



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
CIENCIAS MÉDICAS**

**“ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DEL PRIMER EPISODIO DE MANÍA EN EL
TRASTORNO BIPOLAR: ASOCIACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
DEMOGRÁFICAS Y DEL TRATAMIENTO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA“**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA
CLAUDIA BECERRA PALARS**

**TUTOR PRINCIPAL
Dr. CARLOS BERLANGA CISNEROS
PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA,
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ**

MEXICO, DF. 2 DE SEPTIEMBRE 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Indice

1.- Introducción.

2.- Antecedentes

a) Características del Episodio de Manía

- 1.- Concepto de Manía.
- 2.- Epidemiología de la Manía
- 3.- Etiología de la manía
- 4.- Evolución de la manía

b) Trastorno Bipolar

- 1.- Definición
- 2.- Prevalencia, edad de inicio y curso del TBP
- 3.- Características Demográficas del TBP
- 4.- Características Clínicas del Trastorno Bipolar
- 5.- Evolución del Trastorno Bipolar
- 6.- Etiología del TBP
- 7.- Tratamiento del Trastorno Bipolar
- 8.- Comorbilidad en el Trastorno Bipolar

c) Estudios de Primer Episodio Psicótico y de Manía.

- 1.- Primer Episodio Psicótico
- 2.- Primer Episodio de manía y Trastorno Bipolar

3.- Planteamiento del problema

4.- Justificación

5.- Pregunta de Investigación.

6.- Objetivo

- 1.- Objetivo General
- 2.- Objetivos Específicos

7.- Hipótesis

- 1.- Hipótesis General

8.- Metodología

- 1.- Diseño del estudio
- 2.- Sujetos
- 3.- Locación
- 4.- Variables de Estudio

5.- Instrumentos de Evaluación:

- a) Escala de Manía de Young
- b) Escala de Síntomas Positivos y Negativos para Esquizofrenia
- c) Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV, SCID-i.
- d) Manual Diagnóstico y Estadístico para Trastornos Mentales (DSM-IVR)

6.- Análisis Estadístico

9.- Procedimiento

10.- Resultados

11.- Conclusiones.

12.- Referencias Bibliográficas

1.- 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 se han relacionado con los hallazgos de estas investigaciones 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 enfermedad mental ha sido uno de los campos que ha llamado fuertemente la atención para la investigación como reacción al mal pronóstico esperado para las enfermedades mentales debido a la cronicidad de las mismas y el deterioro que generan a lo largo de su evolución. En la actualidad se considera que el estudio de los primeros estadios de las psicosis afectivas ha sido parcialmente ignorado. Particularmente el estudio del Trastorno Bipolar, en sus estadios iniciales, principalmente durante el episodio de manía ha sido descuidado y en la literatura existen pocas referencias respecto al primer episodio de manía (1).

2.-Antecedentes

a) Características de la Manía.

Concepto de Manía.

El término de manía se ha utilizado desde el siglo XIX. 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 creó 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 demencia precoz, ahora conocida como esquizofrenia, el curso era progresivo con presencia de síntomas residuales. Sin embargo la presentación de síntomas psicóticos tanto en las psicosis maniaco depresivas como en la esquizofrenia generaba confusión entre ambas, sabemos en la actualidad que el borde entre dichas entidades es bastante borroso (1), incluso ha sido una de las razones por las que en la actualidad en la recientemente publicada versión 5 del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM5) El trastorno bipolar y trastornos relacionados ha sido separado del Trastorno Depresivo Mayor e interpuesto entre este último y la Esquizofrenia como una forma de validar el continuum descrito a lo largo de los últimos años.

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.

Los episodios de manía son definidos como períodos de 1 semana 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. Frecuentemente tienen un alto potencial de consecuencias dañinas (2).

En el recién modificado Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) por sus siglas en inglés, se mantienen los criterios mencionados a continuación para hablar de un episodio de manía.

- A. Un periodo de cambio en el estado de ánimo con elación, expansividad e irritabilidad con incremento anormal y persistente del nivel de energía, actividades dirigidas a metas, que dura por lo menos una semana y está presente la mayor parte del día casi todos los días, o de duración inespecífica cuando se requiere la hospitalización.
- B. Durante el período de alteración del ánimo y de aumento de energía o actividad, tres o más de los siguientes síntomas (cuatro en el caso del afecto irritable) están presentes en un grado significativo y representan un cambio notable de la conducta habitual:
 - 1.- autoestima elevada, o grandiosidad.
 - 2.- disminución de la necesidad del sueño (ej. Sentirse descansado tras solo 3 horas de sueño)
 - 3.- Estar más platicador de lo habitual o con aumento en la velocidad del lenguaje.
 - 4.- Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos están apresurados.
 - 5.- Distrabilidad reportada u observada (la atención fácilmente se dirige a estímulos externos irrelevantes).
 - 6.- Aumento en actividades intencionadas (ya sea en el trabajo, sociales, en la escuela o de tipo sexual) o agitación psicomotriz (p.e. actividad no dirigida a metas sin propósito)
 - 7.- Involucramiento excesivo en actividades con alto potencial de consecuencias dolorosas (ej. involucrarse en compras excesivas y desmedidas, indiscreciones sexuales o inversiones de negocios inadecuadas)
- C. La alteración del estado de ánimo es lo suficientemente severa para causar alteración marcada del funcionamiento social u ocupacional o para necesitar la hospitalización para prevenir el daño a sí mismo o a terceros o existen síntomas psicóticos.
- C. El episodio no es atribuible a efectos psicológicos de una sustancia (sustancia psicoactiva, fármacos u otro tratamiento) o a una condición médica coexistente.

Se considera además que la presencia de por lo menos un episodio de manía a lo largo de la vida es requerido para el diagnóstico de Trastorno Bipolar I (3).

Epidemiología de la Manía

La manía es un trastorno frecuente, su prevalencia en E.U. es del 1.6% (4). Los estudios existentes han demostrado que el número de episodios de manía funciona como factor predictivo del índice de recaídas en el trastorno bipolar, del grado de alteración cognitiva y finalmente de la evolución general del padecimiento (5-7). La tasa de suicidio en relación con los episodios de manía es del 15% (1). En México, la prevalencia del episodio de manía es del 1.3%, subdividiéndose a su vez en hombres del 1.6% y en mujeres del 1.1% (8).

Etiología de la manía

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 (9).

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.

Otras causas de manía son la enfermedad de Alzheimer, la neurosífilis, los accidentes vasculares cerebrales, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Cushing, la tirotoxicosis, tumores cerebrales, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, estados ictales, traumatismos craneoencefálicos, secundarios a corticoesteroides y la hormona liberadora de corticotropina, levodopa, zidovudina, anticonceptivos orales (9). Se ha reportado también la inducción de episodios de manía por el uso de antibióticos, como la eritromicina, claritromicina y ciprofloxacina (10).

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. En la actualidad el DSM5 menciona dentro de sus criterios de manía que aquel episodio de manía completo que surge durante el tratamiento antidepresivo pero que persiste en un nivel sindromático total más allá del efecto fisiológico

esperado de dicho tratamiento antidepresivo es evidencia suficiente para diagnosticar un episodio de manía y por lo tanto diagnosticar Trastorno Bipolar I (3).

Evolución de la manía

Mendel en 1881 reportó datos respecto a la duración de los episodios maniacos encontrando una duración media de 5 a 6 meses. 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 (11). En el estudio de seguimiento de Zurich se reportó una duración media de los episodios de 4.3 meses, sin diferencias de género (12).

b) Trastorno bipolar (TB)

Definición

Para el DSM-IV el TB se incluía dentro de los trastornos afectivos o trastornos del estado de ánimo ya que comprende períodos de un estado de ánimo eufórico y episodios de depresión, es una enfermedad de curso crónico, que se presenta de manera cíclica y con remisiones interepisódicas (13).

El TB es la séptima causa de discapacidad por año de vida entre todas las enfermedades en la población de 15 a 44 años de edad. Es un grupo de enfermedades heterogéneas, con elevada frecuencia de comorbilidades psiquiátricas y somáticas, respuesta al tratamiento farmacológico y frecuentemente con síntomas residuales interepisódicos. La mayor alteración asociada con el trastorno es aquella relacionada con la elevada frecuencia de recaídas y recurrencia, el impacto funcional de la comorbilidad y la alteración cognitiva entre los episodios afectivos. El pronóstico de la enfermedad se basa en la eficacia de las intervenciones preventivas para evitar las recaídas y recurrencia de episodios (14).

En la actualidad se habla también de Trastornos del espectro bipolar, concepto que incluye la discusión de la sobreinclusión y vaguedad del concepto per se, ya que dicho concepto pretende regresar a la perspectiva Kraepeliniana de la enfermedad maniaco depresiva, sin embargo va mas allá, incluyendo otras características como la historia familiar de trastorno bipolar, episodios afectivos recurrentes con activación psicomotriz y otras características que pueden apoyar a la realización del diagnóstico al no cursar con un episodio claro diagnosticable de Manía/hipomanía (15).

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% (11). El estudio del área de captura de epidemiología (ECA)

reportó una prevalencia de por vida del 1.6% para el TBP tipo I. Actualmente se calcula que incluyendo todo el espectro bipolar la prevalencia del TBP se eleva hasta un 5% (11).

Características Demográficas del TBP

El Trastorno bipolar inicia aproximadamente 10 años antes que el trastorno depresivo mayor, anteriormente la edad promedio de inicio se consideraba entre los 28 y los 33 años, sin embargo estudios epidemiológicos más nuevos indican la presencia de sintomatología desde la adolescencia y la presentación de los episodios maníacos desde los 20 años de edad (12).

Criterios Diagnósticos en el Trastorno Bipolar.

Criterios para el Episodio de Manía

A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

- (1) autoestima exagerada o grandiosidad
- (2) disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
- (3) más hablador de lo habitual o verborreico
- (4) fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
- (5) distractibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
- (6) aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora
- (7) implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarsarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)

C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.

D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I (16).

Criterios para el Episodio Depresivo Mayor

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Nota: No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

(1) estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto).

Nota: En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable

(2) disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)

(3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.

Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables

(4) insomnio o hipersomnia casi cada día

(5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)

(6) fatiga o pérdida de energía casi cada día

(7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)

(8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)

(9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Criterios para el Episodio Mixto

A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un período de 1 semana.

B. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

C. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

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

Criterios para el Episodio de Hipomanía

A. Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

(1) autoestima exagerada o grandiosidad

(2) disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)

(3) más hablador de lo habitual o verborreico

(4) fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado

(5) distractibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)

(6) aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora

(7) implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)

C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.

D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.

E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.

F. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a los hipomaníacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben diagnosticarse como trastorno bipolar II (16).

Los criterios diagnósticos (DSM-IV) para el **Trastorno bipolar I** incluyen un curso clínico caracterizado por uno o más episodios maníacos o episodios mixtos. Es frecuente que los sujetos también hayan presentado uno o más episodios depresivos mayores, el episodio de manía no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado. Se debe establecer las características del último episodio, (episodio maníaco único, episodio más reciente hipomaníaco, episodio más reciente maníaco, episodio más reciente mixto, episodio más reciente depresivo y episodio más reciente no especificado. Se debe indicar la recidiva por un cambio en la polaridad del episodio o por un intervalo entre los episodios de al menos 2 meses sin síntomas maníacos y especificadores de curso que incluyen la severidad (leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos, en remisión parcial, en remisión total) características clínicas, (con síntomas catatónicos, melancólicos, atípicos) o de curso (de inicio en el posparto, crónico, con patrón estacional, con ciclos rápidos) (16).

Características Clínicas del Trastorno Bipolar

La mayoría de los estudios reportan que el curso del trastorno bipolar se caracteriza principalmente por episodios de la misma polaridad que el inicial. 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 (17).

En un estudio realizado para determinar la influencia de la polaridad del primer episodio en el curso del trastorno bipolar, se encontró que 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 si 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. También se encontró que aquellos que iniciaron con episodios de manía o depresión presentaron de forma más frecuente a lo largo de la vida recurrencia a episodios de manía, mientras que los pacientes que iniciaron con episodios mixtos presentaron a lo largo de la vida más episodios de la misma polaridad. Los pacientes de inicio con polaridad depresiva mostraron mayor número total de recaídas. Finalmente, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a un mayor número de episodios de la misma polaridad que el primero (17).

Azorin encontró que existía además una correlación entre la polaridad del episodio índice y el abuso de sustancias como desencadenante además de encontrar importantes correlaciones con

los temperamentos: los episodios índice depresivos correlacionaban con temperamento depresivo y los de polaridad maníaca con temperamento hipertímico (18).

Yoldi, reporta hallazgos consistentes de que la polaridad inicial muestra una asociación significativa con la Polaridad Predominante, es decir efectivamente el inicio de un episodio de manía predice que habrá un mayor porcentaje de episodios afectivos de la misma polaridad, y en aquellos casos que el debut del trastorno bipolar sea con un episodio de polaridad maníaca y predomine dicha polaridad a lo largo de la vida se asociará con mayor número de hospitalizaciones (19).

Así mismo respecto a la duración de los episodios de manía se ha descrito que estos generalmente tardan en resolverse entre 4 a 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 más equitativa. Revisiones recientes de la literatura indican que la mayoría de las personas con el trastorno tienen cuatro o más episodios de manía a lo largo de la vida (20).

Evolución del Trastorno Bipolar

Para poder evaluar la evolución clínica dentro del TBP hay varias definiciones teóricas y operacionales a considerar. Se ha tratado de determinar cuál podría ser la mejor forma de evaluar la evolución y mejoría las cuales revisaremos en los siguientes párrafos. Sin embargo es necesario resaltar la necesidad de incluir dentro de la caracterización de la evolución al funcionamiento y desempeño social ya que se sabe que a pesar de la mejoría sintomática los pacientes con TB persisten con alteración y menor funcionamiento en relación al premórbido (21).

Una de las propuestas más recientes es el uso de modelos de estadios clínicos que hoy en día emerge como un paradigma novedoso y útil para los trastornos mentales graves, el uso del término *neuroprogresión* ha sido utilizado para definir la reorganización patológica del sistema nervioso central a lo largo del curso de estas enfermedades mentales graves, en el trastorno bipolar la reactividad del sustrato neuronal se modifica por los episodios afectivos repetidos, promoviendo la reconexión cerebral que conlleva una vulnerabilidad incrementada a los estresores de vida. La neuroprogresión y estadificación pueden tener una implicación clínica importante, dado que las etapas tempranas y tardías del trastorno presentan rasgos biológicos diferentes y por lo tanto requieren estrategias terapéuticas alternas (22). Está implícito en este modelo el hecho de que la respuesta al tratamiento es generalmente mejor cuando el mismo se introduce tempranamente en la presentación de la enfermedad, se asume además que detectar y tratar la enfermedad mental en estadios tempranos generará mejor pronóstico, requerirá regímenes terapéuticos más sencillos y evitará la evolución a etapas avanzadas de la misma. El agrupar a la enfermedad por estadios puede auxiliar en la planeación del tratamiento del trastorno bipolar y enfatizar la importancia de las intervenciones tempranas (23). Este modelo de estadificación para el trastorno bipolar sugiere una progresión de la fase prodrómica (en riesgo) a presentaciones más severas y refractarias (estadio IV). El tener un modelo de estadios implica una evaluación longitudinal de diferentes aspectos:

variables clínicas tal como el número de episodios y síntomas subsindromáticos, alteración cognitiva y funcional, comorbilidad, biomarcadores y cambios neuroanatómicos (23).

Existen 2 modelos descritos hasta el momento actual para agrupar por estadios al trastorno bipolar, el primero de ellos fue propuesto por Berk en el 2007 que es una adaptación del modelo de McGorry para Psicosis, en el cual el trastorno bipolar inicia con un período de riesgo asintomático con una gama de factores de riesgo /historia familiar, uso de sustancias (estadio 0); seguido de individuos que empiezan a exhibir síntomas leves o no específicos del trastorno del estado de ánimo (estadio 1^a) y pueden progresar a manifestar una gama de síntomas prodrómicos (Estadio 1b); estos pueden culminar en un primer episodio completo o cruzar el umbral hacia la enfermedad (estadio 2) de cualquier polaridad aunque con mayor frecuencia depresiva, el cual puede ser seguido de una primera recaída ya sea subumbral o subsindromática (estadio 3^a) o integrar un episodio completo de la enfermedad (estadio 3b). Si a esto le sigue un patrón de presentación subsecuente de remisión y recurrencia hablaríamos del Estadio 3c. Mientras que algunos individuos pueden recuperarse sindromáticamente o sintomáticamente, otros pueden tener un curso sin remisión o de refractariedad al tratamiento (estadio 4) (23).

