



# Uso de Antidepresivos y Suicidio en el Trastorno Bipolar

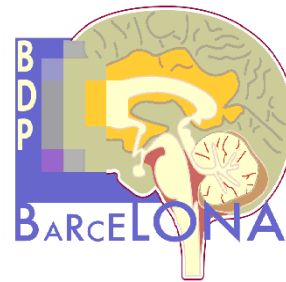
Juan Pablo Undurraga Fourcade



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



Tesis para grado de Doctor (Ph.D.)

## USO DE ANTIDEPRESIVOS Y SUICIDIO EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Juan Pablo Undurraga Fourcade

**Filiación:** Unitat de Trastorns Bipolars, Servei de Psiquiatria y Psicologia, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona. CIBERSAM.

**Director de Tesis:** Prof. Eduard Vieta Pascual

**Línea de investigación:** Neurociències clíniques i experimentals. Bases biològiques del trastorn psíquic i psiquiatria nuclear. IDIBAPS

Barcelona 2013



Esta tesis ha sido desarrollada en el Programa del Trastornos Bipolares del Hospital Clínic de Barcelona, que forma parte del *Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer* (IDIBAPS), de la Universidad de Barcelona (UB) y del Centro para la Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

El presente trabajo de investigación ha sido realizado gracias a la *Ajut a la Investigació Josep Font* (premio de fin de residencia) otorgado por el Hospital Clínic de Barcelona; el respaldo del Instituto de Salud Carlos III a través del CIBERSAM y el *International Consortium for Bipolar and Psychotic Disorders Research* en McLean Hospital, EEUU.



***A Antonia***



*“No man is an island,  
entire of itself;  
every man is a piece of the continent,  
a part of the main.  
If a clod be washed away by the sea,  
Europe is the less,  
as well as if a promontory were,  
as well as if a manor of thy friend's  
or of thine own were:  
any man's death diminishes me,  
because I am involved in mankind,  
and therefore never send to know for whom the bell tolls;  
it tolls for thee.”*

**John Donne**





## I. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad discapacitante, asociada a comorbilidad médica y psiquiátrica y a mortalidad precoz. Afecta a los pacientes desde edades tempranas y puede tener consecuencias devastadoras para el funcionamiento social y ocupacional de quien la padece, incluso después del primer episodio. Más aún, los pacientes presentan un elevado riesgo de suicidio, 20 veces más alto que en la población general, pudiendo llegar a representar entre un 15-20% de las muertes en estos pacientes

Una parte importante del impacto del trastorno bipolar se debe a la depresión bipolar y a los síntomas depresivos subsindrómicos. Se estima que los pacientes con TB presentan síntomas de polaridad depresiva, maníaca o mixtos aproximadamente la mitad del tiempo, del cual  $\frac{3}{4}$  corresponden a los primeros. A pesar de esto, la información disponible en relación al tratamiento de la depresión bipolar es limitada y poco consistente. Uno de los tratamientos más utilizados por los clínicos para su tratamiento son los antidepresivos, sin embargo, son una fuente de gran controversia. Por un lado, la evidencia a favor de su eficacia a corto y largo plazo es débil y contradictoria; por el otro, han sido asociados a una mayor desestabilización clínica en forma de virajes, episodios mixtos, ciclación rápida y mayor riesgo suicida, aunque también en forma poco consistente.

Claramente, se trata de un área que requiere mayor investigación. En este contexto, diseñamos el primer estudio para conocer las características clínicas y demográficas que llevan a los clínicos a prescribir antidepresivos durante un episodio depresivo, así como las posibles complicaciones asociadas a este tipo de tratamiento durante un episodio index, durante el cual se hizo seguimiento prospectivo a los pacientes por 12 semanas.

