



Revisión

Nosología, epidemiología y etiopatogenia del trastorno bipolar: Últimas aproximaciones



Ana C. García-Blanco^{a,b,*}, Pilar Sierra^{a,b} y Lorenzo Livianos^{a,b}

^a Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica, Hospital Universitario y Politécnico, Valencia, España

^b Universidad de Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de mayo de 2014

Aceptado el 16 de julio de 2014

Palabras clave:

Trastorno bipolar

Epidemiología

Causalidad

Manual Diagnóstico y Estadístico de los

Trastornos Mentales

R E S U M E N

El trastorno bipolar es una enfermedad mental altamente prevalente, crónica y deteriorante, que requiere atención médica, psicológica y social para toda la vida. El darse cuenta de que el trastorno bipolar es más común de lo que se pensaba en un inicio, la discapacidad asociada al mismo y la heterogeneidad en su presentación clínica, ha motivado un incremento exponencial sobre su investigación. Los recientes avances en el campo de la nosología, la epidemiología y la etiopatogenia han comenzado a desentrañar parte de la complejidad de este trastorno y han influido en los cambios sustanciales en la forma en que se está empezando a diagnosticar el trastorno y han influido en los cambios bipolares según la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5).

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

Nosology, epidemiology and pathogenesis of bipolar disorder: Recent approaches

A B S T R A C T

Bipolar disorder is a highly prevalent, chronic and deteriorating mental illness that requires medical, psychological and social care for life. Realizing that bipolar disorder is more common than initially thought, the associated disability and the heterogeneity in their clinical presentation, has strengthened the research on this topic. Recent advances in the field of nosology, epidemiology and pathogenesis have begun to unravel some of the complexity of this disorder and have had a marked influence on the changes in the way they are beginning to diagnose a broad spectrum of bipolar disorders according to the latest version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5).

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

Keywords:

Bipolar disorder

Epidemiology

Causality

Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders

Introducción

Los trastornos bipolares (TB) son un grupo de afectaciones clínicas que se caracterizan por la pérdida de control de las emociones y por el sufrimiento subjetivo. A pesar de que los episodios de manía son los que otorgan de entidad diagnóstica al TB, las personas que lo padecen suelen experimentar también episodios depresivos, con periodos de profunda alteración del estado de ánimo

intercalados con periodos de recuperación más o menos completa. Estos cambios anímicos originan casi siempre un deterioro del funcionamiento interpersonal, social y laboral, por lo que el TB es considerado un trastorno psiquiátrico crónico, grave, y altamente incapacitante¹.

Nosología

Lejos de ser una entidad diagnóstica discreta, hay un creciente reconocimiento de un espectro de TB que va desde la perturbación anímica grave a las variaciones del estado de ánimo leves que están mucho más cerca de las fluctuaciones del estado del ánimo

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: ana.garcia-blanco@uv.es (A.C. García-Blanco).

Tabla 1
Diferencias diagnósticas entre el DSM-IV-TR y el DSM 5

	Manía	Hipomanía	Depresión
DSM-IV-TR	Indispensable estado de ánimo expansivo o irritable Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto Especificadores: • Leve, moderado, grave dependiendo de la discapacidad asociada • Crónico, con síntomas catatónicos, con síntomas melancólicos, con síntomas atípicos, con características psicóticas, de inicio posparto, con patrón estacional, con ciclos rápidos	No se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia	Los síntomas no se explican por un duelo, persisten más de 2 meses o causan incapacidad funcional o son graves
DSM-5	Indispensable estado de ánimo expansivo e irritable junto con aumento de la actividad o energía Los episodios pueden caracterizarse en función de la presencia o no de características mixtas Especificadores: • Leve, moderado, grave dependiendo del número de síntomas • Con ansiedad, con características mixtas, con ciclos rápidos, con características melancólicas, con características atípicas, con características psicóticas, con catatonia, con inicio en el periparto, con patrón estacional	Puede aparecer durante el tratamiento con antidepresivos pero persiste más allá de sus efectos	Se considera la presencia del episodio superpuesto a la repuesta normal a una pérdida