El segundo modelo es planteado por Kapcinsky el cual implica una evaluación longitudinal de variables clínicas así como la evaluación de la comorbilidad, funcionamiento, neurocognición y biomarcadores en el periodo interepisódico. Sugiere la progresión de un período latente (en riesgo) a periodos de mayor severidad y refractariedad generada por exposición acumulada a episodios agudos, abuso de sustancias, estresores de vida y vulnerabilidad genética. Este modelo enfatiza la evaluación de pacientes en el periodo entre los episodios e incluye 5 fases. La fase latente es aquella que incluye individuos con síntomas afectivos y ansiosos y riesgo incrementado (historia familiar positiva) para el desarrollo de trastorno bipolar umbral, no presentan alteraciones cognitivas pero tienen los polimorfismos que confieren la susceptibilidad a la enfermedad. Estadio 1. Pacientes con trastorno bipolar que presentan episodios bien definidos de eutimia y ausencia de morbilidad psiquiátrica clara entre los episodios afectivos, sin alteración cognitiva pero con elevados niveles de biomarcadores como TNF y la 3-Nitrotirosina. Estadio 2: pacientes que presentan ciclos rápidos o comorbilidades en eje I o II, alteración cognitiva transitoria y como biomarcadores niveles elevados de TNF y 3 Nitrotirosina, con niveles bajos del BDNF. Estadio 3: pacientes que presentan un patrón clínicamente relevante de deterioro cognitivo y funcional (incapaces de trabajar o desempeño muy alterado) así como biomarcadores alterados (cambios morfológicos en el cerebro pueden ser persistentes, niveles elevados de TNF y 3- Nitrotirosina y niveles bajos de BDNF) Estadio 4: pacientes que muestran alteración cognitiva y funcional grave, son incapaces de vivir independientemente y presentan exploraciones cerebrales y biomarcadores alteradas(dilatación ventricular y/o hiperintensidades de sustancia blanca, niveles de TNF y de 3-nitrotirosina altos y de BDNF disminuidos, con niveles incrementados de la glutatión reductasa y transferasa). La estadificación de la enfermedad facilita la comprensión de los mecanismos subyacentes a la progresión del trastorno, funciona para la planeación del tratamiento, el pronóstico. Este modelo

identifica al primer episodio de la enfermedad como un objetivo crítico para intervención temprana, creando la esperanza de ser capaz de prevenir algunas de las consecuencias neuroanatómicas, neuropsicológicas, clínicas y funcionales de la enfermedad (22).

El modelo con el que se trabaja en esta tesis corresponde a la propuesta de Tohen en donde se refiere a dos tipos de mejoría; la *recuperación sintomática*, definida como la presencia por 8 semanas con mínimos síntomas psiquiátricos y la *recuperación sindromática*, la cual a su vez se divide en evaluación del desempeño social, relaciones interpersonales, actividad sexual, actividades recreacionales (24,25).

Tohen (26) propone la necesidad de establecer criterios operacionales específicos para cada etapa del trastorno que permitan la evaluación confiable de los síntomas afectivos, siendo este el modelo utilizado para evaluar la evolución clínica de los pacientes:

Recuperación. Integrada por tres aspectos: *sindromática*, en la cual no se cumplen ya criterios del DSM-IV para episodio de manía, *recuperación sintomática*, en la cual la calificación de la escala de manía de Young es igual o menor a 5 y la calificación de la escala de depresión de Hamilton es igual o menor a 8 puntos y *recuperación funcional* en la que se refiere a la recuperación del estado ocupacional y de residencia premórbido.

Remisión. definida como la recuperación sindromática, es decir no cumplir criterios del DSM-IV para episodio de manía, sostenido por 8 o más semanas.

Viraje. lo define como el inicio de un nuevo episodio opuesto de la enfermedad antes de la recuperación.

Recaída se refiere a la presentación de un nuevo episodio de manía dentro de las 8 semanas

siguientes de la recuperación sindromática.

Recurrencia, definido como la aparición de un nuevo episodio una vez alcanzada la remisión (más de 8 semanas sin síntomas).

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. 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 (11).

De los estudios realizados para determinar la evolución clínica y recurrencia de los episodios afectivos en el TBP, uno de los primeros fue realizado por Angst en 1973. Se trata de un estudio multicéntrico en el cual se recolectaron retrospectivamente datos de pacientes bipolares y depresivos unipolares, comparando edad de inicio, duración de los episodios, tratamiento farmacológico en el cual lo único que se establece es que durante los primeros años de la

enfermedad pareciera existir un acortamiento entre el tiempo entre episodios en los sujetos con TBP vs. Los depresivos unipolares. (27)

En el estudio de seguimiento de Zurich, se incluyeron pacientes con episodios depresivos severos o de manía. Se les dio seguimiento a lo largo de 27 años, encontrando un acortamiento significativo en el tiempo transcurrido entre el primer y segundo episodios. La duración promedio de los episodios fue de 28 meses. Se concluyó 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 existen recaídas recurrentes, a intervalos de tiempo irregulares (12). Winokur enfatiza que la enfermedad bipolar es altamente recurrente, con una continuación inexorable de episodios y hospitalizaciones sin encontrar datos que sugirieran que la enfermedad dejará de presentarse en una etapa tardía (28). Coryell, reporta que el ciclaje rápido (presencia de 4 episodios o más a lo largo de un año) observado en un 20 a 25% de los pacientes bipolares, que genera un curso tórpido en la evolución de la enfermedad, es una manifestación transitoria en los sujetos y no una característica del curso a largo plazo del trastorno (29).

En uno de los primeros estudios realizados por Tohen de seguimiento a cuatro años de un episodio de manía, se arrojaron porcentajes de recurrencia del 72% a 4 años y únicamente 28% se mantuvieron en remisión. Como un factor predictor del riesgo de recaída a 4 años se encontraba la presencia de síntomas residuales durante los primeros seis meses de seguimiento (7).

Dentro de las características clínicas relacionadas con la evolución clínica se ha reportado que el sexo femenino tiene un riesgo más alto para el ciclaje rápido y para presentar disforia durante la manía (30).

En el estudio de seguimiento de Zurich-mencionado previamente-, se documentó la existencia de una diferencia genérica en la psicopatología del trastorno, encontrando que las pacientes femeninas presentaban de forma significativa más 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 (12).

Etiología del 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% de la enfermedad 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 han estudiado factores demográficos, factores relacionados con el nacimiento, antecedentes personales, antecedentes familiares, condiciones médicas. 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. 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 hijos. Los estudios respecto a factores maternos durante la gestación, infecciones prenatales o cualquier complicación prenatal son inconsistentes y brindan conclusiones inespecíficas. Del funcionamiento premórbido se han realizado estudios que indican que es menor en sujetos con TBP. Se han encontrado datos relativamente consistentes en términos de que la soltería, el desempleo y la percepción económica baja, son factores de riesgo mayores para el TBP (31).

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 a factores genéticos, a neurotransmisores, a sistemas de segundos mensajeros, hipótesis neuroendocrinas, neuroanatómicas, de ritmos biológicos y circadianos. (32) Aunque las causas y mecanismos precisos respecto al inicio y la progresión del trastorno bipolar no son precisas existe evidencia acerca de los distintos procesos involucrados; 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 (33). Las teorías psicobiológicas han propuesto que la regulación del ritmo biológico en personas con trastorno bipolar puede ser interrumpida por cambios en los eventos psicosociales (34, 35, 36).

Así mismo existe fuerte evidencia hoy en día del proceso neuropatológico progresivo en el trastorno bipolar. En base a eso, el entendimiento actual de la neurobiología del trastorno bipolar ha cambiado de un enfoque inicial en las monoaminas a la evidencia subsecuente de los sistemas de segundos mensajeros intracelulares hasta los cambios inflamatorios más recientemente involucrados en las citosinas, corticoesteroides, neurotrofinas, energía mitocondrial, estrés oxidativo y neurogénesis de forma que se integre un modelo comprensible que explique las características clínicas del TB. Estas características incluyen acortamiento progresivo de los intervalos entre episodios con cada recurrencia, que ocurre de forma conjunta con reducción en la probabilidad de responder al tratamiento conforme la enfermedad progresa. Estos marcadores biológicos difieren durante las etapas tempranas de las etapas tardías del trastorno de forma paralela con los cambios estructurales y neurocognitivos observados (37). Resulta transcendental la información reciente de datos de neuroimagen en donde se sugiere que en contraste con la esquizofrenia, en la cual desde el primer episodio de la enfermedad existe pérdida de tejido cerebral detectable, mientras que en el trastorno bipolar la estructura está relativamente conservada y solo es a través de las recurrencias que existe una pérdida de tejido cerebral secuencial y marcada, lo que refuerza el planteamiento de estadificación de la enfermedad y por lo tanto el diseño a la medida de una terapéutica de acuerdo al estadio de la enfermedad (32).

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. 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 (38).

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 ha sido el 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. Otros estabilizadores del ánimo, se han originado del grupo de medicamentos que fueron inicialmente desarrollados como anticomociales (valproato de mg, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina) que así como los antipsicóticos han mostrado tener un importante lugar en el tratamiento del trastorno bipolar. Existen hallazgos respecto a la mejoría en los porcentajes de recuperación y disminución en las tasas de recurrencia asociados a los distintos psicofármacos empleados. Sin embargo el pronóstico es reservado ya que se ha encontrado que aún bajo terapia sostenida de litio de forma profiláctica llegan a presentarse recurrencias hasta en un 70% de los casos en los siguientes cinco años (39). 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 (40).

Dada la heterogeneidad del trastorno y la necesidad de prevenir recaídas y recurrencias es necesario desarrollar un plan de cuidado personalizados desde el inicio de la fase aguda del trastorno, los algoritmos de tratamiento son una estrategia que ayudan a mejorar la atención general de los pacientes que si bien no incluye la individualización del tratamiento, el tener un enfoque sistemático que funcione como guía, puede contribuir al desarrollo de una medicina personalizada.

La síntesis de las guías de tratamiento internacionales muestra un consenso para el tratamiento inicial en las fases de manía; para el manejo agudo y a largo plazo, los antimaniacos propuestos son los estabilizadores del ánimo tradicionales (litio o valproato) y los antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, aripiprazol, quetiapina) Todas las guías indican la suspensión del antidepresivo durante las fases de manía. Se discute en las guías el combinar como primera

elección el estabilizador del ánimo con el antipsicótico o dejarlo como segunda elección, tampoco existe un consenso del tratamiento de los episodios mixtos aunque algunas guías proponen al valproato como primera línea o a la carbamazepina o antipsicóticos atípicos recomendando no usar litio. Por otro lado las demás guías no proponen tratamiento específico para los episodios mixtos y lo agrupan con el manejo general de los episodios de manía. Una falla consistente de todas las guías es la falta de especificación del tiempo necesario de duración de cada tratamiento. El uso de las guías de tratamiento basadas en algoritmos de decisión por los clínicos en comparación con el “tratamiento habitual” ha mostrado que la calidad de la atención en pacientes con trastorno bipolar mejora (41).

Sin embargo hoy en día el tratamiento del trastorno bipolar ha estado principalmente enfocado en aliviar los síntomas agudos y la prevención de recurrencias futuras, la propuesta actual va dirigida al diseño de tratamiento personalizados que consideren las características de cada paciente y la heterogeneidad del trastorno que sea desarrollado a lo largo de la vida del paciente y que incluya intervenciones farmacológicas, médicas y psicosociales diseñadas a la medida de cada paciente y que pueda funcionar para desarrollar herramientas pronósticas comprendiendo al trastorno bipolar como una enfermedad crónica, progresiva y multisistémica (14).

El modelo de estadificación planteado en alguna sección previa nos ayuda a plantear el tratamiento que sería considerado para los estadios tempranos de la enfermedad principalmente dirigido a intervenciones tempranas y estrategias neuroprotectoras, mientras que en los estadios avanzados el énfasis deberá estar en la rehabilitación que permita el manejo de las discapacidades asociadas con la enfermedad (22).

Comorbilidad en el Trastorno Bipolar

El abuso y la dependencia a alcohol y a sustancias psicoactivas representan la comorbilidad psiquiátrica más importante del trastorno, la ECA reporta una tasa de dependencia de alcohol de más del 30% (4). 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 límite y antisocial. 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 los ciclos rápidos (38).

c) Estudios de Primer Episodio

Primer Episodio Psicótico

Desde 1990 Andreasen sugirió la necesidad de conducir evaluaciones longitudinales en pacientes con primer episodio psicótico (presencia por primera vez de aparición de síntomas psicóticos que cumplan criterios DSM-IV TR para episodio psicótico) debido a que el primer episodio

psicótico podía presentar una amplia variedad de etiologías, desde la esquizofrenia, trastornos afectivos y causas médicas y por lo tanto la evolución y fenomenología de estos episodios podrían evolucionar con el tiempo a una amplia heterogeneidad de cursos longitudinales (42).

En el estudio realizado por McGorry en Australia, sobre el primer episodio psicótico, se encontró la siguiente etiología del episodio: 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 (43).

En el proyecto McLean-Harvard de Primer Episodio Psicótico (26), se encontraron las siguientes tasas de prevalencia como etiología del primer episodio psicótico: 59% Trastorno bipolar, 15% Trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos, 10% Esquizofrenia, 9% trastorno delirante primario, 8% trastorno psicótico no especificado. Se recolectaron los datos para evaluar la relación entre el tratamiento y la evolución, evaluando la evolución en base a la escala de BPRS, la escala de impresión clínica global y el listado de criterios del DSM-III-R. 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 (44,45). En el estudio de seguimiento el objetivo fue establecer si la asociación entre variables clínicas y demográficas como el tipo de trastorno psicótico, edad, estado civil, raza, género, comorbilidad psiquiátrica y médica podían fungir como predictores de la recuperación sindromática, funcional y la recurrencia. Encontraron que 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. Determinaron que la recuperación sindromática precede la recuperación funcional, siendo solo una minoría de pacientes los que se recuperaron funcionalmente a los seis meses. 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. Cuando se realizó la comparación de las diferentes etiologías que ocasionaron el episodio psicótico, los pacientes con trastorno bipolar fueron los que mostraron mayor probabilidad de recuperarse funcionalmente. Los pacientes con psicosis no afectivas tuvieron hospitalizaciones más largas y tasas más bajas de recuperación funcional a los seis meses del egreso hospitalario. El 20% del total de pacientes presentó una recaída en los seis meses siguientes al egreso hospitalario mientras que hasta un 54% la presentó en los siguientes 4 años. La Recuperación sintomática se presentó en un 77% de la muestra global en un período de 84 días. En cuanto al tiempo

transcurrido para la recuperación sintomática se encontró que el 25% de los pacientes tardaron seis semanas mientras que 50% de la muestra requirió doce semanas para la remisión del episodio. 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. Encontraron que a mayor tiempo para la recuperación sintomática hubo menor recuperación funcional, 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 (46).

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 cumplieron criterios del DSMIII-R para un trastorno psicótico y cursaban con su primera hospitalización por psicosis. Se encontró que el 65% de la muestra correspondía al grupo de psicosis no afectivas y las psicosis afectivas comprendían al 35% de la muestra. Los datos encontrados indicaron como edad promedio de inicio del episodio psicótico 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. Confirmaron 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 (47,48).

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 género, uno de los estudios reportados respecto al funcionamiento premórbido de acuerdo al género y la relación existente entre el género y la duración de la psicosis no tratada, concluyó 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 (49).

Primer Episodio de manía y Trastorno Bipolar

El estudio del primer episodio de manía permite establecer los datos correspondientes a la historia natural de la presentación de episodios maníacos dentro del trastorno bipolar y los diagnósticos diferenciales. Entendiéndose al Primer Episodio de Manía como el primer episodio presentado en el que el sujeto cumpla criterios diagnósticos del DSM-IV TR para un episodio de Manía. Basándose en los estudios realizados desde 1913 por Kraepelin y Slater, quienes estudiaban la recurrencia y periodicidad del trastorno bipolar quienes afirmaban que los intervalos entre los episodios se acortaban a mayor número de recaídas. Roy Byrne formuló en base a estos hallazgos la teoría de la sensibilización y vulnerabilidad mencionando que la vulnerabilidad a las recaídas crece con el número de episodios que se presentan hablando de una mayor sensibilidad

por parte de los sujetos con trastorno bipolar (50). Apoyando el desarrollo de otras teorías relacionadas con la periodicidad del trastorno principalmente la del fenómeno de “kindling” como explicación a la psicopatología del Trastorno Bipolar (51-53).

La naturaleza progresiva del trastorno bipolar da soporte al concepto de que el primer episodio es un período que requiere un tratamiento amplio intensivo con la expectativa de que esto pueda alterar la trayectoria temporal de la enfermedad. También plantea la esperanza de que un tratamiento temprano oportuno puede ejercer un efecto neuroprotector y esto puede atenuar o incluso prevenir los cambios neuroestructurales y neurocognitivos que se ven emerger con la cronicidad. Esto resalta la necesidad de una identificación temprana en población general y la necesidad de implementar tratamientos y servicios en una etapa de la enfermedad en donde el pronóstico aún es óptimo (32).