El suicidio destaca entre las principales complicaciones a las que han sido asociados los antidepresivos en el TB. Se trata de un fenómeno difícil de investigar dada

su baja prevalencia (en términos estadísticos, no clínicos) y por los problemas metodológicos y éticos asociados a su estudio. Se han identificado múltiples factores de riesgo, aunque éstos presentan gran variabilidad entre las distintas publicaciones. La asociación entre suicidio y antidepresivos no está del todo clara, aunque la FDA y EMA han decidido poner advertencias para su uso en menores de 24 años, actuando de manera cauta frente a la escasa evidencia disponible.

Es un tema que requiere de mayor atención, por este motivo, decidimos caracterizar los factores demográficos y clínicos asociados a la ideación y a los actos suicidas, incluyendo el uso de antidepresivos. No consideramos el *outcome* suicidio consumado, porque su prevalencia obliga a tener una muestra extremadamente grande para obtener resultados más sólidos. Asimismo, quisimos observar si existían diferencias significativas entre los pacientes bipolares subtipos I y II, los cuales están asociados a diferente curso evolutivo y características clínicas.

En relación a la búsqueda de subtipos de pacientes con características clínicas comunes, con capacidad pronóstica y aplicaciones terapéuticas, es que hace unos años se desarrolló en nuestro equipo el concepto de polaridad predominante. Este concepto, establece dos subtipos de pacientes basados en la predominancia de un tipo de polaridad sobre la de signo contrario con una razón  $\geq 2:1$  (polaridad depresiva vs hipomanía/manía o viceversa). Entre los factores clínicos descritos en estudios anteriores que diferencian a los dos grupos de polaridad predominante está el riesgo suicida. Considerando la escasez de información relativa al suicidio y la importancia de encontrar factores predictores de éste, decidimos poner a prueba el concepto de polaridad predominante, dándole especial énfasis a su relación con el suicidio. Para obtener una muestra mayor, coincidiendo con una estadía como investigador en el equipo del Profesor Baldessarini del Hospital McLean/Harvard, entramos en contacto con otros centros académicos especializados en trastornos afectivos que realizan seguimiento sistematizado de pacientes con trastorno bipolar. Logramos reunir información de casi mil pacientes provenientes de 5 centros en distintas partes del mundo. Para hacer la muestra más homogénea, tuvimos que hacer algunas concesiones conceptuales, como por ejemplo, incluir sólo pacientes con trastorno bipolar tipo I.

La discusión sobre los distintos modos de clasificación psicopatológica de los trastornos afectivos ha existido de forma continuada hace más de un siglo y es una discusión fértil

en la medida que permita comprenderlos mejor, pero también diseñar estrategias terapéuticas más eficaces y seguras para los distintos pacientes.

Existe información incipiente que sugiere que los antidepresivos son más eficaces y seguros en algunos subtipos de pacientes, lo que concuerda con la impresión clínica de muchos psiquiatras que trabajamos con pacientes con trastorno bipolar. Para encontrar algunas claves en ese sentido, estudiamos las características de los pacientes a los que se indica tratamiento antidepresivo, las características de los pacientes suicidas y distintas maneras de subdividirlos que pudieran tener implicaciones pronósticas y terapéuticas.

## II. AGRADECIMIENTOS

Quisiera comenzar por agradecer al Profesor Eduard Vieta, director de mi tesis, quien ha sido un apoyo permanente durante estos años, además de una fuente inagotable de ideas y conocimiento, en particular de la enseñanza de la lógica investigadora, la planificación de proyectos y el complicado tejido de las redes colaborativas.

Asimismo, quisiera agradecer al Profesor Ross Baldessarini, quien me acogió en el Hospital McLean y me ha apoyado desde entonces en el desarrollo de mi carrera profesional. Ha sido extremadamente generoso compartiendo su vasta experiencia académica, además de su visión sobre la psiquiatría, la investigación, las relaciones internacionales y la cultura norteamericana. A Rita Burke por su ayuda antes y durante mi estadía en McLean.