no patológicas². Para los clínicos e investigadores este es uno de los principales problemas que deben ser resueltos a la hora de vislumbrar si estamos hablando con diagnóstico de TB o no. En este sentido, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), junto con otros sistemas de clasificación, intentaron basar los diagnósticos psiquiátricos en criterios operativos. En términos nosológicos, el DSM-IV-TR³ hace una distinción entre el TB tipo I, donde el paciente sufre episodios maníacos en toda regla, y el TB tipo II, donde el paciente experimenta síntomas propios de la manía que no satisfacen completamente los criterios de un episodio maníaco (esto es, hipomanía). Otro TB descrito por el DSM-IVTR es la ciclotimia, el cual implica episodios recurrentes de hipomanía y depresión subclínica. Sin embargo, los clínicos abogan por que habría una mayor variación fenotípica en la presentación del TB, lo cual está resultando cada vez más problemático para la investigación. Precisamente por este motivo, se ha llegado a mencionar que una debilidad del DSM-IVTR ha sido que solo era capaz de diagnosticar formalmente a la mitad de los pacientes tratados⁴. En su lugar, para justificar que un grupo de pacientes considerables recibía tratamiento psicofarmacológico, el clínico no tenía más remedio que diagnosticarlos como trastorno no especificado⁵. En este sentido, el DSM 5⁶ incluye síndromes subclínicos con la intención de permitir una visión más dimensional que estimule la investigación de la heterogeneidad del trastorno (tabla 1).

Manía e hipomanía

Son los síntomas maníacos los que diferencian claramente el TB de otras enfermedades psiquiátricas, y este grupo de síntomas son los que determinan la condición bipolar. Aunque en la mayoría de los casos las personas que son diagnosticadas con TB experimentan tanto episodios de manía como de depresión durante el curso de su enfermedad, el 12-16% de los individuos no experimenta los 2 polos de la enfermedad, es decir, no sufren episodios depresivos⁷. De hecho, un estudio prospectivo ha llegado a confirmar que la manía unipolar puede existir durante 15-20 años

sin que se experimenten episodios depresivos⁸. Sin embargo, el DSM 5 no reconoce ni a la manía pura ni a la hipomanía como entidades diagnósticas propias de la manía que existe evidencia reciente que defiende que la manía es genéticamente independiente⁹.

No obstante, aunque la manía es mucho menos común que la depresión en los pacientes con TB –los síntomas de manía suelen estar durante aproximadamente el 10% del tiempo frente al 40% del tiempo de los síntomas depresivos^{10,11}–, los comportamientos extremos asociados a ella pueden ser devastadores. Los pacientes pueden presentar disminución de la necesidad de dormir, verborrea, aceleración del pensamiento, incremento de la actividad (sexual, agresiva o motora) y su capacidad de juicio se suele ver comprometida. Además, es criterio indispensable que los pacientes en fase maníaca aguda exhiben un humor expansivo, que puede ser predominantemente eufórico o irritable. El DSM 5 añade que la presencia de un estado de ánimo eufórico o irritable ha de estar asociado con la presencia de una mayor actividad y/o actividad. Esta restricción, en contraposición con su intención inicial, lamentablemente podrá repercutir en que TB tipo I y tipo II estén infradiagnosticados en comparación con los criterios del DSM-IV-TR.

Depresión

A pesar de que el polo maníaco es el que define el TB, durante el curso de la enfermedad los pacientes suelen cambiar de polaridad 3 veces al año¹⁰. Además, los pacientes con TB pasan la mitad del tiempo con síntomas afectivos, de los cuales, los síntomas depresivos son 3 veces más frecuentes que los maníacos^{10,12}, por lo que la sintomatología depresiva tiene un peso nada despreciable en el TB, sobre todo teniendo en cuenta que parece ser el principal más, algunos pacientes con TB pueden llegar a experimentar estados mixtos con síntomas de manía y síntomas depresivos, y algunos parecen tener episodios breves, de minutos a horas, de depresión durante los episodios de manía. La presencia de sintomatología

mixta tuvo cabida en el DSM-IV-TR considerándola dentro de los episodios mixtos; sin embargo, el DSM 5 la elimina de los episodios afectivos y permite, en cambio, aplicar el especificador de características mixtas al episodio maníaco, hipomaníaco o depresivo actual.