El porcentaje estimado de pacientes bipolares cuya enfermedad comienza con un episodio depresivo varía del 21 al 66%, esto pudiera estar relacionado con un fenómeno de sobreevaluación, basado en la negación de los síntomas característicos de los episodios maniacos; sin embargo sí se ha documentado en algunos estudios prospectivos un elevado índice de inicio con episodios depresivos. Dentro de los antecedentes al respecto encontramos estudios como el realizado por Kinkelin en 1954, el cual siguió de forma prospectiva a pacientes que presentaban su primera hospitalización por enfermedad maniaco depresiva y reporto un cambio diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor a Trastorno bipolar en un porcentaje de 1.3% sujetos por año (11). En el estudio realizado por Angst y Preisig en 1995, se reportó un cambio de diagnóstico de depresión a hipomanía/manía de 1% anual (12). Coryell en su estudio de seguimiento de pacientes con episodio depresivo a 10 años, encontró que un cambio de diagnóstico hacia el TBP en el 10.2%, de ellos el 5.2% desarrolló manía y el 5.0% hipomanía, correspondiendo igualmente a una tasa de conversión del 1% anual (29).

En el estudio de Angst se menciona que una vez que inicio la enfermedad, los pacientes bipolares pasan un promedio del 19% de su vida con la presencia de episodios afectivos. El promedio de tiempo con base en la duración estimada de los episodios de tres meses, significa que pasan 2 meses al año en recaídas (12).

El Proyecto McLean-Harvard mencionado previamente, es uno de los estudios modernos y mejor estructurados, en donde uno de los objetivos a valorar fue la relación existente entre el tratamiento farmacológico y la respuesta clínica. Se presentó desde su inicio en distintas fases, la de evaluación de primer episodio psicótico, la evaluación de los sujetos con primer episodio de manía, el seguimiento clínico inicial y el seguimiento clínico a largo plazo. Dentro de las primeras evaluaciones realizadas estuvo el seguimiento clínico de los sujetos desde el primer episodio de manía hasta cuatro años. En un reporte preliminar se evaluaba únicamente a 24 sujetos por un período de 4 años se encontró que el 46% no presentaba recaídas (7). En la fase de evolución clínica a largo plazo se establecieron parámetros de evolución más claros 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 el tiempo transcurrido para la instauración de condiciones comórbidas. Se realizaron evaluaciones longitudinales a los seis meses y cada año después, incluyendo información sobre el tratamiento. 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 (54). Dentro de los resultados se revisaron varios aspectos. Se encontró 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 consumían sustancias fue de 43 días, mientras que fue de 55 días para los que si consumían. 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 Ácido 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 Ácido valproico aumento hasta un 14.8% El abuso de sustancias se presentó en el 20% de los pacientes mixtos comparados con el 10.7% de pacientes con manía pura. Los pacientes con episodios mixtos tenían una edad mayor de presentación del primer episodio en comparación con los pacientes con manía pura (54).

Conforme se mantuvo la observación en el estudio se presentó una fuerte tendencia en la utilización de valproato de magnesio en lugar del 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 (54). 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 (54).

Se estudiaron también las siguientes variables de evolución clínica: la recuperación, tiempo para la primera recurrencia, predictores de evolución, de recuperación sindromática, sintomática y funcional. También tasas de remisión, viraje, recaída y recurrencia. Se evaluó a 166 sujetos después de su primera hospitalización por manía. Y se les siguió por un periodo de cuatro años. Se reportó que en un periodo de 2 hasta los 4 años de seguimiento, el 98% de los pacientes habían experimentado recuperación sindromática, pero 28% permanecían sintomáticos y solo el 43% tenía recuperación funcional; además el 57% presentó viraje. Las variables que funcionaron para predecir la presencia 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 recaída hacia episodios depresivos fueron

un 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 (55).

En un estudio del 2014 recientemente publicado se compara las tasas de rehospitalización un año después del primer episodio de manía en paciente con trastorno bipolar que fueron egresados en tratamiento con litio o valproato en combinación con antipsicóticos atípicos (olanzapina, aripirazol, quetiapina o risperidona). Se investigó la rehospitalización entre 2003 y 2010 y se comparó la tasa de rehospitalización un año después del egreso entre el grupo que recibió litio combinado con antipsicótico atípico y el grupo que recibía valproato con antipsicótico atípico. El porcentaje de rehospitalización general fue de 17.3 durante un año de seguimiento, se encontraron diferencias significativas en la misma entre los pacientes tratados con litio (23.1%)vs los tratados con valproato (13.3%.) Se asoció también una gravedad mayor de la escala de impresión clínica global para el trastorno bipolar al egreso en aquellos tratados con litio, lo que contribuyó al riesgo mayor de rehospitalización. Los autores concluyen mayor efectividad del tratamiento con valproato para evitar rehospitalizaciones tempranas en los pacientes con trastorno bipolar I, sin embargo no se describe la información respecto a la severidad de entrada de cada grupo de pacientes (57).

Tabla 1. Resumen de Estudios del Primer Episodio de Manía.

Estudio	Año	Objetivo	Características Demográficas	Características Clínicas	Impacto
Perugi (17)	2000	Influencia de la polaridad 1er episodio	Sexo Femenino	---	Mayor número de recaídas. Mayor frecuencia de Inicio de la enfermedad con Depresión
			Residencia urbana, desempleo	---	Mayor presentación de Episodios mixtos
				Episodio inicial de manía	Mayor número de recaídas a manía
Angst (12)	1995	Seguimiento 20 episodios	Sexo femenino		Mayor recurrencia a episodios depresivos
			Sexo masculino		Mayor riesgo de ciclaje entre manía y depresión
Tohen (54)	1996	Establece relación entre tratamiento farmacológico y evolución		Tratamiento con litio vs. valproato	mayor duración de la estancia intrahospitalaria
				Episodio inicial mixto	Mayor frecuencia de abuso de sustancias
Tohen (55)	2003	seguimiento a 2 y 4 años	Mal funcionamiento premórbido		mayor riesgo de inicial con episodio de manía y presentación de síntomas psicóticos
			Buen funcionamiento premórbido		Mayor riesgo de inicio con episodio mixto y mayor riesgo de comorbilidad
				Tratamiento con antidepresivos durante el seguimiento	Mayor riesgo de recaídas de la enfermedad
Becerra-Palars (57)	2006	Determinar las diferencias clínicas y demográficas en pacientes con 1er episodio de manía		Tratamiento con litio vs valproato	Mayor duración de estancia intrahospitalaria
Woo (56)	2014	Determinar porcentaje de rehospitalización a un año de seguimiento		Tratamiento con litio + AA vs Valproato + AA	Mayor porcentaje de rehospitalización en el grupo tratado con litio.

3.- Planteamiento del Problema

El TB es la séptima causa de discapacidad por año de vida entre todas las enfermedades en la población de 15 a 44 años de edad. Es un grupo de enfermedades heterogéneas, con elevada frecuencia de comorbilidades psiquiátricas y somáticas, respuesta al tratamiento farmacológico y frecuentemente con síntomas residuales interepisódicos. La mayor alteración asociada con el trastorno es aquella relacionada con la elevada frecuencia de recaídas y recurrencia, el impacto funcional de la comorbilidad y la alteración cognitiva entre los episodios afectivos. El pronóstico de la enfermedad se basa en la eficacia de las intervenciones preventivas para evitar las recaídas y recurrencia de episodios (58).

Al igual que en los estudios previamente mencionados y que se realizaron en otros países, en nuestra población (INPRFM) los episodios de manía corresponden a la principal causa de atención y hospitalización del TB; tal información se ha podido corroborar gracias a un escrutinio previo sobre las características clínicas y demográficas del primer episodio de manía, realizado por Becerra-Palars (57). En tal estudio además de describirse las características sociodemográficas y clínicas, se determinó la prevalencia en nuestra población del trastorno bipolar y el manejo farmacológico empleado. Se dio seguimiento desde la hospitalización hasta el egreso a través de escalas de severidad sintomatológica hasta la remisión del episodio. Se encontró que del 100% de los pacientes con síndrome maníaco, 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 (57). De esta misma muestra de pacientes, una vez egresados del servicio de hospitalización o una vez que había remitido el episodio de manía, se realizó un seguimiento durante un año para tratar de establecer si existían asociaciones entre las variables sociodemográficas, clínicas y de tratamiento, que pudieran ser de ayuda en el pronóstico y el tratamiento del trastorno bipolar en nuestra población y es el motivo del presente estudio.

El modelo de neuroprogresión del Trastorno bipolar plantea el hecho de que la respuesta al tratamiento es generalmente mejor cuando el mismo se introduce tempranamente en la presentación de la enfermedad, se asume además que detectar y tratar la enfermedad mental en estadios tempranos generará mejor pronóstico, requerirá regímenes terapéuticos más sencillos y evitará la evolución a etapas avanzadas de la misma. El agrupar a la enfermedad por estadios puede auxiliar en la planeación del tratamiento del trastorno bipolar y enfatizar la importancia de las intervenciones tempranas (23). La naturaleza progresiva del trastorno bipolar da soporte al concepto de que el primer episodio es un período que requiere un tratamiento amplio intensivo con la expectativa de que esto pueda alterar la trayectoria temporal de la enfermedad. También plantea la esperanza de que un tratamiento temprano oportuno puede ejercer un efecto neuroprotector y esto puede atenuar o incluso prevenir los cambios neuroestructurales y neurocognitivos que se ven emerger con la cronicidad. Esto resalta la necesidad de una identificación temprana en población

general y la necesidad de implementar tratamientos y servicios en una etapa de la enfermedad en donde el pronóstico aún es óptimo (32).

4.- Justificación.

Las características clínicas con que el Trastorno Bipolar debuta tienen influencia en la respuesta al tratamiento y en la evolución de la enfermedad, su estudio podría proporcionar información que favorezca no solo un diagnóstico oportuno, sino la intervención que puede beneficiar más al paciente.

Muchos de los pacientes con trastorno bipolar debutan con episodios depresivos y aquellos que debutan con manía son casi siempre hospitalizados y por lo tanto hay un seguimiento más estrecho o bien lo que se conoce como “el episodio índice”, es decir, el episodio a partir del cual el paciente comienza a tratarse formalmente para el trastorno bipolar. Se considera por lo tanto, de gran interés el estudiar de forma específica el primer episodio de manía y darle seguimiento a la evolución clínica ya que la información que se derive de tal escrutinio puede orientar al clínico en cuanto a las mejores opciones de tratamiento y/o pronóstico. Diversos son los factores que pueden ser tomados en cuenta para tal fin, tales como los sociodemográficos, los criterios operacionales de recaída y remisión además de la recuperación funcional, ya descritos en los antecedentes. Además se podrían realizar asociaciones que sentarían las bases para estudios de causalidad.

Finalmente sabemos que existe suficiente evidencia actual que sugiere que la farmacoterapia y la psicoterapia son más efectivas si se implementan en el curso temprano de la enfermedad que tras la presencia de múltiples recurrencias por la progresión de la enfermedad y el desarrollo de falta de respuesta al tratamiento.

La naturaleza progresiva del trastorno bipolar resalta el hecho de que el primer episodio afectivo es un período que requiere un tratamiento amplio intensivo con la expectativa de que esto pueda alterar la trayectoria temporal de la enfermedad y se pueda ejercer un efecto neuroprotector para atenuar o incluso prevenir los cambios neuroestructurales y neurocognitivos que se ven emerger con la cronicidad.

5.- Pregunta de investigación

¿Cuál será la asociación entre las características demográficas, clínicas y del tratamiento del primer episodio de manía en pacientes con Trastorno Bipolar I con la evolución clínica a un año?

6.- Objetivos

Objetivo general

Establecer si existe alguna asociación de las características demográficas, clínicas y del tratamiento farmacológico del primer episodio de manía en pacientes con Trastorno Bipolar I con la evolución clínica a un año de los pacientes.

Objetivos específicos

1- Determinar si el género y la edad de inicio del padecimiento en los pacientes con primer episodio de manía tienen alguna influencia en la evolución clínica (*recuperación sindromática, recuperación sintomática, recuperación funcional, viraje, remisión/recaída, recurrencia*) a un año.

2.- Establecer si las características clínicas (*severidad del episodio, presencia de síntomas psicóticos, edad de inicio, duración del episodio, tiempo de estancia intrahospitalaria*) que los pacientes presentaron durante el primer episodio de manía se asocian con la evolución clínica (*recuperación sindromática, recuperación sintomática, recuperación funcional, viraje, remisión/recaída, recurrencia*) a un año.

3.- Indagar si el tratamiento farmacológico (*estabilizador del ánimo, antipsicóticos, antidepresivos*) que los pacientes recibieron durante el primer episodio de manía tienen alguna influencia en la evolución clínica (*recuperación sindromática, recuperación sintomática, recuperación funcional, viraje, remisión/recaída, recurrencia*) a un año.

4.- Determinar si el tratamiento farmacológico (*estabilizador del ánimo, antipsicóticos, antidepresivos*) que los pacientes recibieron durante el primer año posterior al primer episodio de manía se asocia con la presentación de recurrencia de episodios afectivos, a lo largo del año de seguimiento.

6.- Hipótesis

Las características demográficas y clínicas presentadas en el primer episodio de manía en los pacientes con Trastorno Bipolar I, así como el tratamiento farmacológico recibido durante el episodio índice y durante la fase de mantenimiento influirán en la evolución clínica que los pacientes tendrán a lo largo del año de seguimiento.

7.- Metodología

a) Diseño del estudio

El estudio tuvo un diseño comparativo, tipo causa-efecto, el tipo de agente asignado es una maniobra compuesta por las características demográficas, clínicas y del tratamiento, la asignación

del agente es un escrutinio, con dirección temporal prospectiva, y compuesto por un grupo homodémico.

b) Sujetos

Se incluyó a pacientes que cursaron con un primer episodio de manía con diagnóstico en base a la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV (SCID-I) de Trastorno Bipolar I.

La muestra incluyó a los pacientes que participaron en la 1ª fase del proyecto correspondiente al “Estudio descriptivo de las características clínicas y demográficas del primer episodio de manía” (57), que recibieron diagnóstico de Trastorno Bipolar I en base al SCID-I.

Además se continuó la inclusión de sujetos “nuevos”, reclutando a aquellos pacientes que cursaron con un primer episodio de manía que acudieron al Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” que recibieron diagnóstico de Trastorno Bipolar I en base al SCID-I.

El tamaño calculado de la muestra en base al número de variables independientes fue mínimo de 30 sujetos, considerando que el número de variables independientes principales en el estudio es de 6.

El cálculo de la muestra fue realizado con base en los requerimientos descritos para el análisis de regresión logística, donde se sugiere que la muestra incluya al menos 5 veces más casos que el número de variables independientes, siendo el ideal 20 veces más casos que el número de variables independientes (59,60).

c) Criterios de inclusión

Se incluyeron a aquellos pacientes que participaron en el “Estudio descriptivo de las características clínicas y demográficas del primer episodio de manía” (57), que aceptaron continuar participando en el estudio de seguimiento y que recibieron diagnóstico de Trastorno Bipolar I con base en el SCID-I.

Además los pacientes debían cursar con su primer episodio de manía (secundario a Trastorno Bipolar I) de acuerdo al 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 y todos los pacientes que aceptaron participar leyeron y firmaron el consentimiento informado.

d) Criterios de exclusión

Se excluyó a aquellos pacientes que participaron en el “Estudio descriptivo de las características clínicas y demográficas del primer episodio de manía” (57), que no aceptaron continuar en la fase de seguimiento del estudio, o que fueron diagnosticados en base a SCID-I con otro diagnóstico diferente al de Trastorno Bipolar I. Se excluyó a pacientes que hubieran cursado con episodios maniacos previos.

e) Locación

La muestra se reclutó de pacientes que buscaron atención en el Instituto Nacional de Psiquiatría, "Ramón de la Fuente Muñiz".

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

Definición conceptual y operacional de variables de estudio (ver tabla 2).

Tabla 2. Variables Dependientes

<u>Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Medición</u>
Recuperación sindromática	Categórica	Ausencia de criterios DSM-IV para episodio de manía al egreso hospitalario
Recuperación sintomática	Categórica	Puntaje en la escala de manía de Young menor o igual a 5 al egreso hospitalario
Recuperación Funcional del episodio índice	Categórica	Puntaje del GAAF 61-70
Recuperación funcional anual	Categórica	Puntaje del GAAF 71-80
Viraje	Categórica	Presencia de síntomas depresivos de acuerdo al DSM-IV durante las siguientes 8 semanas del inicio del episodio de manía
Remisión	Categórica	Ausencia de criterios DSM-IV para episodio de manía/hipomanía por 8 semanas sostenida.
Recaída	Categórica	Reaparición de criterios DSM-IV para manía en un período de 8 semanas después de la recuperación sindromática y sintomática
Recurrencia	Categórica	Presencia de nuevo episodio afectivo, de manía después de haber alcanzado la remisión

Tabla 3. Variables Independientes

Tabla 3ª. Variables Primarias

<u>Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Medición</u>
Edad del primer episodio de manía	Dimensional	Años
Sexo	Categórica	Femenino/masculino
Severidad del episodio maniaco	Ordinal	Puntaje escala de Young
Presencia de síntomas Psicóticos	Categórica	Presencia o ausencia de síntomas psicóticos en el episodio de manía
Tratamiento farmacológico	Categórica	Litio, valproatos, carbamazepina, topiramato, lamotrigina, terapia electroconvulsiva, haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, ziprazidona, sulpiride,
Adherencia terapéutica	Categórica	Evaluación de adherencia por el médico en base a asistencia a consultas programadas, niveles séricos de los medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico.