Igualmente, dar las gracias a los pacientes y familiares que han sido parte fundamental de esta tesis y de otros proyectos de investigación que se están desarrollando en la actualidad. Ellos han participado y participan voluntaria y desinteresadamente en ellos y sin su colaboración y tiempo, no sería posible seguir avanzando en el entendimiento de las enfermedades y su tratamiento.

También agradezco a Marc Valentí, Isabella Pacchiarotti y Andrea Murru, por su tiempo, consejos y apoyo tanto en el ámbito profesional como en el personal durante estos años.

Del mismo modo, a mis compañeros de equipo Alessandra Nivoli, Anabel Martínez-Arán, Antonio Benabarre, Brisa Solé, Carla Torrent, Dina Popovic, Esther Jiménez, Francesc Colom, Imma Torres, Iria Grande, José Manuel Goikolea, Jose Sánchez Moreno, Mar Bonnin, María Reinares, Mercé Comas, Nuria Cruz que se han mostrado siempre disponibles a compartir tiempo, conocimiento y compañía. También a nuestra administrativa y compañera de equipo Rosa Palaus, quién está siempre presta a dar una mano y a compartir su entusiasmo por *La Terra*.

Además, quisiera dar las gracias a Marc Udina, Diego Hidalgo, Urtzi Blancou y Rita Pons por estar siempre dispuestos a echar un cable, escuchar o compartir buenos

momentos. También a Adriane Ribeiro por su apoyo a pesar de haber cruzado el charco hace un año.

No puedo olvidar a las administrativas del Centro de Salud Mental de la Esquerra de L'Eixample y del Hospital Clínic, que han ayudado con las agendas, citas y llamadas a pacientes, ni a enfermeras, trabajadores sociales, terapeutas y auxiliares clínicos con los que trabajamos a diario.

Del mismo modo, quiero agradecer a todos aquellos que han participado de diversas maneras en mi formación clínica en el hospital, tanto mis compañeros de equipo, como otros adjuntos de psiquiatría y psicología y residentes de los que he aprendido aspectos profesionales y humanos: mi tutora durante los años de residencia Imma Baeza, J Blanch, M Balcells, E Parellada, A Pons, C García-Rizo, L Pintor, A Bastidas, C Gastó, R Penadés, J Guarch, M Gárriz, A Morer, T Plana, J Goti, L Lázaro, M Vázquez, V Soler, R Martín-Santos, O Molina, G Horga, A Batalla y muchos más que no he nombrado y con los cuales estoy profundamente agradecido. No puedo dejar de mencionar al Prof. T Rigonni y B. de Stephano, con los cuales discutimos larga y profundamente sobre mis primeros pacientes.

También a mis padres, quienes han estimulado siempre mi interés en la ciencia y en el mundo que nos rodea, así como la importancia de la perseverancia y del trabajo riguroso. Pero por sobre todo, me han ensañado la importancia de las relaciones interpersonales y los lazos afectivos significativos y han sido un apoyo constante en todos los proyectos que he emprendido.

Además, quiero agradecer a nuestra primera familia local, los Zarraonandía-Spratz, con quienes hemos compartido muchos de los mejores momentos de los últimos años y con quienes hemos compartido también aguaceros.

Para finalizar, lo más importante: agradecer a mi mujer y compañera de viaje la inmensa generosidad y amor que ha mostrado todos estos años. Su apoyo incondicional y compromiso con nuestros proyectos, así como su sacrificio personal. Y nuestras dos hijas catalanas, Marina y Violeta.