Los criterios diagnósticos para los episodios depresivos mayores en el TB son similares a los experimentados en la depresión mayor unipolar (humor deprimido o pérdida de intereses, hiporexia, insomnio o hipersomnia, agitación o entecimiento psicomotor, anergia, sentimientos de inutilidad o culpa, problemas para concentrarse, o pensamientos de muerte). Sin embargo, la evidencia sugiere que los «síntomas atípicos» como la hipersomnia y la hiperfagia, la inhibición psicomotora, las características psicóticas y/o culpabilidad patológica y la labilidad afectiva, así como episodios más cortos, son más comunes en la depresión bipolar¹⁴. Además, las tasas de suicidio consumado, los intentos de suicidio y la ideación suicida son más prevalentes en el TB y suelen darse predominantemente durante el episodio depresivo¹³. El DSM 5 no tiene en cuenta esta diferenciación a la hora de reformular sus criterios diagnósticos, aunque sí especifica la gravedad de los episodios depresivos en función de su duración y número de síntomas que presentan. Por ejemplo, la depresión breve, recurrente e incluso con episodios de corta duración (de 4 a 13 días), así como episodios de 2 semanas de duración con la presencia de tan solo 2 síntomas depresivos, ahora tienen su lugar.

Epidemiología

Prevalencia

Ha sido precisamente la alta prevalencia de los trastornos del estado de ánimo en la población general, que hoy por hoy se consideraba infraestimada por los sistemas de clasificación, lo que ha motivado al DSM 5 a adoptar una perspectiva dimensional. Un estudio epidemiológico reciente a nivel mundial basado en la Iniciativa de Encuesta sobre la Salud Mental propuesta por la Organización Mundial de la Salud¹⁵, reveló tasas de prevalencia a lo largo de la vida del espectro bipolar de aproximadamente un 2,4%, concretamente del 0,6% para el TB tipo I, del 0,4% para el TB tipo II y del 1,4% para otras formas subclínicas del TB, mientras que las tasas de prevalencia anual era del 1,5% para el espectro bipolar, particularmente, del 0,4% para el TB tipo I, del 0,3% para el TB tipo II y del 0,8% para el resto del espectro. No obstante, como hemos mencionado, estas estimaciones dependen de los cambios en los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo y de la zona geográfica de donde es extraída la muestra. Una revisión de estudios epidemiológicos realizados en países de la Unión Europea basados en criterios DSM-III-R, DSM-IV o CIE-10¹⁶ reveló que la tasa de prevalencia anual del TB tipo I o/y tipo II ascendía al 1,1% mientras que la incidencia acumulativa a lo largo de la vida fue ligeramente más alta (el 1,5-2%) y del 6% cuando se consideró todo el espectro bipolar y no solo las formas clínicas.

Género

El TB tipo I se produce aproximadamente igual en ambos sexos, aunque la forma de presentación suele ser diferente entre hombres y mujeres; hay algunos estudios que apuntan a que los hombres suelen presentar más frecuentemente manía unipolar, una edad de inicio más temprana y una mayor duración de los episodios maníacos, mientras que las mujeres tienden a experimentar más episodios mixtos y más episodios depresivos¹⁷. Sin embargo, sí que parece haber diferencias de género en el TB tipo II, siendo 2 veces más frecuente en mujeres que en hombres¹⁸. En este sentido, las

diferencias de género son una prueba más de la heterogeneidad de la presentación del TB.