Tabla 3b. Variables Secundarias

<u>Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Medición</u>
Nivel de escolaridad	Dimensional	Años de estudio a partir de primero de primaria.
Nivel socioeconómico	Ordinal	Estudio socioeconómico realizado por Trabajo Social institucional
Episodios depresivos previos	Categoría	Si / no
Episodios depresivos en total	Ordinal	Número de episodios
Duración episodios depresivos	Ordinal	Semanas de duración del episodio depresivo
Intentos de suicidio	Ordinal	Número de intentos de suicidio
Psicosis en depresión	Categoría	Presencia de síntomas de psicosis en depresión
Hipomanías	Ordinal	Número de episodios
Hospitalizaciones	Ordinal	Número de hospitalizaciones
Duración de la hospitalización	Ordinal	Días de estancia intrahospitalaria
Comorbilidad médica	Categoría	Distiroidismo, diabetes Mellitus, cardiovasculares enfermedades neurológicas, obesidad
Comorbilidad psiquiátrica	Categoría	Trastornos de ansiedad, obsesivo compulsivo conducta alimentaria, abuso de sustancias.
Antecedentes heredofamiliares	Categoría	Trastorno depresivo, trastorno bipolar, trastornos psicóticos, suicidios y sustancias.

g) Instrumentos de evaluación**Escala para la evaluación de la manía de Young y cols. (YMRS, Young Mania Rating Scale)**

En 1978, Robert Young publica el estudio "A rating scale for Mania: reliability, validity and sensibility" (61). En el cual describe la ausencia de instrumentos satisfactorios para la calificación de la manía, ya que hasta ese momento los instrumentos comúnmente utilizados eran tales como la escala breve de calificación psiquiátrica (BPRS) o la Escala de Beigel para evaluación de la manía. Estos instrumentos resultaban poco adecuados para la evaluación adecuada de los síntomas de manía. Young describe la dificultad con la escala de evaluación de la manía de Beigel relacionada con el hecho de que estaba compuesta por 26 ítems que calificaban frecuencia e intensidad, la cual se administraba tanto por personal de enfermería como por los médicos clínicos para evaluar respuesta al tratamiento. Otra escala existente hasta ese momento era la de manía de Petterson en la cual se enfocaba principalmente en diversos grados de severidad en cada ítem presentando un mayor acuerdo interevaluador que la de Beigel.

La experiencia con ambos instrumentos indicó que era necesaria una entrevista con un enfoque amplio y sensibilidad adecuada, y que fuera corto y suficientemente explícito en la severidad de cada ítem, desarrollando entonces la Escala de calificación de la manía. Esta escala fue desarrollada inicialmente compuesta por 11 ítems, cada uno con 5 grados explícitos de severidad. La selección de los ítems fue hecha en base a las descripciones de los síntomas

principales de la fase de manía del trastorno bipolar e incluye las anormalidades que pueden existir en todo el rango de la enfermedad desde leve hasta severa (62).

Es un instrumento 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 (63). 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, toma aproximadamente de 15 min. A 30 min (64). La calificación de severidad se asigna para cada uno de los once ítems, basado en el autoreporte subjetivo del paciente de su estado en las 48 previas a la entrevista y las observaciones de conducta realizadas por el clínico durante la entrevista, con énfasis en la última (65).

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; las otras cuatro variables se califican con una escala de 0 a 8, a los cuales se les da doble puntaje para compensar la falta de cooperación de un paciente severamente enfermo (63). 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.

La validación del instrumento se realizó con la aplicación del mismo por psiquiatras que realizaron un entrenamiento previo a través de la aplicación repetida de la escala y la posterior discusión, después de esto se aplicó la escala por enfermeras entrenadas en el uso de la escala de Beigel. Se aplicó el instrumento a pacientes del hospital de la Universidad de Washington al ingreso y posterior al tratamiento, obteniendo un total de 35 evaluaciones completas (65). La consistencia interna del instrumento entre los ítems individuales y el puntaje total fue buena, en un rango de 0.41 a 0.85, del ítem de apariencia al de trastornos del lenguaje-pensamiento. La confiabilidad interevaluador fue muy buena, examinada por la comparación de puntajes asignados por los dos psiquiatras que evaluaron independientemente durante una misma entrevista, se estableció de 0.93 para la calificación total, con un rango del 0.66 para el ítem referido a conducta disruptiva-agresiva a un 0.95 para el ítem del sueño. La validez concurrente se estableció a través de la correlación del puntaje promedio de dos evaluadores completando cada escala con los puntajes promedio de las otras escalas (Escala de Petterson, Biegel y Escala global de severidad). La correlación fue elevada con la escala global de severidad (0.88), con la de Petterson (0.89) y menor para la de Biegel aunque aceptable (0.71). La validez predictiva de las escalas fue examinada al correlacionar los puntajes totales con el número de días de estancia hospitalaria después de completar la escala. La correlación fue de 0.66, encontrando que 3 de los pacientes con puntajes del YMRS mayores de 15 que eran dados de alta en la primera semana después de la evaluación serían reingresados en los siguientes 30 días, y aquellos pacientes con menor puntaje no lo serían (65).

Posteriormente Young realizó la evaluación de 17 pacientes hospitalizados por manía aguda y su seguimiento a un mes después del alta, con el objetivo de evaluar si las calificaciones del

instrumento podrían tener un significado pronóstico o validez predictiva respecto al funcionamiento externo de los pacientes. Se encontró que 4 ítems del instrumento podrían predecir la evolución de los pacientes, a mayor puntaje de estos ítems en el episodio agudo, peor pronóstico a un mes, sin embargo no fue así con todos los ítems. Considerándose que la escala de Young puede ser de valor práctico para los clínicos, documentando la necesidad de hospitalización larga de sujetos con severidad mayor en el YMRS (62). Se realizó también un análisis para determinar la sensibilidad al cambio pre y postratamiento comparando los puntajes antes y después de dos semanas de tratamiento, sin embargo no se estableció una correlación significativa entre las tres escalas. Se hizo un test de sensibilidad más riguroso dividiendo a los grupos en base a la severidad del puntaje total, encontrándose que el instrumento de YMRS fue el más consistente de los tres instrumentos sobre el rango total de severidad (65).

La escala de manía de Young se encontró como un instrumento confiable, válido y sensible para la medición de la severidad de la manía, funciona para determinar severidad y es sensible para determinar diferencias en la severidad en muestras clínicas, no debe ser usada como instrumento diagnóstico, mide así mismo el “estado” de manía y no los rasgos, ya que no existió correlación entre puntajes antes y después del tratamiento (65).

En otro reporte de Young, en 1983, se evaluó a 40 pacientes hospitalizados con el YMRS para la severidad de la psicopatología durante la primera semana y dos semanas después de la hospitalización, se encontró disminución significativa en algunos signos y síntomas pero no en todos, se encontró a sí mismo que a mayor presencia de signos y síntomas de manía el puntaje de la escala era mayor, así mismo se determinó que no existía ninguna diferencia entre la ponderación o no de algunos ítems, dato ya considerado previamente (66).

La escala de manía de Young sigue siendo el instrumento más utilizado hasta la actualidad ha sido traducida a múltiples idiomas, entre ellos al Tailandés (67), Portugués (68), Francés (69), Turco (70) y al Español (71), encontrándose en todos estos idiomas como un instrumento válido y confiable para la evaluación de los síntomas de manía. Así mismo se han realizado estudios para establecer la validez de la escala de manía para población pediátrica a través de la validación de una versión para padres en la cual se encontró que muestra consistencia interna al ser respondida por los padres para distinguir trastorno bipolar de otras condiciones de salud en niños y adolescentes resultando que la versión de padres puede ser utilizada para obtener información significativa respecto a los trastornos del estado de ánimo en niños y adolescentes (72), así mismo se ha aplicado para la evaluación de adolescentes con trastornos del ánimo y de conducta encontrando que el puntaje del Young puede ser adecuadamente interpretada en niños y adolescentes (73).

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

El PANSS de las siglas en inglés 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 (74).

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 (63). Cada variable se califica de acuerdo a la severidad desde 1 igual a ausente, hasta 7, extremadamente severo. El punto de corte es 60. La validación en México fue realizada en 90 pacientes del IMP, por Ortega y colaboradores. 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 (63).

Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV, SCID.

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. 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 abiertas. Incluye 9 módulos diagnósticos: episodios afectivos, síntomas psicóticos, diferencial para síntomas psicóticos, diferencial para trastornos afectivos, uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación, trastornos de adaptación (63). El Investigador puede escoger eliminar módulos para enfocarse solamente en áreas de mayor interés diagnóstico. Existen dos versiones: una para investigación, otra para el clínico. La que se utiliza por el clínico incluye solamente los diagnósticos que se ven más frecuentemente en la práctica clínica y excluye la

mayoría de los subtipos. Incluye un módulo simplificado de trastornos del estado de ánimo y de uso de sustancias. 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. 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. 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 (63).

Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV.

Basado en el establecimiento de objetivos clínicos, de investigación y educacionales, apoyado en fundamentos empíricos sólidos. Proporciona una guía útil para la práctica clínica. Este manual es utilizado por clínicos e investigadores, debe poder usarse en diferentes situaciones: pacientes ingresados, ambulatorios, consulta de enlace, privada y asistencia primaria. Es un instrumento necesario para poder llevar a cabo y dar a conocer estudios estadísticos sobre salud pública. Dentro del capítulo que investiga los trastornos del estado de ánimo se encuentran definidos los criterios para el diagnóstico de Episodio maníaco, mixto, depresivo e hipomaniaco mencionados en los Antecedentes (16).

Tabla 4. Características de los instrumentos de evaluación

Instrumento	Confiabilidad Interobservador	Consistencia Interna	Punto de Corte
Escala de Síntomas Positivos Negativos para Síntomas Psicóticos (PANSS)	0.83-0.87	0.73, 0.83 y 0.79 para las Subescalas positiva, negativa y general	60 puntos
Escala de evaluación para la manía de Young	0.93	0.45 para apariencia a 0.85 para trastorno del Lenguaje pensamiento.	13 leves 20 moderados 38 severos.
Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-I)	0.61		No tiene
Listado criterios DSM-IV EDM, hipomanía, manía, mixto			No tiene

8.- Análisis Estadístico

Se realizó el análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de 45 sujetos con Trastorno Bipolar I utilizando el programa SPSS-12 y Statgraphics XV

Se realizó el análisis estadístico entre las variables evaluadas de recuperación, viraje, remisión, recaída y recurrencia (variables dependientes) con las variables demográficas y clínicas primarias (variables independientes).

Para el análisis estadístico se utilizó un modelo de regresión logística. Para el cual se crearon 5 modelos uno para cada variable dependiente para su análisis estadístico.

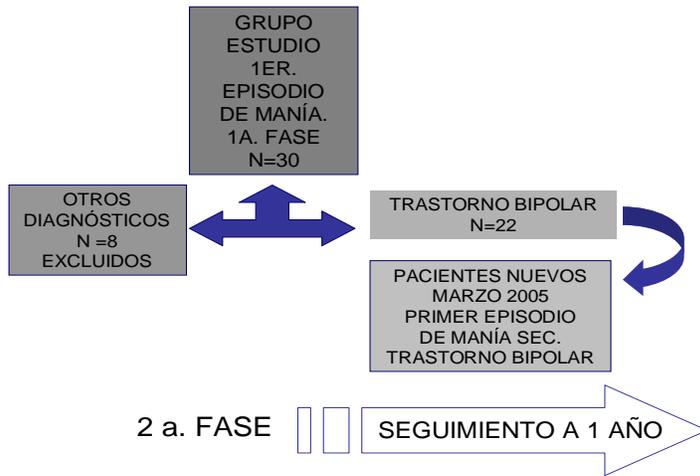
Se consideró que a pesar de haberse cumplido el tamaño de muestra mínimo por tratarse de un estudio en muestras pequeñas se realizó de forma complementaria la determinación de la estabilidad de los coeficientes de regresión por medio del método de Bootstrapping utilizando modelos de ecuaciones estructurales, sin embargo no fue factible.

9.- Procedimiento

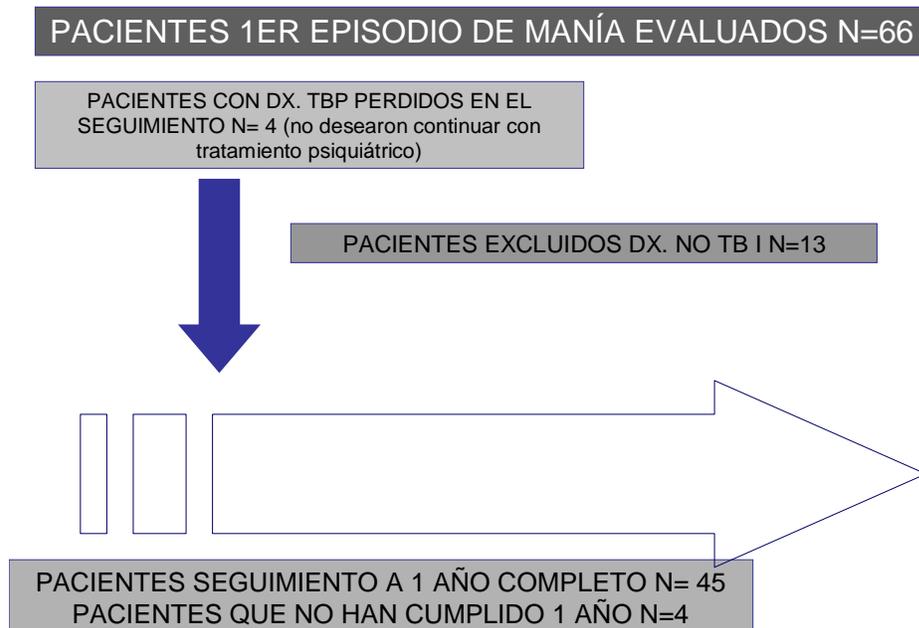
Para el estudio descriptivo de las características clínicas y demográficas de pacientes con primer episodio de manía se estudiaron una muestra de 30 pacientes capturados desde marzo del 2003 hasta junio del 2004, del servicio de urgencias, preconsulta y hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente", los cuales cursaron con un primer episodio de manía, dando seguimiento a los pacientes hasta la recuperación del episodio maniaco. Se continuó la recolección de sujetos nuevos a partir de junio del 2004 aplicándose el mismo procedimiento con la finalidad de ampliar la muestra de pacientes con primer episodio de manía secundario a Trastorno bipolar y dar seguimiento de la evolución clínica (esquema 1 y 2).

Se realizó la 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. Se aplicaron semanalmente escalas de evaluación de severidad de síntomas maníacos (YMRS y PANSS) hasta la remisión de la sintomatología, con revisión del expediente para obtención de datos demográficos y del tratamiento aplicado. Se revisó el expediente clínico de los sujetos ya captados y nuevos para la evaluación de la recuperación sindromática y sintomática, para determinar la presencia de viraje a episodio depresivo. Así mismo se evaluó en las citas de consulta externa mensuales posteriores a la hospitalización la presencia de remisión y recaídas a episodio de manía. Se mantuvo una evaluación mensual a través de la consulta externa a lo largo de un año para evaluar la presencia de recurrencia a episodios de manía, hipomanía, depresivo o mixto (esquema 3).

