal of Neuropsychopharmacology, 1:99-100, 2004.

Peet M. *Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitor and tricyclic antidepressants.* Br J Psychiatry, 164: 549-550, 1994.

Perugi G, Micheli C, Akiskal HS. *Polarity of the First Episode, Clinical Characteristics, and Course of Manic Depressive Illness: a systematic Retrospective investigation of 320 Bipolar I patients.* Comprehensive Psychiatry, 41:13-18, 2000.

Pope GH, McElroy SL, Keck PK. *Valproate in acute mania in a placebo-controlled trial*. Arch Gen Psychiatry, 48:62-68, 1991.

Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. *Conditioning, sensitization, and kindling: Implications for the course of affective illness*. En: Post RM, Ballenger JC, editors. Neurobiology of Mood Disorders. Frontiers of Clinical Neurosciences, Baltimore: Williams& Wilkins, Vol 2, 432-466, 1984.

Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. *Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness*. Br J Psychiatry, 149:191-201, 1986.

Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*, Am J Psychiatry, 149:999-1010, 1992.

Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. *The definition and operational criteria for treatment outcome of depressive disorder: a review of the current research literature*, 48:796-800, 1991.

Ramasubbu R. *Dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors treatment-emergent hypomania in depressive disorders*. Acta Psychiatr Scand, 104:236-239, 2001.

Rinetti G, Camarena B, Cruz C, y cols. *Dopamine D4 Receptor (DRD4) Gene Polymorphism in the First Psychotic Episode*. Archives of Medical Research, 32:35-38, 2001.

Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, y cols. *The longitudinal course of recurrent affective illness: Life chart data from research patients at the NIMH*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 317:1-34, 1985.

Schwartz D. *Some suggestions for unitary formulation of manic-depressive reactions*. Psychiatry, 24:238-245, 1996.

Stahl SM, *Depression and Bipolar Disorder*. En Essential Psychopharmacology of Depressión and Bipolar disorder. Cambridge University Press,1-63, 2000.

Stephens JH, McHugh PR. *Characteristics and long-term follow-up of patients hospitalized for mood disorders in the Phipps Clinic. 1913-1940.* J Nerv Ment Dis. 179:64-73, 1991.

Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL y cols. *Twelve-month outcome after first hospitalization for affective psychosis.* Archives of General Psychiatry, 55:49-55, 1998.

Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, y cols. *Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalisation.* Journal of Psychiatric Research, 34:193-200, 2000.

Tohen M, Hennen J, Zarate CM, y cols. *Two year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features.* Am J Psychiatry, 157:220-228, 2000a.

Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, y cols. *The McLean First Episode Psychosis Project: Six-month Recovery and Recurrence Outcome.* Schizophrenia Bulletin, 18 (2):273-282, 1992.

Tohen M, Strakowsky SM, Zarate CM, y cols. *The McLean-Harvard first-episode project. Six-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis.* Biological Psychiatry, 48:467-476, 2000b.

Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. *Outcome in mania. A 4 year prospective follow up of 75 patients utilizing survival analysis.* Archives of General Psychiatry, 47:1106-1111, 1990a.

Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT, *Four- year follow-up of twenty-four first-episode manic patients.* Journal of affective Disorders, 19:79-86, 1990b

Tohen M, Zarate CA, Zarate SB, y cols. *The McLean/Harvard First-episode Mania Project: Pharmacologic Treatment and Outcome.* Psychiatric Annals, 1996;26(7)S444-S448, 1996.

Tohen M, Zarate CA, Hennen J, Kaur HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin p, Salvatore p, Ballesterini RJ, Am J psychiatry, 160: 2099-2107, 2003.

Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PS. *Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review.* Bipolar Disorders, 5:231-242, 2003.

Wehr TA, Goodwin FK. *Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness?* Am J Psychiatry, 144:1403-1411, 1987.

Winokur G, Coryell W, Séller M, y cols. *A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder.* 50:457-465, 1993.