Edad de inicio

El TB puede afectar tanto a personas muy jóvenes como a muy mayores, aunque la edad de inicio más frecuente suele ser la adolescencia tardía o la adultez temprana. La mitad de los pacientes suelen tener el primer episodio antes de los 25 años y existe una relación directamente proporcional entre la edad media de inicio y la gravedad del subtipo de TB –18,4 años para el TB tipo I, 20 años para el TB tipo II y 21,9 años para las formas subclínicas del espectro bipolar¹⁵. Los adolescentes reúnen con más frecuencia que los adultos los criterios del DSM-IV-TR para la manía y la hipomanía, sin embargo, los problemas a la hora de identificar a estas edades los cambios de humor patológicos hace que en su adultez sean falsos negativos en TB y en su lugar sean diagnosticados de trastorno depresivo mayor o de depresión de fase de inicio¹⁹. Por tanto, no es de extrañar que suele haber un desfase de 8 años desde la aparición del primer episodio afectivo del paciente hasta que es diagnosticado de TB y tratado con la medicación adecuada²⁰. En este sentido, se estima fundamental realizar una exploración rigurosa de posibles episodios de hipomanía en el pasado en pacientes que presentan un episodio depresivo en el momento actual.

Curso

En los estudios sobre el curso del TB se llega a la conclusión de que este trastorno tiende a presentar una evolución crónica y recurrente. Un estudio longitudinal prospectivo durante 25 años²¹ llegó a la conclusión de que existe una gran variabilidad de un individuo a otro en el número de episodios experimentados, pero el promedio es de 6. Según este estudio, la duración promedio de los episodios es de 13 semanas aunque la probabilidad de recuperarse es menor para aquellos pacientes que han sufrido más episodios y para los episodios depresivos frente a los maníacos, siendo mayores las dificultades de recuperación para aquellos pacientes que han sufrido ciclos rápidos (más de 4 episodios en un año), los cuales tienen una prevalencia del 20%²². Además, en los pacientes que presentan un patrón recurrente de episodios el periodo de eutimia suele acortarse, lo que sugiere una mayor frecuencia de episodios²³.

Pronóstico

La gravedad de los síntomas maníacos y depresivos así como de las tentativas suicidas es mayor que en cualquier otro trastorno afectivo y el deterioro se relaciona más con los episodios depresivos que con los episodios de manía¹⁵. Un tercio de los pacientes con TB tipo I presenta síntomas crónicos e indicios de un deterioro social significativo²⁴, hasta el punto que el 30% del tiempo no son capaces de llevar a cabo las funciones exigidas en su puesto de trabajo²⁵. Además, si el trastorno está mal controlado, lo cual no es infrecuente ya que tan solo el 40% de los pacientes consigue un control significativo de sus síntomas mediante el tratamiento farmacológico²⁶, el paciente suele tener profundas consecuencias interpersonales, tales como la pérdida de empleo, los conflictos familiares y la separación matrimonial²⁷. Otros factores que han sido asociados al mal pronóstico en el TB tipo I han sido el pobre funcionamiento social previo, tener un diagnóstico comórbido de abuso y la polaridad depresiva o mixta en contraposición con la manía unipolar¹⁰. Por tanto, es importante identificar las características de los pacientes de mal pronóstico que son aquellos que tienden a haber tenido una edad más temprana de inicio, ciclos

rápidos, una mayor gravedad de la enfermedad y otros trastornos comórbidos²⁸.

Comorbilidad

La presencia comórbida de otros trastornos mentales y de otras enfermedades médicas es la norma y no la excepción en el espectro bipolar¹⁶. Tres cuartas partes de los pacientes cumplen criterios al menos para algún otro trastorno¹⁵. Una revisión reciente²⁹ concluyó que los trastornos que se han asociado más frecuentemente con el TB han sido los trastornos por abuso de sustancias junto a los trastornos de ansiedad; otros trastornos comórbidos han sido el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los trastornos de la conducta alimentaria y los trastornos de la personalidad. Atender esta comorbilidad se hace imprescindible si tenemos en cuenta que la presencia de otro trastorno de ansiedad se ha asociado con un mayor deterioro psicosocial, una mayor gravedad de la enfermedad, incluso con la historia de suicidio³⁰. Para dar cuenta de la importancia de la ansiedad asociada, el DSM 5 introduce la posibilidad de especificar si presenta ansiedad o no ya que estima que es necesario para poder planificar el tratamiento y controlar la respuesta terapéutica.