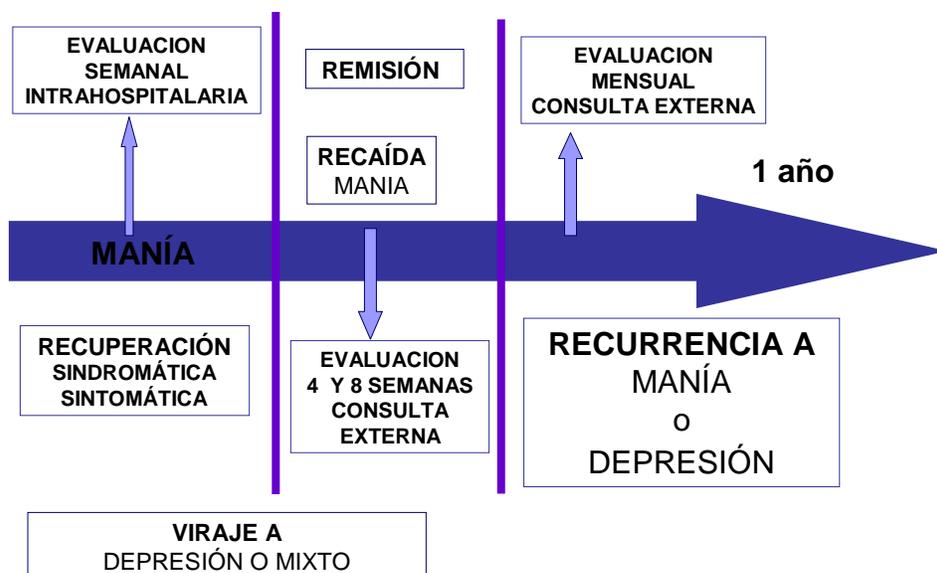
Esquema 1. Procedimiento Flujoograma sujetos 1ª. Fase



Esquema 2. Fase 2: Seguimiento de sujetos



Esquema 3. Fase 2: Evaluación Clínica a 1 año



10.- Resultados

Se revisaron las características demográficas y clínicas de una muestra de 45 sujetos con Trastorno Bipolar I, primer episodio de manía. Se encontró que el promedio de edad fue de 27.7 años, con una escolaridad promedio de 12.6 años de estudio, 34 sujetos fueron del sexo femenino mientras que 11 masculino. La edad promedio de inicio del trastorno bipolar fue de 24.9 años, con un número de episodios depresivos de 1.17. La duración en semanas de los episodios depresivos fue aproximadamente de 10 semanas con un rango muy amplio desde las 2 semanas de duración hasta las 90 semanas, que correspondería a 2 años, mientras que el promedio de episodios de hipomanía fue de 0.48. (Tablas 5,6 y 7)

Tabla 5. Características Demográficas de la muestra

VARIABLE	RANGO	MEDIA	DE
Edad	18-68	27.7	10.62
Estudio	6-16	12.6	2.92
Nivel Socioeconomico	1-6	2.5	1.4

Tabla 6. Análisis de Frecuencias de las características demográficas

	N	%
Sexo Masculino	11	25
Femenino	34	75
Estado Civil		
Soltero	32	71.11
Casado	13	28.89

Tabla 7. Características clínicas de la muestra

	RANGO	MEDIA	DE
Edad De Inicio Del TB	14-58	24.9	8.78
Numero De Episodios Depresivos Total	0-6	1.17	1.46
Duracion Episodios Depresivos (Semanas)	2-90	10	18
Episodios De Hipomania	0-4	0.48	.96

Así mismo dentro de las características clínicas de la muestra estudiada observamos que cerca de la mitad de la muestra tenían antecedente de episodio depresivo previo (46.6%), 22.2% habían presentado un intento de suicidio y solo 6.7% habían cursado con síntomas psicóticos asociados al episodio depresivo. (Tabla 8)

Tabla 8. Análisis de Frecuencias de las características clínicas de la muestra

	N	%
Episodio Depresivo Previo		
Si	21	46.67
No	24	53.33
Intentos Suicidas		
Si	10	22.2%
No	35	77.78%
Episodios Depresivos Con Síntomas Psicoticos		
Si	3	6.67%
No	42	93.3%
Hospitalizaciones		
Si	44	97.6
No	1	2.2

La comorbilidad médica reportada fue de 24.4% en general desglosada en las siguientes clasificaciones: Diabetes Mellitus en 2.22%, enfermedades cardiovasculares en 11%, distiroidismo en 4.44%, enfermedades neurológicas 15.5%, obesidad en el 2.22. Para la comorbilidad psiquiátrica el 33.3% presentaba algún diagnóstico psiquiátrico comórbido (Trastornos por uso de sustancias 15.5%, Trastorno de ansiedad generalizada y trastornos de conducta alimentaria 8.8%, Trastornos de personalidad y paroxismos 4.4%, Trastorno de angustia y Trastorno obsesivo compulsivo 2.2%. Respecto a la presencia de antecedentes heredofamiliares psiquiátricos, estos se encontraron presentes en el 64% correspondientes a Trastorno depresivo mayor (24%), Trastorno bipolar (2%), Trastorno psicótico no especificado (20%), Suicidio consumado (4%), abuso de sustancias (9%), Epilepsia (6%) y trastornos de ansiedad y retraso mental (2.2%).

Respecto a las características del fenómeno en estudio se observó que la edad promedio de presentación del primer episodio de manía fue a los 28 años, con una duración de 12 semanas, permaneciendo hospitalizados por 31 días en promedio. La severidad del episodio de manía que grave con un puntaje de la escala de Young de manía al inicio del episodio de 29 puntos para la mayoría de los sujetos incluidos, logrando observar una remisión en el 100% de los sujetos documentada por un puntaje promedio de la misma escala al egreso hospitalario de 5 puntos. (Tabla 10) Así mismo el 86% de los pacientes presentaron síntomas psicóticos durante el episodio de manía, y la funcionalidad global se vio gravemente afectada. (Tabla 11) Por último durante el episodio de manía se observó que el Estabilizador del ánimo más utilizado fueron el valproato de mg y los antipsicóticos atípicos (71%). (Tabla 12).

Tabla 10. Características Clínicas del Primer episodio de Manía

	RANGO	MEDIA	DS
Edad Del Primer Episodio De Mania	18-68	27.7	10.62
Duracion Episodio De Mania	2-48	12.26	11.74
Dias De EIH Por Episodio De Mania	14-65	31.26	13.0
Puntaje De La Escala De Young Para Mania Inicial	14-47	28.95	7.9
Escala De Young Para Mania Final	0-12	4.55	3.4

Tabla 11. Análisis de Frecuencias de las características clínicas del 1er episodio de manía

	N	%
1er. EPISODIO DE MANIA CON PSICOSIS		
SI	39	86.6
NO	6	13.3
FUNCIONAMIENTO GLOBAL DURANTE EL PRIMER EPISODIO DE MANÍA		
GAAF 11-20	3	6.67
GAAF 21-30	9	20.0
GAAF 31-40	14	31.11
GAAF 41-50	16	35.56
GAAF 51-60	3	6.67

Tabla 12. Tratamiento Farmacológico en el 1er episodio de manía

MEDICAMENTO	n=	%
Litio	11	24.4
Valproato	32	71.11
Carbamazepina	1	2.2
Antipsicótico Típico	9	20
Antipsicótico Atípico	32	71
Terapia Electroconvulsiva	4	8.89
Oxcarbamazepina, Lamotrigina, Topiramato	0	0

Durante el año de seguimiento se pudo observar que los medicamentos más prescritos continuaron siendo el valproato de mg (75%), los antipsicóticos atípicos (67%) el litio (34%) y los Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (15%). Tabla 13. La adherencia al tratamiento se evaluó a través de la asistencia a las consultas programadas, el número de estas a lo largo de un año fue mínimo 4 citas ambulatorias y máximo 24 citas, con un promedio de 10 consultas programadas, observando una asistencia promedio de 9 consultas, con tasas de abandono del tratamiento de 22%, con participación en un programa psicoeducativo en el 73% registrándose una valoración de apego integral bueno en 55% de la muestra, regular en el 31% y malo en el 13%. (tabla 14 y 15)

Tabla 13. Tratamiento Farmacológico en el 1er año de evolución

MEDICAMENTO	n=	%	DOSIS PROMEDIO MG/DIA	DS	RANGO
Litio	15	34.0	825	294	450-1200
VALPROATO	34	75.56	897.05	283.3	400-1500
CARBAMAZEPINA	1	2.2	600	600	600
LAMOTRIGINA	1	2.2	100	100	100
HALOPERIDOL	5	11.11	2.25	.67	1-25
SULPIRIDE	2	4.44	125	106	50-200
OLANZAPINA	9	20	5.83	2.5	2.5-10
RISPERIDONA	17	37.7	1.47	.48	1-2
QUETIAPINA	4	8.89	200	81.6	100-300
ARIPIRAZOL	5	11.11	5	2.5	2.5-10
ZIPRAZIDONA, AMISULPIRIDE	0	0	0	0	0
ISRS	7	15.56	0	0	0

Tabla 14. Adherencia al Tratamiento: Asistencia a Consultas

	Media	DS	Rango
Consultas programadas	10.26	4.23	4-24
Consultas asistidas	8.86	3.98	4-20

Tabla 15. Adherencia al Tratamiento: Apego, Abandono, Psicoeducación

	N	%
Abandono		
Si	10	22.2
No	35	77.78
Psicoeducación		
Si	33	73.3
No	12	26.6
Apego Integral		
Bueno	25	55.56
Regular	14	31.11
Malo	6	13.3

La evolución clínica a lo largo del año mostró los siguientes resultados: 86.6% tuvieron recuperación sindromática en 5 semanas promedio; 84.4% se recuperaron sintomáticamente en 5.4 semanas promedio, la recuperación funcional del episodio se presentó en 89% de los pacientes en un tiempo

promedio de 6 semanas. Solamente un 4.4% presentó una recaída temprana y el 7% presentó viraje a un episodio depresivo mayor. A lo largo del año de seguimiento el 42% presento una recurrencia a un nuevo episodio afectivo predominando la polaridad depresiva si se toma en cuenta al episodio de hipomanía y manía por separado, en un tiempo promedio de 3 meses tras el episodio de manía. Asi mismo el 60% de los pacientes no se recuperó funcionalmente al año y el 18% tuvo una nueva hospitalización antes del año de seguimiento. (Tabla 16).

Tabla 16. Evolución Clínica

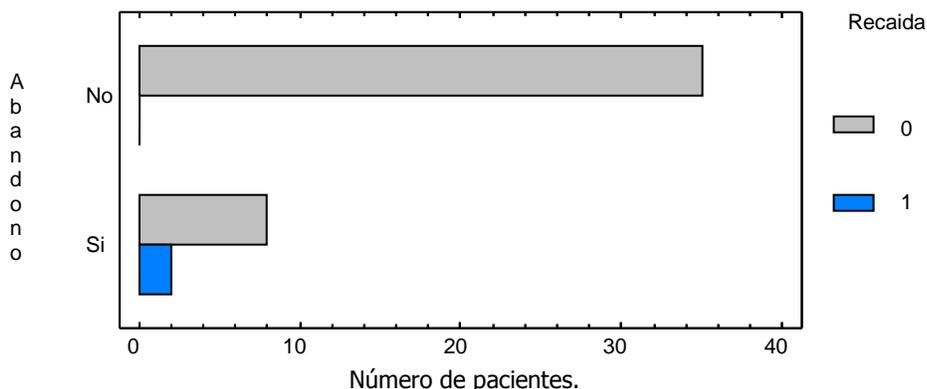
	Media	DS	Rango	N	%
Recuperación Sindromática					
Si				39	86.67
No				6	13.33
Tiempo (semanas)	5	3.0	2-16		
Recuperación Sintomática					
Si				38	84.4
No				7	15.56
Tiempo (semanas)	5.48	2.7	3-16		
Recuperación Funcional Episodio					
Si				40	88.89
No				5	11.11
Tiempo (semanas)	5.9	3.26	3-20		
Remisión/recaídas					
Si				43	95.56
No				2	4.44
Viraje				3	6.67
Recurrencia					
Si				19	42.22
No				26	57.78
Recurrencia					
Episodio Depresivo				13	28.89
Episodio Hipomania				7	15.56
Episodio Mania				6	13.33
Tiempo (meses)	2.91	3.90	2-11		
Recuperacion Funcional Anual					
Si				27	40
No				18	60
Rehospitalizaciones					
Si				8	17.78
No				37	82.22

Al realizar la correlación del abandono del tratamiento (apego integral regular y malo) con las variables dependientes (recaída, rehospitalización, recurrencia, recuperación funcional) encontramos lo siguiente: El 77% de los sujetos que no abandonaron el tratamiento se mantuvo sin presentar recaída en las siguientes 8 semanas, mientras que el 4.5% del 22% de los sujetos que abandonaron el tratamiento presentaron una recaída temprana (tabla 17, diagrama 1), siendo mayor estadísticamente la recaída para este segundo grupo (p de Fisher=0.00). Respecto al abandono del tratamiento por rehospitalización se encontró que del 22% de los pacientes que abandonaron el tratamiento solo 13% se rehospitalizaron, mientras que de los pacientes que no lo abandonaron solo el 4% se rehospitalizaron. La frecuencia de rehospitalización fue mayor en el grupo que abandono el tratamiento con una prueba exacta de Fisher ($p=0.000$). (Tabla 18, diagrama 2). Mientras que para la relación existente entre el abandono al tratamiento y la recurrencia afectiva encontramos que del 77.8% de los pacientes que no abandonaron el tratamiento solo el 24% tuvieron una recurrencia afectiva en el año de seguimiento. Mientras que del 22% del grupo con abandono el 18% presentó un nuevo episodio en el mismo período de tiempo. A través de la prueba exacta de Fisher se encontró que fue más frecuente la recurrencia afectiva en el grupo de pacientes que abandono el tratamiento ($p=0.00$). Tabla 19 y diagrama 3.

Tabla 17. Frecuencias para Abandono por Recaída

	Sin recaída	Con recaída	Total por Fila
Sin abandono	35	0	35
	77.78%	0.00%	77.78%
Con abandono	8	2	10
	17.78%	4.44%	22.22%
Total por Columna	43	2	45
	95.56%	4.44%	100.00%

Diagrama 1. Abandono vs Recaida

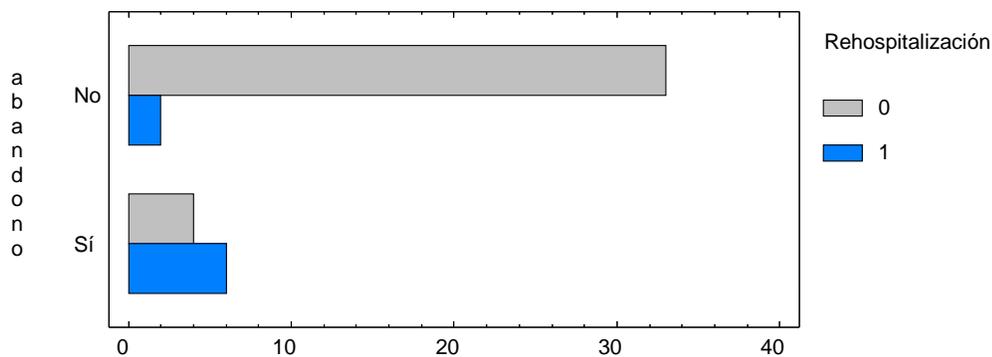


Número de pacientes.
Se observó una diferencia estadísticamente significativa, con Prueba Exacta de Fisher de 0.000 que indicó que el grupo que tuvo abandono tuvo mayor frecuencia de recaídas.

Tabla 18. Frecuencias para abandono por Rehospitalización

	No rehospitalizados	Rehospitalizados	Total por Fila
Sin abandono	33	2	35
	73.33%	4.44%	77.78%
Con abandono	4	6	10
	8.89%	13.33%	22.22%
Total por Columna	37	8	45
	82.22%	17.78%	100.00%

Diagrama 2 de Barras para abandono vs Rehospital

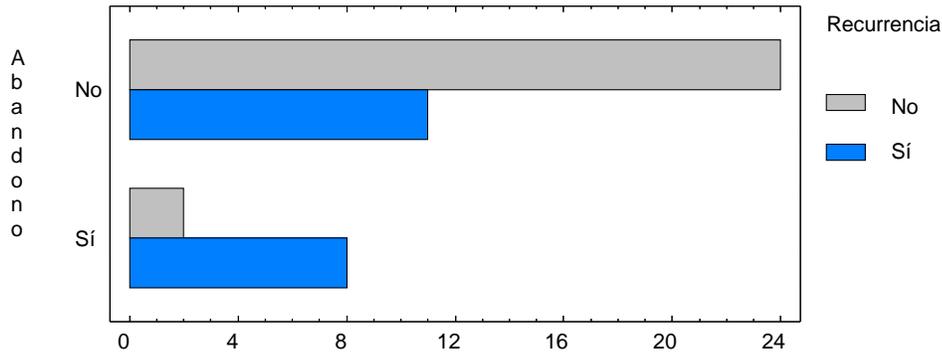


La frecuencia de re-hospitalización fue mayor en el grupo de pacientes que abandonaron el tratamiento, según la Prueba Exacta de Fisher con una $p=0.000$

Tabla 19. Frecuencias para abandono por Recurrencia

	Sin recurrencia	Con recurrencia	Total por Fila
Sin abandono	24	11	35
	53.33%	24.44%	77.78%
Con abandono	2	8	10
	4.44%	17.78%	22.22%
Total por Columna	26	19	45
	57.78%	42.22%	100.00%

Diagrama 3. Abandono según Recurrencia



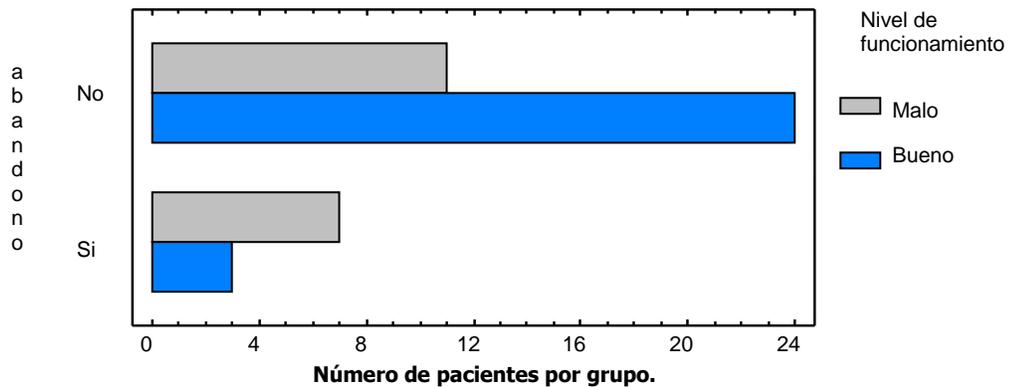
El grupo de pacientes con abandono del tratamiento tuvo mayor recurrencia y esta diferencia fue estadísticamente significativa según la Prueba Exacta de Fisher con una $p=0.002$

Por otro lado el funcionamiento anual se vio también afectado por la frecuencia de abandono del tratamiento, mientras observamos que en el grupo sin abandono (77%) de la muestra el 24.4% presentó mal funcionamiento a lo largo del año de evaluación, mientras que en el grupo con abandono (22%) de la muestra el 15.5% presentó mal funcionamiento, encontrando una diferencia estadísticamente significativa (prueba P de Fisher=0.00) con mayor mal funcionamiento anual para el grupo con abandono al tratamiento. Tabla 19 y diagrama 4.