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>I. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS .....</b>	<b>ix</b>
<b>II. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>xii</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 El Trastorno Bipolar.....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Antecedentes Históricos.....	3
1.1.2. Definición y prevalencia. ....	5
1.1.3. Impacto.....	6
1.1.4 Diagnóstico. ....	7
1.1.5 Polaridad Inicial y Polaridad Predominante. ....	8
<b>1.2 La Depresión en el Trastorno Bipolar.....</b>	<b>10</b>
1.2.1 Aspectos Generales .....	10
1.2.2. Tratamiento de la Depresión Bipolar. ....	11
1.2.2.1 Antidepresivos: Eficacia.....	12
1.2.2.2 Antidepresivos: Seguridad.....	14
1.2.2.2 a. Viraje.....	15
1.2.2.2 b. Estados Mixtos.....	16
1.2.2.2 c. Ciclación Rápida .....	17
1.2.2.2 d. Suicidio .....	18
1.2.2.3 Anticonvulsivantes .....	19
1.2.1.4 Litio .....	20
1.2.1.5 Antipsicóticos .....	20
1.2.1.6 Intervención psicosocial .....	21
<b>1.3 El Suicidio en el Trastorno Bipolar. ....</b>	<b>23</b>
1.3.1 Aspectos Generales. ....	23
1.3.2. Uso de Antidepresivos y Suicidio.....	24
1.3.3. Otros Tratamientos. ....	26
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>33</b>
3.1. Estudios I y II.....	35
3.2 Estudio III .....	37



<b>4. LISTA DE PUBLICACIONES Y RESUMEN DE RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
4.1 LISTA DE PUBLICACIONES.....	41
4.2. RESUMEN DE RESULTADOS.....	42
<b>5. ESTUDIOS PUBLICADOS.....</b>	<b>49</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>79</b>
6.1 Aspectos Generales.....	81
6.2 Limitaciones y Fortalezas. ....	87
6.3 Perspectivas de Investigación en el Futuro.....	88
6.4 Conclusiones .....	92
<b>7. REFERENCIAS .....</b>	<b>93</b>
<b>8. RESUMEN (INGLÉS) .....</b>	<b>121</b>
<b>9. ANEXO .....</b>	<b>130</b>
9.1. Criterios para el especificador “con síntomas mixtos” en el trastorno bipolar, según el DSM-V (2013).....	130

## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 El Trastorno Bipolar.

### 1.1.1 Antecedentes Históricos.

Las primeras descripciones que hacen referencia a estados mórbidos de exaltación y depresión pueden ser rastreadas en la época de la Grecia Clásica pre-Hipocrática. Sin embargo, fue Hipócrates (467-337 A.C.) quien describió de manera más sistemática la manía y la melancolía (Angst y Marneros, 2001). Debe precisarse, sin embargo, que eran conceptos más amplios que en la actualidad. La manía por ejemplo, englobaba aspectos médicos, teológicos y epistemológicos (Berrios, 2004). Hipócrates y su escuela identificaban el cerebro como el órgano de las funciones mentales y sus trastornos, pero daban importancia también a aspectos biográficos, sociales y topográficos en la génesis de éstos últimos (Angst y Marneros, 2001).

Aretaeus de Capadocia (siglo II a.C.) fue quien unió ambos conceptos: “algunos pacientes, después de estar melancólicos presentan ataques de manía...” (Goodwin y Jamison, 2007), “El desarrollo de la manía corresponde a un empeoramiento de la enfermedad (melancolía) más que un cambio a otra enfermedad” (Angst y Marneros, 2001). Al igual que Hipócrates, Aretaeus de Capadocia pensaba que la manía y la melancolía correspondían a una disfunción del cerebro.

Galeno de Pérgamo (131-201 d.C.) describió la melancolía como una enfermedad crónica recurrente y desarrolló en profundidad la teoría de los humores que predominaba en medicina clásica Griega y Romana (Nutton, 2007). Ésta visión predominó en la medicina occidental hasta la edad media, cuando la enfermedad mental comenzó a ser atribuida a la magia, el pecado o la posesión diabólica (Goodwin y Jamison, 2007).