Etiopatogenia

Tradicionalmente la investigación sobre la etiología del TB se ha centrado en la identificación de las posibles bases biológicas de la enfermedad, incluyendo los componentes genéticos, alteraciones neurohormonales y anomalías anatómicas del cerebro. Recientemente se ha ido produciendo un desplazamiento progresivo desde las alteraciones de cada uno de los sistemas de neurotransmisores por separado (noradrenalina, dopamina y serotonina) hacia el estudio de sistemas neuroconductuales más complejos. En este sentido, los estudios biológicos para mejorar nuestra comprensión de la causas del TB son imprescindibles para dar cuenta de la elevada variación fenotípica dentro del trastorno y de la superposición con otros trastornos psiquiátricos. Por tanto, no es de extrañar que hasta la fecha no exista ninguna explicación general sobre las causas del TB que junto con la heterogeneidad en su presentación clínica sugiere diferentes mecanismos subyacentes.

Alteraciones genéticas

Más del 50% de los pacientes con TB tienen un familiar de primer grado con un trastorno del estado de ánimo²⁸, y los descendientes de pacientes con TB tienen un riesgo 5-10 veces mayor de desarrollar la enfermedad con la población general³¹, siendo un trastorno que puede llegar a repetirse a lo largo de varias generaciones. Un estudio gemelar ha llegado a afirmar que el 85% de la varianza del TB puede ser explicada por factores genéticos³².

No obstante, no existe un patrón hereditario simple. Los análisis estadísticos apoyan una herencia poligénica, es decir, muchos alelos de riesgo con un efecto pequeño, incluyendo variantes en los genes CACNA1C, ODZ4 y NCAN que también han sido halladas en la esquizofrenia³³. Sin embargo, a cabo, los metaanálisis hablan más de diferencias que de similitudes, hasta el punto de que existen muy pocos resultados que se hayan replicado³⁴. Por tanto, podemos afirmar que, como tales, todavía no se han identificado marcadores genéticos fiables.

Anomalías neurohormonales

Recientemente se ha prestado mucha atención al papel del sistema endocrino en los trastornos del estado de ánimo, concretamente al eje hipotalámico-pituitario-adrenal, implicado en

la respuesta al estrés. En respuesta a la tensión, las neuronas hipotalámicas secretan la hormona liberadora de corticotropina para dirigirse a la glándula pituitaria anterior y estimular la producción de la hormona adrenocorticotrópica, que a su vez estimula las glándulas suprarrenales para producir cortisol. El cortisol proporciona una retroalimentación negativa al hipotálamo que desactiva la respuesta al estrés y disminuye a su vez los niveles de cortisol. Curiosamente, se ha observado una disfunción del eje hipotalámico-pituitario-adrenal en todas las etapas de la enfermedad bipolar, incluyendo los periodos asintomáticos³⁵. Esta desregulación podría subyacer tanto a la vulnerabilidad a episodios futuros como al mantenimiento del curso crónico del trastorno, incluso a la ansiedad asociada.

Anomalías anatómicas del cerebro

Las técnicas de neuroimagen estructural y funcional del cerebro se han utilizado para identificar los sustratos neurobiológicos subyacentes a los trastornos afectivos. En comparación con el trastorno depresivo mayor o la esquizofrenia, ha habido relativamente pocos estudios que hayan investigado las diferencias estructurales del cerebro en pacientes con TB y los hallazgos han sido contradictorios. Una importante revisión de estudios neuroanatómicos del TB encontró una dilatación de los ventrículos y anomalías en los lóbulos frontales y temporales en al menos una subpoblación de pacientes³⁶. Sin embargo, un reciente metaanálisis concluyó que los pacientes con TB no presentan tanto diferencias estructurales concretas como un menor volumen general de la sustancia gris y, lo que es más importante, anomalías funcionales en la actividad neuronal de la circunvolución frontal superior izquierda, la circunvolución frontal medial y la ínsula izquierda³⁷.