Tabla 19. Frecuencias para abandono por Nivel de funcionamiento anual

	Mal funcionamiento anual	Buen funcionamiento anual	Total por Fila
Sin abandono	11	24	35
	24.44%	53.33%	77.78%
Con abandono	7	3	10
	15.56%	6.67%	22.22%
Total por Columna	18	27	45
	40.00%	60.00%	100.00%

Diagrama 4. Abandono vs nivel de funcionamiento



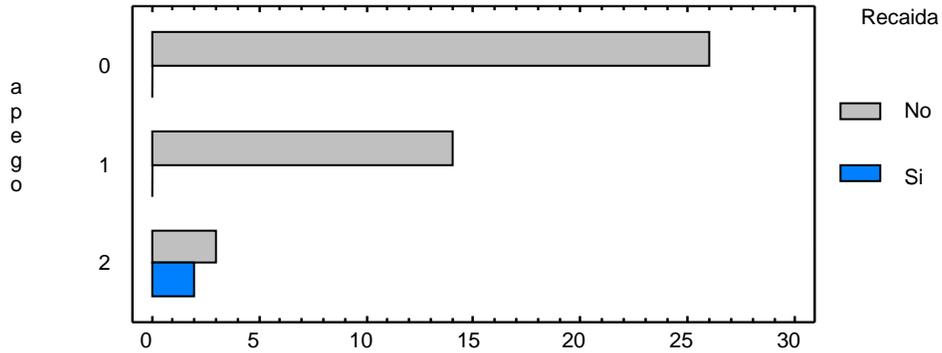
Existió una diferencia estadísticamente significativa, que indicó que el grupo que abandonó el tratamiento tuvo un mayor número de personas con un funcionamiento malo. Prueba exacta de Fisher con $p= 0.034$

Respecto al comportamiento de las variables dependientes en aquellos pacientes de acuerdo al apego al tratamiento encontramos los siguientes datos: El 100% de los pacientes con buen apego ($n=26$) se mantuvieron sin presentar recaída, El 100% de los pacientes con apego regular ($n=14$) no presentaron recaída. El 4.4% ($n=2$) de los pacientes con mal apego al tratamiento ($n=5$) presentaron una recaída. Se observó que existió una mayor frecuencia de recaídas en los pacientes con mal apego al tratamiento. (Prueba P de Fisher=0.01) Ver. Tabla 20 y diagrama 4. La relación entre apego y rehospitalización mostró que sólo 1 (2.2%) de los pacientes con buen apego al tratamiento ameritó una rehospitalización; mientras que 3 (6.7%) de los pacientes con regular apego y 4 (8.8%) de los pacientes con mal apego fueron rehospitalizados en el período de seguimiento. El número de rehospitalizaciones se vio influenciado por el apego al tratamiento teniendo un mayor número de estas los pacientes con mal apego al tratamiento, siendo estadísticamente significativa dicha diferencia (prueba P de Fisher $p=0.01$) Tabla 21 y diagrama 6.

Tabla 20. Frecuencias para apego por Recaida

	Sin recaída	Con recaída	Total por Fila
Bueno	26	0	26
	57.78%	0.00%	57.78%
Regular	14	0	14
	31.11%	0.00%	31.11%
Malo	3	2	5
	6.67%	4.44%	11.11%
Total por Columna	43	2	45
	95.56%	4.44%	100.00%

Diagrama 5. Apego vs Recaida



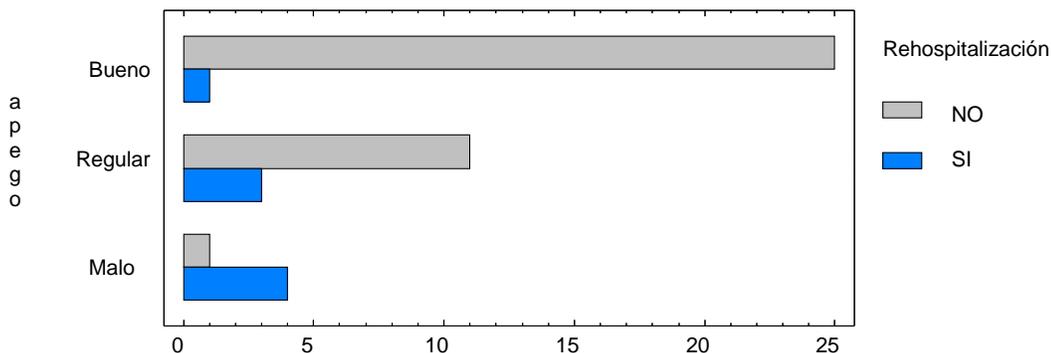
Frecuencia de recaídas según el grupo de apego.

Se observó que los pacientes con peor apego tuvieron más recaídas, de acuerdo a la Prueba Exacta de Fisher con $p= 0.010$

Tabla 21. Frecuencias para apego por Re-hospitalización

	No rehospitalizados	Re-hospitalizados	Total por Fila
Bueno	25	1	26
	55.56%	2.22%	57.78%
Regular	11	3	14
	24.44%	6.67%	31.11%
Malo	1	4	5
	2.22%	8.89%	11.11%
Total por Columna	37	8	45
	82.22%	17.78%	100.00%

Diagrama 6. Apego vs Rehospitalización



Número de pacientes en cada grupo de apego.

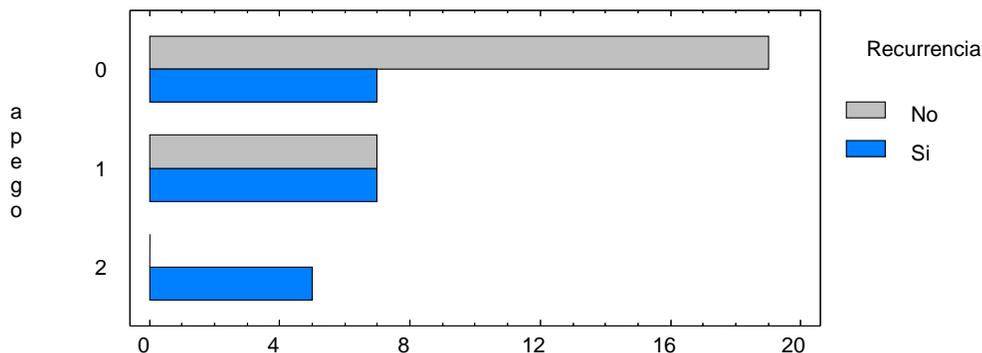
Se observó una diferencia estadísticamente significativa que indicó que los pacientes con peor apego tuvieron más rehospitalizaciones de acuerdo con la Prueba exacta de Fisher con $p=0.000$

El nivel de apego presentado a lo largo del año de evaluación influyó en la tasa de recurrencia a un año de la siguiente manera: 7 pacientes (15%) con buen y regular apego tuvieron recurrencia afectiva, mientras que el 100% de los pacientes con mal apego ($n=5$) tuvieron una recurrencia afectiva en el período de seguimiento, con una diferencia estadísticamente significativa que confirmó la relación entre mal apego con mayor frecuencia de recurrencias afectivas. (Tabla 22, diagrama 7)

Tabla 22. Frecuencias para apego por Recurrencia

	Sin recurrencia	Con recurrencia	Total por Fila
Bueno	19	7	26
	42.22%	15.56%	57.78%
Regular	7	7	14
	15.56%	15.56%	31.11%
Malo	0	5	5
	0.00%	11.11%	11.11%
Total por Columna	26	19	45
	57.78%	42.22%	100.00%

Diagrama 7. Apego vs Recurrencia



Número de sujetos en cada grupo de apego.

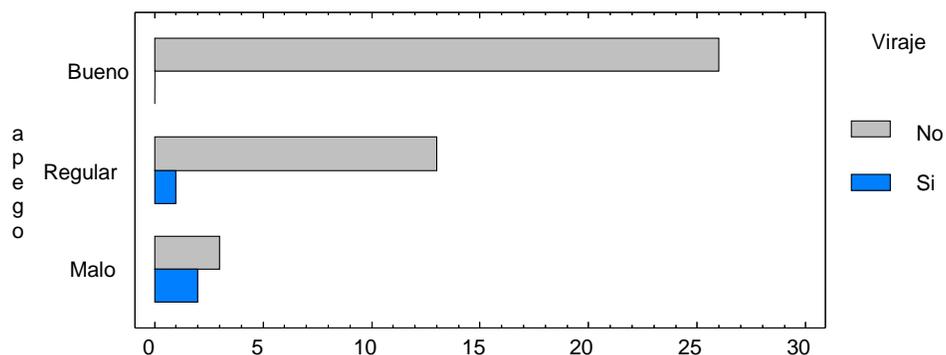
Se observó una diferencia estadísticamente significativa (Prueba Exacta de Fisher con $p=0.005$) que indicó que el grupo con peor apego tuvo más recaídas.

El viraje se relacionó también con mal apego al tratamiento, presentando un 4.4% de los pacientes con mal apego viraje, mientras que ninguno de los pacientes con buen apego presento viraje. La prueba E. de Fisher demostró relación entre el mal apego y el riesgo de viraje ($p=0.03$). Diagrama 8, tabla 23.

Tabla 23. Frecuencias para apego por Viraje

	No	Si	Total por Fila
Bueno	26	0	26
	57.78%	0.00%	57.78%
Regular	13	1	14
	28.89%	2.22%	31.11%
Malo	3	2	5
	6.67%	4.44%	11.11%
Total por Columna	42	3	45
	93.33%	6.67%	100.00%

Diagrama 9. Apego según Viraje

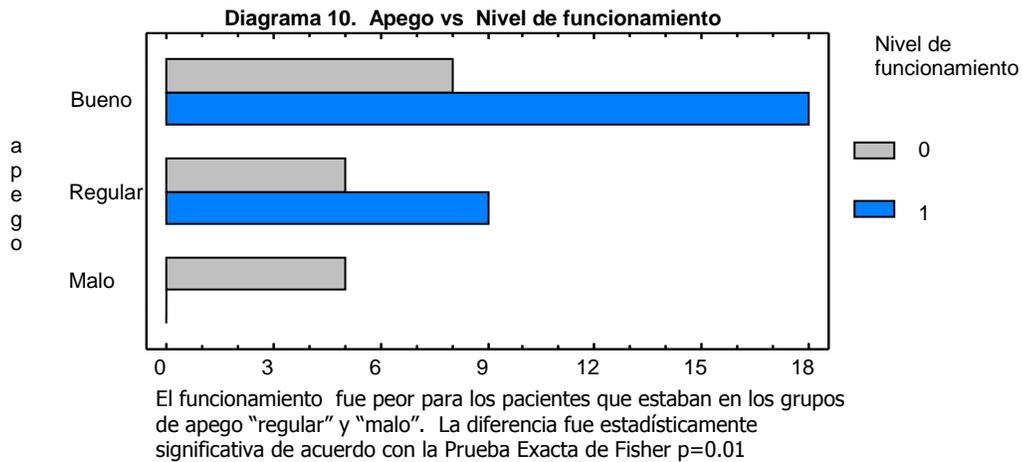


Frecuencia de viraje según los grupos de apego.
 Los pacientes con peor apego tuvieron más viraje de acuerdo con la Prueba Exacta de Fisher $p=0.03$.

El nivel de funcionamiento también se vio afectado por el nivel de apego al tratamiento a lo largo del año. Mientras que los pacientes con buen apego presentaron un buen funcionamiento anual en el 40%, los pacientes con regular y mal apego al tratamiento presentaron un 20% y un 0% respectivamente de buen funcionamiento al año. Esto fue corroborado demostrando diferencia estadísticamente significativa con un P de Fisher de 0.03 para la relación de regular y mal apego al tratamiento con mal funcionamiento anual. Tabla 24, diagrama 10.

Tabla 24. Frecuencias para apego por Nivel de funcionamiento

	Mal funcionamiento anual	Buen funcionamiento anual	Total por Fila
Bueno	8 17.78%	18 40.00%	26 57.78%
Regular	5 11.11%	9 20.00%	14 31.11%
Malo	5 11.11%	0 0.00%	5 11.11%
Total por Columna	18 40.00%	27 60.00%	45 100.00%



Se estableció el impacto del uso de Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) sobre la recurrencia afectiva y su relación con el apego al tratamiento. Se observó que a aquellos que tuvieron mayor recurrencia a afectiva se les prescribió con mayor frecuencia antidepresivos con una p de Fisher de 0.031. La prescripción de ISRS fue más común en pacientes con regular apego al tratamiento (11.1%) que en los pacientes con buen y mal apego. Con una diferencia estadísticamente significativa $p= 0.009$. Ver Diagrama 11 y 12. Tabla 25.

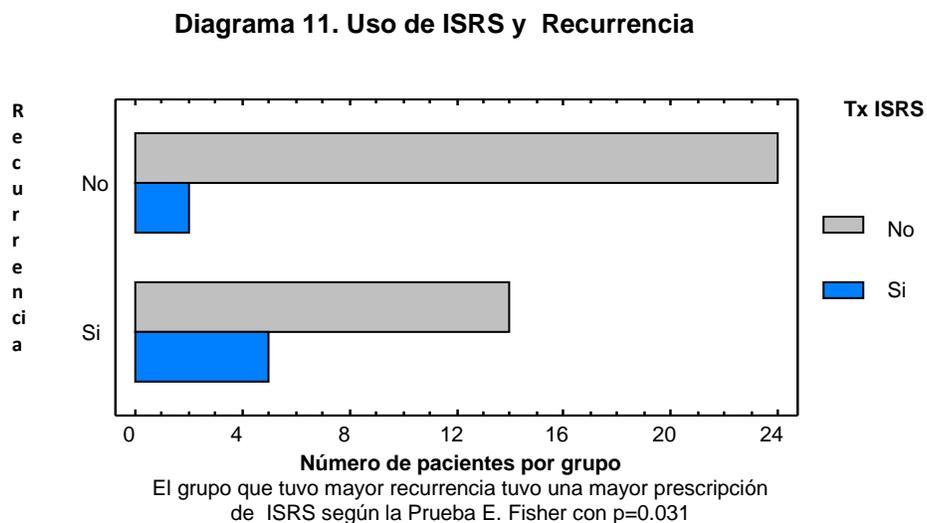
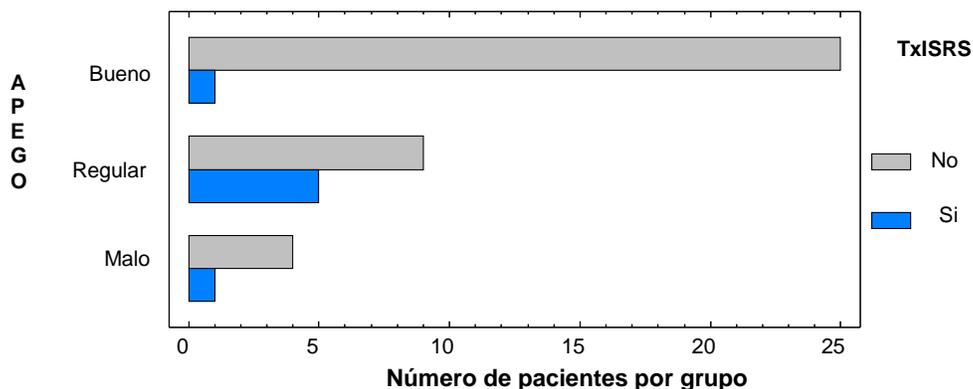


Tabla 25. Frecuencias para apego por TxISRS

	Sin ISRS	Con ISRS	Total por Fila
Bueno	25	1	26
	55.56%	2.22%	57.78%
Regular	9	5	14
	20.00%	11.11%	31.11%
Malo	4	1	5
	8.89%	2.22%	11.11%
Total por Columna	38	7	45
	84.44%	15.56%	100.00%

Diagrama 12. uso de ISRS vs

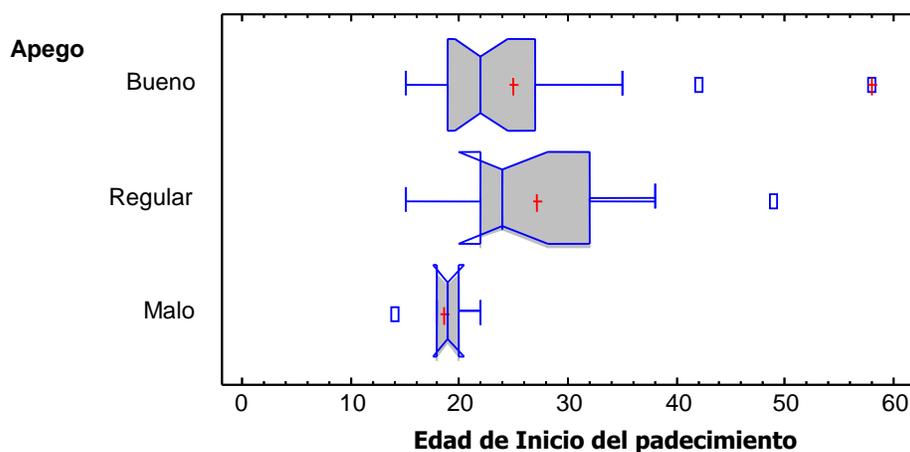


Número de pacientes por grupo
 Se prescribieron más ISRS en pacientes con apego regular, comparado con los pacientes con apego bueno y malo, existiendo una diferencia estadísticamente significativa según la Prueba E. de Fisher con $p=0.009$

Se realizó el análisis del apego al tratamiento con la edad de inicio del trastorno encontrando que aquellos que iniciaron a edades más tempranas de la enfermedad tuvieron un peor apego al tratamiento farmacológico en comparación con los de inicio a mayor edad, prueba de Kruskal Wallis $p= 0.037$. Ver grafica 1.