En el s. XVIII Andrés Piquer-Arrufat, un médico Español de la Corte Real del Rey Fernando VI, describió la *affectio melancólico-maníaca*, considerándola una entidad clínica independiente, distinta de la manía y la melancolía. Hizo una descripción

longitudinal detallada de la enfermedad del monarca, así como observaciones clínicas de otros pacientes menos ilustres. Identificó los estados mixtos, la estacionalidad y la ciclación rápida (Pérez et al. 2011).

Existen múltiples descripciones durante el s.XIX acerca de la melancolía y la manía. Sin embargo, quienes explicitan la existencia de la enfermedad maniaco depresiva como una sola entidad clínica, cíclica, con episodios de depresión, manía e intervalos interepisódicos de distinta duración fueron dos alienistas franceses: Falret y Bailarger (Angst y Marneros, 2001; Trede et al. 2005). En el año 1854, describieron independientemente *la folie circulaire* (Falret) y *la folie a double forme* (Bailarger); su publicación fue motivo de polémica entre ambos y acusaciones de plagio (Pichot, 2004). De cualquier modo, existen algunas diferencias entre ambos conceptos y debe precisarse que la descripción de Falret tiene mayor similitud con el concepto actual de trastorno bipolar (Pichot, 2004). El concepto de *folie circulaire* fue incorporado rápidamente en Francia y en otros países Europeos. Kahlbaum y posteriormente su colaborador Hecker contribuyeron importantemente a su introducción en la psiquiatría Alemana y describieron también la ciclotimia (Baethge et al. 2003). El trabajo combinado de estos autores preparó el terreno para la revolucionaria clasificación y conceptualización hecha por Kraepelin hacia finales del s. XIX (Berrios y Hauser, 1988; Baethge et al. 2003).

Kraepelin diferenció las condiciones o estados psicopatológicos (*Zustandsbild*) de los procesos patológicos (*Krankheitsprozess*). Como consecuencia de esto, se introdujo la idea de curso evolutivo de la enfermedad y se comenzó a dar importancia no sólo a los síntomas en un momento determinado, sino también al inicio, evolución y pronóstico de la enfermedad, lo que contribuyó importantemente a establecer las bases de la psiquiatría moderna (Trede et al. 2005). Sumado a esto, desarrolló un modelo descriptivo de enfermedad en psiquiatría basado en extensas y detalladas observaciones clínicas de amplias muestras de pacientes. Separó conceptualmente las llamadas psicosis “endógenas” en *enfermedad maniaco depresiva* y *dementia praecox*, poniendo especial énfasis en las características que diferenciaban la primera de la segunda, como son su curso episódico, el pronóstico más benigno y la historia familiar (Goodwin y Jamison, 2007). En relación a la enfermedad maniaco depresiva, Kraepelin consideraba que la

principal alteración de ésta era la alternancia de excitación e inhibición de procesos mentales, que pueden ser afectados en distintos grados de severidad, siendo el ánimo uno más de ellos (Trede et al. 2005). En las últimas ediciones de su libro de texto, incluyó la mayoría de formas de melancolía dentro de la enfermedad maníaco depresiva, así como los episodios mixtos (Trede et al. 2005). Su modelo de enfermedad incluyó también factores psicológicos y sociales, puntualizando que estresores de este tipo pueden precipitar la aparición de nuevos episodios (Goodwin y Jamison, 2007).

Las ideas unitarias de Kraepelin en relación a la enfermedad maníaco depresiva prevalecieron durante la primera mitad del siglo XX. Sin embargo, éstas fueron desafiadas por Leonhard en 1957, quien, mediante la observación clínica y recogiendo algunas de las ideas de Wernicke y Kleist, separó conceptualmente la enfermedad maníaco depresiva en trastornos monopolares (pacientes que presentaban sólo depresión recurrente) y bipolares (Leonhard, 1957; Angst y Marneros, 2001; Goodwin y Jamison, 2007). Estas observaciones fueron validadas posteriormente y en forma independiente por Angst (1966), Perris (1966) y Winokur et al. (1969), quienes aportaron evidencia de que la depresión unipolar se diferencia de la bipolar en cuanto a variables genéticas, género, curso y personalidad premórbida.