Aunque el objeto de la investigación del patrón neuroanatómico en el TB sea comprender la contribución del desarrollo neurológico o genético en la enfermedad, actualmente aún se desconoce si las anomalías son la causa o la consecuencia del trastorno. Mientras que los episodios afectivos recidivantes en el TB tipo I parecen tener efectos neurodegenerativos perjudiciales, las intervenciones psicoterapéuticas exitosas parecen normalizar la actividad anormal de los circuitos neuronales³⁸.

Influencias psicosociales

Aunque la mayoría de los estudios actuales se ha centrado en los factores biológicos, estos factores no pueden explicar por completo el desarrollo, la expresión y la polaridad de los síntomas. Por este motivo, en las últimas 2 décadas ha habido un interés creciente por el papel de los factores psicosociales en el inicio y presentación de la enfermedad bipolar. Una revisión reciente³⁹ ha señalado que las personas con trastornos del espectro bipolar experimentan un incremento de los acontecimientos vitales previo al inicio de la enfermedad o a la recurrencia de los episodios afectivos. Mientras que los acontecimientos vitales negativos como fracasos o pérdidas pueden precipitar los episodios depresivos⁴⁰, los episodios maníacos pueden estar precedidos tanto por acontecimientos negativos y/o amenazantes, tales como insultos u hostilidad familiar⁴¹, como por acontecimientos positivos, tales como la consecución de un logro⁴⁰. No obstante, hemos de tener en cuenta que el TB afecta y es afectado por el ambiente en el cual los pacientes recaen y se recuperan. La propia enfermedad es estresante en sí misma y puede conducir a una mayor desestabilización, aumentando la probabilidad de sufrir este tipo de eventos; de esta manera, la enfermedad crearía un ciclo de autoperpetuación al actuar como factor de mantenimiento⁴².

Como factores predisponentes del TB se han identificado el pobre apoyo social, el maltrato en la infancia, la baja autoestima y las distorsiones cognitivas⁴³⁻⁴⁵. En un estudio realizado en

Reino Unido se concluyó que la alta prevalencia del TB en grupos étnicos minoritarios podría estar relacionada con factores de estrés psicosocial como el aislamiento social y la falta de apoyo social que a menudo experimentan estos grupos⁴⁵. La negligencia o el abuso prolongado durante la infancia se han asociado con una disregulación crónica en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal que puede predisponer al desarrollo de un TB⁴⁴. Estas experiencias traumáticas parecen dar lugar a manifestaciones psicopatológicas más complejas⁴⁶. No obstante, la repercusión de los acontecimientos vitales estresantes en la salud mental de las personas con TB parece estar mediada por otros factores psicológicos como la autoestima y la interpretación que hacen de esas situaciones⁴³.

Conclusión

Las últimas clasificaciones diagnósticas han hecho un esfuerzo considerable a la hora de recoger la gran variación fenotípica del TB y su prevalencia real. Sin embargo, la presencia de criterios más restrictivos para la manía podría derivar en la presencia de falsos negativos, mientras que la consideración de formas leves del trastorno o la reacción hipomaniaca a los antidepresivos podría aumentar los falsos positivos. Además de la comprobación de la fiabilidad y la validez de los actuales criterios diagnósticos, futuras investigaciones deberían ir dirigidas a determinar: i) la posibilidad de diagnóstico trastorno maníaco de manera independiente al TB; ii) la caracterización de los episodios maníacos o hipomaniacos en la adolescencia; y iii) la diferenciación de las distintas variables etiopatológicas en función de las varias presentaciones del TB.