Se realizó análisis estadístico buscando asociación entre el resto de variables clínicas del primer episodio de manía con las variables dependientes (recaída, viraje, recuperación sintomática y sindromática, recurrencia y recuperación funcional), sin encontrar hallazgos significativos.

Gráfico 1. Caja y Bigotes para medianas de edad de de inicio del padecimiento y el tipo de apego al tratamiento farmacológico



Existieron diferencias significativas del tipo de apego Malo con el regular y el moderado según la prueba de Kruskal-Wallis con $p=0.037$. Los pacientes con inicio más temprano del padecimiento tuvieron peor apego al tratamiento farmacológico.

11.- Discusión

En condiciones como el trastorno bipolar donde la naturaleza del proceso neurobiológico es un proceso en evolución, los estudios del primer episodio afectivo son sin duda alguna una buena estrategia de investigación. En la evaluación del tratamiento farmacológico y de la evolución clínica, también los sujetos que cursan un primer episodio afectivo son la mejor población para estudiar, ya que los pacientes no han sido expuestos por largos periodos a psicofármacos, circunstancia que tiene una repercusión en el curso clínico de la enfermedad. Los pacientes de primer episodio continúan siendo una población particularmente ventajosa para estudiar la presentación natural del trastorno, su evolución y la incipiente exposición a psicofármacos. Así mismo el dar seguimiento clínico a un año con evaluaciones estandarizadas permite conocer la evolución temprana del padecimiento y la detección de intervenciones dirigidas a los hallazgos del estudio. En el presente estudio se incluyó a todos aquellos pacientes que presentaron un primer episodio de manía secundario a Trastorno bipolar, un total de 45 sujetos a los cuales se les dio seguimiento a un año.

A diferencia de los datos reportados por el Proyecto McLean/Harvard de primer episodio de manía, en donde la muestra fue más homogénea, (52% mujeres y 48% hombres) (75), en el presente estudio se encontró que la mayoría de los sujetos incluidos eran mujeres. Se considera que pudo haber influido sobre ello el hecho de que los sujetos hombres que cursan con un episodio de manía en general podrían presentar una mayor gravedad sintomática lo cual genera un mayor riesgo de

agitación psicomotriz por lo que es altamente probable que un gran número de sujetos 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 no se admiten pacientes con agitación psicomotriz severa.

En contraste con lo reportado por Apiquian y cols. en el estudio del primer episodio psicótico mexicano, en donde la edad promedio de inicio de la muestra fue de 26 años, el 50% de los pacientes de este estudio de primer episodio de manía tenían el antecedente de haber presentado un episodio depresivo mayor inicial alrededor de los 25 años, y el otro 50% inicio más tardíamente (47).

Se confirman los datos reportados previamente respecto a un mejor funcionamiento premórbido de los pacientes bipolares comparados con pacientes esquizofrénicos: mayor escolaridad, mejor productividad, y relaciones interpersonales estables (49). 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. Estos datos permiten establecer a partir del funcionamiento premórbido diferencias clínicas que permiten considerar 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 (49). Dicha información es congruente con lo mencionado en los antecedentes respecto al hecho de que los pacientes con esquizofrenia desde el debut de la enfermedad ya presentan alteraciones estructurales detectables por neuroimagen mientras que los pacientes bipolares presentan dichas alteraciones conforme la enfermedad evoluciona.

Del total de pacientes reclutados se encontró que la mayoría de ellos (96.7%) presentó criterios de gravedad 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 manejo a través de la consulta externa (47,48) lo que nos habla de lo florido del cuadro psiquiátrico y debería ser una herramienta a utilizar para el diseño de intervenciones dentro de la hospitalización dirigidas a mejorar el apego al tratamiento farmacológico una vez egresados.

El promedio de la calificación de la YMRS 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). Este dato se relaciona con que el 76.7% de la muestra presentó síntomas psicóticos. Se reportó una correlación significativa ($r=0.43$, $p=0.01$) de la gravedad de la manía con la presencia de síntomas psicóticos. En el presente estudio más del 80% de los pacientes habían presentado síntomas psicóticos como parte del episodio de manía, sin embargo dichos síntomas no predijeron una pobre evolución al año de seguimiento. Lo anterior se ha encontrado también en otros estudios (58).

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 (54).

Los resultados obtenidos respecto a la recuperación y porcentajes de remisión son similares a las cifras en el estudio de Conus que incluyó el seguimiento a 6 y 12 meses de por lo menos 49 pacientes con manía psicótica (76). En el citado estudio se demostró que la recuperación sindromática y sintomática fue alcanzada casi por el 90% de los pacientes (nuestros datos mostraron que un 87% en un tiempo promedio de 3 semanas), mientras que un porcentaje menor (11%) no presentó recuperación funcional comparado con los datos de Conus en donde el 40% no lo presentó.

La duración del episodio de manía se definió como 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 (11). 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 (77). 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 embargo en el seguimiento a un año pudimos observar que un 4.4% presentó una recaída recordando que esto implica la reaparición de síntomas maniacos que cumplen criterios para un episodio dentro de las siguientes 8 semanas de haber alcanzado la recuperación sindromática. Al tratar de asociar las variables clínicas del episodio índice con la recaída no se encontró asociación.

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 (77). Ha sido reportado que 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 (54). En este estudio la presencia de comorbilidad médica y psiquiátrica marcada puede haber determinado la evolución clínica.

Así mismo 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 semanas en comparación con aquellos que no tuvieron la comorbilidad (54). En nuestra muestra, se reportó la mayor comorbilidad con abuso de sustancias en un 15%. Otras comorbilidades psiquiátricas fueron con trastornos de ansiedad generalizada y trastornos de alimentación en un 8.8%. El segundo punto de importancia es la elevada frecuencia de comorbilidad médica (24%) de la muestra al tratarse de una población joven y sin psicofármacos, encontrando la principal comorbilidad a las enfermedades cardiovasculares en 11% y aunque con bajos porcentajes si están presentes ya la diabetes mellitus, la obesidad y el distiroidismo. Dicha circunstancia es un punto de atención en la actualidad determinante para la selección y vigilancia del tratamiento farmacológico y la evaluación metabólica en los pacientes con trastorno bipolar por peor pronóstico, menor funcionalidad y mayor deterioro.

Se han tratado de establecer algunas características discriminativas entre la depresión unipolar y bipolar. La depresión bipolar se caracteriza por una edad de inicio más temprana y una mayor frecuencia de episodios, asociada con incremento en labilidad emocional, mas retraso psicomotor, hipersomnia e hiperfagia, mayor disfunción global, así como mayor duración del episodio. Dentro de los estudios realizados en esta área se encuentran el realizado por Kinkelin en 1954, 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 (11). En el estudio realizado por Angst y Preisig en 1995, se reporta un cambio de diagnóstico de depresión a hipomanía/manía de 1% anual (12). El hallazgo en nuestro estudio concuerda con lo reportado en otros estudios respecto al primer episodio afectivo en los pacientes bipolares. En el seguimiento se documentó un viraje a episodio depresivo en el 7% de la población a pesar de no haber recibido tratamiento con antidepresivos, cifra bastante menor de lo que ha sido descrito con anterioridad. Más aún el mayor porcentaje de los pacientes que tuvieron una recurrencia afectiva a lo largo del año de seguimiento fue a un episodio depresivo en un promedio de 3 meses después del episodio índice,

si bien esta cifra no coincide con el dato reportado de antecedente de episodio depresivo previo al de manía, sería interesante profundizar en si un porcentaje de los pacientes coinciden debido a que esto podría ya estar dándonos información de cuál será la polaridad predominante en el curso de su enfermedad. No se pudieron realizar mediciones seriadas con la HDRS17 en intervalos de tiempo similares para todos los pacientes de tal forma que se pudieran analizar como covariables que pudiesen explicar una evolución funcional a un año de tratamiento; como es sabido muchos pacientes tiene episodios depresivos después de los episodios de manía, lo cual puede entorpecer la evolución, el estudio STOP-EM demostró la relevancia de indagar sobre dichos síntomas para predecir la función a 6 meses (78). Así mismo la alta tasa (42.2%) de recurrencia afectiva (29% episodio depresivo, 13% episodio de manía, 15% episodio de hipomanía) en un periodo de seguimiento tan corto como un año nos hace pensar en que de forma temprana en la enfermedad y pb. Asociado con otras condiciones médicas, psiquiátricas, carga genética o factores socioculturales los pacientes rápidamente pueden progresar a lo largo de los distintos estadios de la enfermedad propuestos por Kapcinsky y Berk llevándolos a un deterioro progresivo acelerado.

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 $p < 0.001$) (57), nos orientan a considerar el hecho de una buena respuesta al tratamiento farmacológico.

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 más 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 que los medicamentos mas utilizados fueron el valproato de magnesio como estabilizador del ánimo y los antipsicóticos atípicos. El uso de litio quedo relegado a un segundo lugar. Revisando el tratamiento establecido, resulta importante el comentar las razones clínicas consideradas para la elección del tratamiento farmacológico:

El Valproato de Magnesio, 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. 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 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 maneja antipsicóticos típicos se encontraron datos de bajo nivel socioeconómico y presencia de sintomatología psicótica grave.

En la primera Fase del estudio se detectó una diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia intrahospitalaria en base al estabilizador del ánimo utilizado (57). 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 muestra al igual que en nuestro estudio, que se encontró que los días de estancia intrahospitalaria disminuían considerablemente en tratamiento con valproato en comparación con litio. Esta tendencia se mantuvo durante el año de seguimiento con una mayor prescripción del valproato de mg, seguido de antipsicóticos atípicos y litio. Además agregándose de forma significativa el uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina. Dicho hallazgo concuerda con lo reportado en la literatura actual respecto al tratamiento farmacológico de los episodios de manía y mantenimiento a nivel mundial (30).

Profundizando un poco al respecto, uno de los datos más interesantes es la tendencia actual a utilizar al valproato de mg como el fármaco de elección para los episodios de manía y en la profilaxis de las recurrencias, 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 más frecuentemente (68.4% vs 8.6%). Sin embargo este porcentaje se ha invertido (40% vs. 60%) (54). 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. Sin embargo se debe considerar que existe un elevado porcentaje de comorbilidad médica y psiquiátrica en esta población que los convierten en población de riesgo para múltiples complicaciones y dificultan el tratamiento farmacológico. Las tendencias de tratamiento farmacológico actual deberán ser revisadas por el impacto que tiene sobre la evolución clínica y el apego.

Uno de los puntos de mayor trascendencia es la falta de recuperación observada si bien en un porcentaje mínimo (11%) en las primeras semanas del episodio, la problemática real se

observa con el porcentaje de recuperación funcional al año en donde el 60% de la muestra no la obtuvo, si bien la evaluación del GAAF no es una medición idónea de funcionalidad esta estandarizada y nos brinda información exacta, sería útil que además de esta medida se pudieran utilizar otros instrumentos que valoren funcionalidad en áreas como la “capacidad de disfrutar actividades” o bien la “actividad sexual” (entrevista LIFE) que han mostrado diferencias de acuerdo a las variables sociodemográficas y que pueden resultar útiles para abarcar más aspectos relevantes para cada persona con el trastorno (25). Sin embargo más allá de la forma de medición la trascendencia de este hallazgo es alta debido a que hablamos de población joven, con un adecuado funcionamiento premórbido, escolaridad mayor a la de la población general, que de forma rápida sufre deterioro en su funcionalidad y que pudiera nuevamente estar encajando al paciente en un estadio avanzado de la enfermedad en conjunto con otros marcadores.

En un análisis posterior realizado con la información de esta muestra para calcular costos del episodio de manía durante la hospitalización y durante el año de seguimiento pudimos encontrar elevados costos asociados a la hospitalización, si bien encontramos que hasta el 18% de los pacientes tuvieron que volver a tener una hospitalización durante el año de seguimiento, podemos empezar a considerar a la enfermedad como una enfermedad que generara un gasto en salud elevado para el paciente y su familia, ya que el promedio de costo de la hospitalización por episodio de manía es de \$80,000 calculado con costos del 2005-2006. Mientras que el costo del tratamiento ambulatorio se reduce sustancialmente a un costo aproximado de \$20,000, situación que nos hace ver también la necesidad de un enfoque basado en costos para reducir el fenómeno de la “puerta giratoria” descrito en las instituciones de salud mental en donde el paciente es egresado del hospital por un cuadro psiquiátrico en este caso afectivo y en cuestión de tiempo el paciente será reingresado a la hospitalización por un episodio similar al de la última hospitalización. Esto nos lleva de la mano al apartado relativo al apego al tratamiento, en este estudio medimos el cumplimiento del tratamiento psiquiátrico a través de varios índices: Evaluación por el médico en base a asistencia a consultas programadas, niveles séricos de los medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico. El apego al tratamiento se clasificó en bueno, regular o malo, y tanto el abandono como el tipo de apego fueron las únicas dos características clínicas del episodio y del tiempo de seguimiento que tuvieron una relación directa con las variables dependientes medidas como la recuperación, la remisión, el viraje, el uso de fármacos y la rehospitalización. Se pudo observar que aquellos sujetos que no abandonaron el tratamiento estuvieron protegidos para presentar recaída temprana, rehospitalización y recurrencia afectiva a lo largo del año de seguimiento. Así mismo la recuperación funcional a lo largo del año fue mejor en los pacientes que no abandonaron el tratamiento vs los que lo abandonaron. Así mismo al dividir el apego por categorías en bueno, regular y malo, aquellos con mal apego al tratamiento tuvieron peor evolución clínica medida por mayor frecuencia de recaídas, mas número de rehospitalizaciones, y el 100% de los pacientes con mal apego tuvieron una rehospitalización en el período de seguimiento. El viraje se vio influenciado también por el mal apego, presentándose de forma más frecuente en los

pacientes con mal apego, si bien esto podría estar favoreciendo a su vez el mal apego por la presencia de una enfermedad per se con mayor gravedad y con menor capacidad cognitiva y sociocultural del paciente para tener un buen apego. Como era de esperarse los pacientes que no lograron la recuperación funcional anual fueron aquellos con mal apego al tratamiento.

El uso de antidepresivos en la población portadora de trastorno bipolar es un tema en discusión continua, en esta muestra vemos que se utilizaron en aquellos casos que tuvieron recurrencia a episodios depresivos y que la única variable que predijo su uso fue la recurrencia afectiva y el apego regular al tratamiento.

Finalmente la última variable asociada con el apego al tratamiento fue a menor edad de inicio peor apego al tratamiento psiquiátrico.

No se encontró relación entre el resto de variables sociodemográficas y clínicas del primer episodio de manía con la evolución clínica a un año, se podría considerar que probablemente las características clínicas y demográficas impactan principalmente en la evolución a largo plazo (quizá más de un año), por lo que será necesaria la realización de más modelos de análisis o el aumento del tamaño de muestra para poder establecer asociaciones entre ellas.