Estas ideas fueron incorporadas en los principales sistemas de clasificación de enfermedades (DSM y CIE) en los 80s, y existe amplia evidencia que lo respalda en la actualidad, aunque continúa siendo un tema debatido (Winokur et al. 1993; 1995; Benazzi, 2007a; Baldessarini et al. 2010a).

### *1.1.2. Definición y prevalencia.*

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica, caracterizada por cambios episódicos y recurrentes en el estado de ánimo, nivel de actividad, energía y ritmos biológicos (sueño, ingesta alimentaria), además de afectar la cognición y funcionamiento de quienes lo padecen.

Tiene una prevalencia de aproximadamente 0,6-1% para el trastorno bipolar tipo I y de 0,4-1,2% para el trastorno bipolar tipo 2, aunque puede llegar hasta el 5% de la

población si se utilizan criterios más amplios para definirlo (Weissman et al. 1996; Goodwin y Jamison, 2007; Merikangas et al. 2007; 2011).

### 1.1.3. Impacto

El TB es una enfermedad discapacitante, asociada a elevada comorbilidad médica y psiquiátrica, además de a mortalidad precoz (en promedio 9 años), tanto por suicidio como por enfermedades somáticas (Angst et al. 2002; Kupfer, 2005; Roshanaei-Moghaddam y Katon, 2009; De Hert et al., 2011; Leboyer et al. 2012; Crump et al. 2013). Puede tener consecuencias devastadoras para el individuo en lo que se refiere a su funcionamiento social, ocupacional y a su calidad de vida, incluso después del primer episodio (Reed et al. 2001; Judd et al. 2005; Jaeger y Vieta, 2007). Más aún, ha sido reportada como la sexta causa médica más importante de discapacidad en el mundo (Murray y López, 1996) y está entre las 20 enfermedades que producen más “años vividos con discapacidad” (*years lived with disability, YLDs*), según el *Global Burden of Disease Study 2010* (Vos et al. 2013).

En parte, esto se debe a que afecta a los pacientes desde edades tempranas, debutando entre los 12-24 años de edad en la mayoría de los casos, cumpliéndose la relación TBI<TBII<trastorno depresivo unipolar (Bellivier et al. 2003; Lin et al. 2006; Baldessarini et al. 2010b; 2012a; Larsson et al. 2010; Tondo et al. 2010a; Ortiz et al. 2011). El inicio precoz se relaciona con una mayor carga familiar, siendo éste un marcador de riesgo presente en más de un 80% de los casos de inicio antes de los 12 años y en menos del 20% de los casos en mayores de 60 años (Baldessarini et al. 2012a). Es un indicador de peor pronóstico a largo plazo y está asociado a una mayor prevalencia de ciclación rápida, abuso de sustancias, síntomas psicóticos, ansiedad y a una peor respuesta al tratamiento (Schurhoff et al. 2000; Craney y Geller 2003; Perlis et al. 2004; Post et al. 2010a).

De igual forma, otro aspecto que influye negativamente en los pacientes se refiere al tiempo que permanecen sintomáticos. Estudios longitudinales sugieren que los pacientes presentan síntomas de polaridad maníaca, depresiva o mixta

aproximadamente la mitad del tiempo, siendo  $\frac{3}{4}$  de este tiempo síntomas o episodios depresivos (Judd et al. 2002; Post et al. 2003a; Jofe et al. 2005; De Dios et al. 2010).