Declaración de los autores

Los autores declaramos que el contenido del artículo es original y que no ha sido enviado a ninguna otra publicación para su valoración.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Belmaker R. Bipolar disorder. *N Engl J Med.* 2004;351:476-86.
2. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am.* 1999;22:517-34.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®. American Psychiatric Pub; 2000.
4. Angst J, Gamma A, Clarke D, Ajdacic-Gross V, Rössler W, Regier D. Subjective distress predicts treatment seeking for depression, bipolar, anxiety, panic, neuroasthenia and insomnia severity spectra. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:488-98.
5. Angst J. Bipolar disorders in DSM-5: Strengths, problems and perspectives. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1:1-3.
6. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5: bookpointUS; 2013.
7. Shulman KI, Tohen M. Unipolar mania reconsidered: Evidence from an elderly cohort. *Br J Psychiatry.* 1994;164:547-9.
8. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Coryell WH, Mueller TI, Posternak MA, et al. Unipolar mania over the course of a 20-year follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2003;160:2049-51.
9. Merikangas K, Cui L, Heaton L, Nakamura E, Roca C, Ding J, et al. Independence of familial transmission of mania and depression: Results of the NIMH family study of affective spectrum disorders. *Mol Psychiatry.* 2013.
10. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:530.
11. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Franley MA, Suppes TM, Keck PE, et al. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disord.* 2003;5:310-9.
12. Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;189:118-23.
13. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: Phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord.* 2004;6:530-9.
14. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld R. Diagnostic guidelines for bipolar depression: A probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008;10(1p2):144-52.
15. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:241.
16. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:425-34.
17. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan W, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis II disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2005.
18. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord.* 2005;7:465-70.
19. Moffitt T, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne B, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med.* 2010;40:899.
20. Mantere O, Suominen K, Leppämäki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsä E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: Baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord.* 2004;6:395-405.
21. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: Duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:339.
22. Mackin P, Young AH. Rapid cycling bipolar disorder: Historical overview and focus on emerging treatments. *Bipolar Disord.* 2004;6:523-9.
23. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109:339-44.
24. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:e12.
25. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2008;108:49-58.
26. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2004;161:217-22.
27. Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med.* 2004;34:777-85.
28. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158:420-6.
29. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2005;67:1-8.
30. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fosse M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: Data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry.* 2004;161:2222-9.
31. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2001;178:s128-33.
32. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:497.
33. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381:1654-62. PMID: 23663951. Publicación electrónica: 15 May 2013.
34. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, et al. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012;159:508-18.
35. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004;184:496-502.
36. Bearder CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord.* 2001;3:106-50.
37. Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, Borgwardt S. Mapping vulnerability to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci.* 2012;37:170.
38. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive-behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:34.
39. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Bender RE, Wagner CA. Longitudinal predictors of genetic association studies: A Behavioral Approach System (BAS) perspective. *Clin Psychol (New York).* 2009;16:206-26.
40. Alloy LB, Abramson LY, Walshaw PD, Cogswell A, Grandin LD, Hughes ME, et al. Behavioral Approach System and Behavioral Inhibition System sensitivities and bipolar spectrum disorders: Prospective prediction of bipolar mood episodes. *Bipolar Disord.* 2008;10:310-22.

41. Johnson SL, Cueller AK, Ruggero C, Winett-Perlman C, Goodnick P, White R, et al. Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *J Abnorm Psychol.* 2008;117:268.
42. Bender RE, Alloy LB, Sylvia LG, Urošević S, Abramson LY. Generation of life events in bipolar spectrum disorders: A re-examination and extension of the stress generation theory. *J Clin Psychol.* 2010;66:907–26.
43. Alloy LB, Abramson LY, Smith JM, Gibb BE, Neeren AM. Role of parenting and maltreatment histories in unipolar and bipolar mood disorders: Mediation by cognitive vulnerability to depression. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2006;9:23–64.
44. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 2001;49:1023–39.
45. Lloyd T, Kennedy N, Fearon P, Kirkbride J, Mallett R, Leff J, et al. Incidence of bipolar affective disorder in three UK cities Results from the ÆSOP study. *Br J Psychiatry.* 2005;186:126–31.
46. Garo JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2005;186:121–5.