A pesar de que los estudios naturalísticos han sido altamente criticados (26) se 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.

Dentro de las limitaciones de la información obtenida encontramos que la generalización de los resultados debe ser considerada, ya que nuestros hallazgos pueden ser aplicables 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. Una de las limitaciones más importantes es la gravedad de la sintomatología maníaca y psicótica presentada por los sujetos incluidos debido a que como se mencionó al inicio de la discusión pacientes con agitación psicomotriz grave no son candidatos a ser hospitalizados en esta institución, lo que podría estar modificando la inclusión de hombres en la muestra analizada y así mismo influenciar los resultados en la evolución. Por otro lado una limitación importante al tener un diseño naturalístico es el no poder controlar el tratamiento farmacológico brindado ni el apego al tratamiento de los pacientes para poder demostrar superioridad entre las distintas intervenciones farmacológicas y psicosociales.

12.- Conclusiones

El género y la edad de inicio del padecimiento en los pacientes con primer episodio de manía no demostraron influencia alguna sobre la recuperación sindromática, recuperación sintomática, recuperación funcional, viraje, remisión/recaída o sobre la recurrencia a un año de seguimiento.

Los pacientes con apego regular y malo presentaron una peor evolución clínica en el corto tiempo de seguimiento traducido en mayor frecuencia de viraje, tuvieron más recaídas y más recurrencias afectivas; además tuvieron un mayor número de rehospitalizaciones. Los pacientes que abandonaron el tratamiento tuvieron un peor nivel de funcionamiento durante el año de seguimiento.

No se pudieron identificar diferencias en cuanto a las recaídas o recurrencias con base en el tratamiento utilizado, sin embargo para establecer dichas diferencias podrían identificarse con un tamaño de muestra mayor para cada grupo de fármacos utilizados.

A partir de esta información podemos resaltar que la trascendencia de este estudio radica en el enfoque en la etapa inicial de la enfermedad bipolar, debiendo dirigir los modelos de atención en salud mental hacia el primer nivel de atención para detección temprana de los sujetos con trastornos afectivos.

Los datos reportados hasta la actualidad indican un buen funcionamiento premórbido en sujetos con Trastorno bipolar y un buen pronóstico de control de la sintomatología sin embargo existe un importante deterioro funcional el cual deberá ser tomado en cuenta para la planeación de estrategias dirigidas a la rehabilitación neuropsicológica y funcional.

Podemos por lo tanto aventurarnos a afirmar que la intervención, el diagnóstico y el tratamiento temprano podrían generar un cambio en la evolución clínica del trastorno bipolar con disminución en la discapacidad asociada al mismo y al elevado costo de tratamiento de esta población.

Se resalta la necesidad y trascendencia del diseño de un plan de tratamiento multidisciplinario en el cual si bien el manejo farmacológico constituye la base del manejo de la enfermedad debemos garantizar que el mismo vaya siempre acompañado de una intervención psicosocial temprana a través de estrategias de psicoeducación para el paciente y la familia para lograr una mejor adherencia terapéutica que pueda tener una influencia positiva en la evolución y pronóstico del paciente y otras intervenciones psicosociales que han mostrado eficacia clínica.

Una mejor comprensión de los factores que influyen la progresión de la enfermedad a través de las distintas etapas o estadios clínicos es necesaria. Así mismo la operacionalización y estandarización de los modelos de estadios de la enfermedad y de las definiciones operacionales para evaluar la evolución clínica son indispensables. El uso de dichos modelos o definiciones puede ayudar a elevar la conciencia de la necesidad de acortar el tiempo desde el inicio de la enfermedad y el diagnóstico correcto con tratamiento efectivo.

En base a esta información planteamos un modelo de tratamiento basado en estadios que tomen en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad, la polaridad inicial del primer episodio afectivo, los hallazgos de laboratorio y gabinete, los marcadores serológicos y los factores psicosociales relacionados con la conciencia de enfermedad y el apego al tratamiento. Esto nos permitiría establecer etapas del Trastorno bipolar que plantearan distintos niveles de atención e intervención que por un lado en el paciente con un Trastorno bipolar de curso crónico y recurrente, que ya presenta secuelas clínicas y funcionales sean dirigidas al mantenimiento y la reducción del daño; mientras que por el otro lado en el paciente en una etapa temprana de la enfermedad se puedan dirigir las estrategias a la prevención de recaídas y recurrencias, a evitar el daño morfológico y funcional del Sistema Nervioso Central y a la rehabilitación temprana para disminuir la discapacidad global asociada con la enfermedad

12.-Referencias Bibliográficas

- 1.- Conus P, McGorry PD. *First-episode mania: a neglected priority for early intervention*. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2002; 36:158-172.
- 2.- Akiskal H. *Patterns of sensitisation in the course of affective illness. A life-charting study of treatment refractory depressed patients*. J Affect Disord. 2002a; 70(1):67-75.
- 3.- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- 4.- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National comorbidity survey*. Arch Gen Psychiatry, 1994; 51(1):8-19.
- 5.- Kessing LV. *Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder*. Psychological Medicine. 1998; 28:1027-1038.
- 6.- Kessing LV, Andersen PK. *The effect of episodes on recurrence in affective disorder: a case register study*. Journal of Affective Disorders. 1999; 53:225-231.
- 7.- Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. *Four- year follow-up of twenty-four first-episode manic patients*. J Affect Disord. 1990b; 19:79-86.
- 8.- Medina-Mora ME, Borges G, Lara MC. *Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México*. Salud Mental. 2003; 26:1-16.
- 9.- Moore DP. *Syndromes of disturbances of mood and affect*. In: Textbook of Clinical Neuropsychiatry. United States of America. CRC Press Taylor & Francis Group. 2001; p. 261-269.
- 10.- Ortiz-Dominguez A, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, *A case of clarithromycin-induced manic episode (antibiomanía)*. Int J Neuropsychopharmacol. 2004; 1:99-100.
- 11.- Angst J, Sellaro R. *Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder*. Biol. Psychiatry, 2000; 48:445-457.
- 12.- 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. 1995; 146:5-16.
- 13.- Akiskal H. *Classification, Diagnosis and Boundaries of Bipolar Disorders: A review*. In: *Bipolar Disorder*; Maj M, Akiskal H, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N Editors, WPA Series. 2002b; Vol 5: p. 1-52.
- 14.- Leboyer M1, Kupfer DJ. *Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention* J Clin Psychiatry. 2010 Dec; 71(12):1689-95.
- 15.- Ghaemi SN1, Dalley S. *The bipolar spectrum: Conceptions and misconceptions*. Aust N Z J Psychiatry. Apr 2014; 48(4):314-24. doi: 10.1177/0004867413504830. Epub 2014 Mar 7.
- 16.- American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV, Edit. Masson, S.A. 1995; p. 358-375.
- 17.- 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.

- 18.- Azorin J-M, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients: role of temperaments and triggering events. *J. Affect. Disord.* 2011;129(1-3):39–46.
- 19.- Yoldi M, Ortega H, Becerra-Palars C. Polaridad del Primer Episodio y curso del Trastorno Bipolar [Tesis Alta Especialidad] México DF: 2014.
- 20.- Angst J. *Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals?* *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 Suppl 6:S18-22.
- 21.- MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Cooke RG, Joffre RT. *Levels of functioning and well-being in recovered psychotic versus nonpsychotic mania.* *J Affect Disord.* 1997; 46:69-72.
- 22.- Gama CS1, Kunz M, Magalhães PV, Kapczinski F. *Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature.* *Rev Bras Psiquiatr.* 2013 Mar; 35(1):70-4.
- 23.- Vieta E, Reinares M, Rosa AR. *Staging bipolar disorder.* *Neurotox Res.* 2011 Feb;19(2):279-85.
- 24.- Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. *Twelve-month outcome after first hospitalization for affective psychosis.* *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55:49-55.
- 25.- Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. *Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization.* *J Psychiatric Res.* 2000; 34:193-200.
- 26.- Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, Faedda GL, Mayer PV, Goodwin DC, Kolbrener ML, Madigan AM. *The McLean First Episode Psychosis Project: Six-month Recovery and Recurrence Outcome.* *Schizophr Bull.* 1992; 18 (2):273-282.
- 27.- Angst J, Baastrup PC, Grof P, Hippus H, Pödingner W, Weis P. *The course of monopolar depression and bipolar psychoses.* *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1973; 76:489-500.
- 28.- Winokur G, Coryell W, Séller M, Endicott J, Akiskal H. *A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder.* 1993; 50:457-465.
- 29.- Coryell W, Winokur G. *Course and outcome.* In: Paykel ES, Editor. *Handbook of Affective Disorders*, 2nd ed. London: Churchill Livingstone. 1992; p. 89-108.
- 30.- Calabrese J, Fatemi H, Kujawa M. *Predictors of Response to Mood Stabilizers.* *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 16 (Suppl 1):S24S-31S.
- 31.- Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PS. *Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review.* *Bipolar Disord.* 2003; 5:231-242.
- 32.- Berk M1, Hallam K, Malhi GS, Henry L, Hasty M, Macneil C, et al. *Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder.* *J Ment Health.* 2010 Apr; 19(2):113-26.
- 33.- Findling RL, Kowatch RA, Post RM. *Causes and mechanisms of bipolar illness: a focus on childhood onset.* En: Martin Dunitz Editors. *Pediatric Bipolar Disorder, a handbook for clinicians.* 2003; p. 51-86.
- 34.- Ehlers C, Frank E. *Social zeitgebers and biological rhythms.* *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45:948-952.
- 35.- Hunt N, Bruce-Jones W, Silverstone T. *Life events and relapse in bipolar affective disorder.* *J Affect Disord.* 1992; 25:13-20.

- 36.- Johnson S, Roberts J. *Life events and bipolar disorder: Implications from biological Theories*, Psychol Bull. 1995; 117:434-449.
- 37.- Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):804-17.
- 38.- 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*. 2001; 41 Suppl 178: S177-184.
- 39.- Coryell W, Endicott J, Maser JD. *The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: The importance of episode recency*. *J Affect Disord*. 1995; 33:201-206.
- 40.- Gitlin MJ, Swendsen J, S  ller TL, y cols. *Relapse and impairment in bipolar disorder*. *Am J Psychiatry*. 1995; 152:1635-1640.
- 41.- Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C. Treatment of manic phases of bipolar disorder: Critical synthesis of international guidelines. *Encephale*. 2014 Feb; 7.
- 42.- Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW 2nd, Tyrrell G, Arndt S. *Positive and negative symptoms in schizophrenia: A critical reappraisal*. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 615-621.
- 43.- McGorry PD, Bell RC, Dudgeon PL, Jackson HJ. *The dimensional structure of first episode psychosis: an explanatory factor analysis*. *Psychol Med*: 1998; 28: 935-947.
- 44.- Frank E, Prien R, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. *Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder, remission, recovery, relapse and recurrence*. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48: 851-855.
- 45.- Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. *The definition and operational criteria for treatment outcome of depressive disorder: a review of the current research literature*. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48:796-800.
- 46.- Tohen M, Strakowsky SM, Zarate CM, Hennen J, Stoll AL, Suppes T, et al. *The McLean-Harvard first-episode project. Six-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis*. *Biol Psychiatry*. 2000b; 48:467-476.
- 47.- Apiquian R, Paez F, Loyzaga C. *Estudio mexicano del primer episodio psicótico: resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas*. *Salud Mental*. 1997; 20:1-7.
- 48.- Apiquian R, Ulloa RE, Páez F, Nicolini H. *The mexican first-episode psychotic study: clinical characteristics and premorbid adjustment*. *Schizophr Res*. 2002; 53:161-163.
- 49.- Fresan A, Apiquian R, Ulloa RE, Loyzaga C, Nicolini H, Gómez L . *Funcionamiento premórbido por género y su relación con la duración de la psicosis no tratada en el primer episodio psicótico*. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003; 31(2):53-58.
- 50.- Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. *The longitudinal course of recurrent affective illness: Life chart data from research patients at the NIMH*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1985; 317:1-34.

- 51.- Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. *Conditioning, sensitization, and kindling: Implications for the course of affective illness*. In: Post RM, Ballenger JC, Editors; *Neurobiology of Mood Disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1984; p. 432–466.
- 52.- Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. *Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness*. *Br J Psychiatry*. 1986; 149:191-201.
- 53.- Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. *Am J Psychiatry*; 149:999-1010, 1992.
- 54.- Tohen M, Zarate CA, Zarate SB. *The McLean/Harvard First-episode Mania Project: Pharmacologic Treatment and Outcome*. *Psychiatric Annals*, 1996; 26 Suppl(7): S444-S448.
- 55.- Tohen M, Zarate CA, Hennen J, Kaur HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. *The Mc-Lean Harvard First episode mania study: prediction of recovery and first recurrence*, *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 2099-2107.
- 56.- Woo YS¹, Bahk WM, Jung YE, Jeong JH, Lee HB, Won SH, et al. One-year rehospitalization rates of patients with first-episode bipolar mania receiving lithium or valproate and adjunctive atypical antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Feb; 10.
- 57.- Becerra-Palars C. *Estudio Descriptivo de las características clínicas y demográficas de pacientes que presentan un primer episodio de manía*. [Tesis Especialización en Psiquiatría]. México DF: Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, UNAM; 2004.
- 58.- McQueen LT, Young JC, Cookeb RC, Joffe RT. Levels of functioning and well-being in recovered psychotic versus nonpsychotic mania. *J Affec Disord*. 1997; 46: 69–72.
- 59.- Hair JF, Rolph EA. Cap 3. In: Prentice Hall College Div. Editors. *Multivariate Data Analysis With Readings*, 4th Edition, Cincinnati OH. 1995; p. 78-177.
- 60.- Tabachnick BG, Fidell LS. Cap. 5. In: Harper & Row publishers. *Using multivariate Statistics*.. 2nd Ed. New York. 1989; p.123-189.
- 61.- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978 Nov; 133:429-35.
- 62.- Young R, Nysewander R, Schreiber M. *Mania ratings at discharge from hospital: a follow up*. *The Journal of Nervous & Mental Disorders*. 1982; 170(10):638-639.
- 63.- Lara-Muñoz MC. *Evaluación Clínica en Psiquiatría*. En: Programa de Actualización Continua en Psiquiatría-4. Asociación Psiquiátrica Mexicana A.C. México DF. 2003; p. 159-177.
- 64.- Bagby R, Ryder A, Schuller D, Marshal M. *The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold Standar become a lead weight?*. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(12): 2163-2177.
- 65.- Young R, Nysewander R, Schreiber M. *A rating scale for Mania; Reliability, Validity and Sensitivity*. *Br J Psychiatry*. 1978; 133: 429-435.
- 66.- Young R, Nysewander R, Schreiber M. *Mania scales scores, signs and symptoms in forty inpatients*, *J Clin Psychiatry*. 1983; 44: 98-100.
- 67.- Kongsakon R, Bhatanaprabhabhan D. *Validity and reliability of the young mania rating scale: thai version*. [abstract]. *J Med Assoc Thai*. 2005; 88(11):1598-1604.

- 68.- Vilela J, Crippa J, Del-Ben C, Loureiro S. *Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale*. [abstract]. Braz J Med Biol Res. 2005 Sep; 38(9): 1429-1439.
- 69.- Favre S, Aubry J, Gex-Fabry M, Ragama-Pardos E, McQuillan A, Bertschy G. *Translation and validation of a french version of the Young Mania Rating Scale*. [abstract]. Encephale. 2003; 29(6): 499-505.
- 70.- Karadag F, Oral T, Yalocin FA, Erten E. *Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania rating scale*. [abstract]. Turk Psikiyatri Derg. 2002; 13(2): 107-114.
- 71.- Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. *Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young mania rating scale*, Med Clin. 2002; 119(10): 366-371.
- 72.- Gracious B, Youngstrom E, Findling R, Calabrese JR *Discriminative validity of a parent version of the Young Mania Rating Scale*, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002 Nov; 41(11): 1350-1359.
- 73.- Youngstrom E, Danielson C, Findling R, Gracious BL, Calabrese JR. *Factor structure of the young Mania rating Scale for use with youths ages 5 to 17 years*. J Clin Child Adolesc Psychol. 2002 Dec; 31(4): 567-572.
- 74.- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987; 13(2): 261-76.
- 75.- Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. *Outcome in mania. A 4 year prospective follow up of 75 patients utilizing survival analysis*. Arch Gen Psychiatry. 1990a; 47: 1106-1111.
- 76.- Conus P, Cotton S, Abdel-Baki A, Lambert M, Berk M, McGorry PD. *Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychotic mania: barriers to recovery in a catchment area sample*. Bipolar Disord 2006; 8: 221–231.
- 77.- Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. *Two year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features*. Am J Psychiatry. 2000a; 157: 220-228.
- 78.- Kauer-Sant'Anna M, Bonda DJ, Lamb RW, Yatham LN. *Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project*. Comprehensive Psych. 2009; 50: 1–8.