Otro elemento a destacar, tiene relación con el elevado riesgo de suicidio que presentan quienes lo padecen, pudiendo llegar hasta un 15-20% de los pacientes (Angst et al. 2002; Tondo et al. 2003; Goodwin y Jamison, 2007), siendo éste mayor al inicio de la enfermedad (Dilsaver et al. 1997). Comparado con la población general, el riesgo de suicidio en estos pacientes es entre 20 y 30 veces más alto (Osby et al. 2001, Tondo et al. 2003; 2007; Novick et al. 2010; Crump et al. 2013; Pompili et al. 2013).

Resumiendo, el trastorno bipolar es una enfermedad crónica de alto impacto en la vida del paciente y que afecta diversas áreas del individuo y sus cercanos, como son la salud física, el funcionamiento cognitivo, social y laboral, así como la calidad y expectativas de vida.

#### *1.1.4 Diagnóstico.*

El aspecto más distintivo del trastorno bipolar es la manía (Bellmaker, 2004). Ésta se caracteriza por ánimo elevado o euforia, aumento de la actividad física y mental, desinhibición, disminución de las necesidades de sueño y mayor energía, alteraciones conductuales y del pensamiento que pueden llegar a extremos como la desorganización de éste o los síntomas psicóticos (Bellmaker, 2004; Anderson et al. 2012). La hipomanía tiene características similares, aunque de menor intensidad y por lo tanto, con menor afectación de la vida del individuo. De igual forma, la depresión bipolar tiene características que son propias y que la diferencian de la depresión unipolar, aunque esto se discutirá en detalle más adelante. Asimismo, los pacientes presentan frecuentemente síntomas de ambos polos (depresivos/maníacos), los llamados “síntomas mixtos”.

En la actualidad, la clasificación más aceptada del trastorno bipolar tiene estrecha relación con los episodios maníacos/hipomaníacos: se clasifican como trastorno bipolar tipo I los pacientes que han presentado al menos un episodio maníaco (pueden haber presentado episodios depresivos e hipomaníacos también) y tipo II a los



que han presentado al menos un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo y no han presentado episodios maníacos (Anderson et al. 2012; Benazzi, 2007b; DSM-V, 2013).

El trastorno bipolar tipo II, como otras categorías diagnósticas, es un tema debatido. De esta manera, se incorporó como una categoría diagnóstica diferente en el DSM-IV, pero no ocurrió lo mismo con el CIE-10. A pesar de esto, existe abundante evidencia en favor de su diferenciación clínica y pronóstica en relación con el trastorno bipolar tipo I y la depresión mayor (Akiskal et al. 1995; Corryel et al. 1995; Vieta y Suppes, 1998; Benazzi, 2007b). Asimismo, existe la idea de que el trastorno bipolar tipo II es una forma de evolución más leve, sin embargo, a pesar de que quienes lo padecen tiene un curso diferente, éste no necesariamente implica un mejor pronóstico (Vieta, 1997; Vieta y Suppes, 1998; Benazzi 2007b). De hecho, el trastorno bipolar tipo II está asociado a un mayor número de episodios afectivos en largo plazo, mayor tiempo con síntomas, ciclos más cortos y menor recuperación interepisódica, polaridad predominante depresiva, similar riesgo de suicidio, alta comorbilidad con abuso de tóxicos y rasgos desadaptativos de personalidad, así como déficits cognitivos y funcionales (Vieta, 1997; Vieta y Suppes, 1998; Rosa et al. 2010; Solé et al. 2011).

En cuanto a la estabilidad diagnóstica del trastorno bipolar en el seguimiento a largo plazo, ésta es muy alta si se utilizan los sistemas de clasificación de enfermedades más aceptados: 96,5% para el DMS IV-TR y 97% para el CIE 10 en el seguimiento a dos años para el TBI (Salvatore et al. 2009; 2010). En relación al recientemente publicado DSM-V, los estudios de campo muestran que la fiabilidad inter-observador para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I y II es adecuada ( $\kappa$  0,56 y 0,40 respectivamente) (Freedman et al. 2013).

### *1.1.5 Polaridad Inicial y Polaridad Predominante.*

El trastorno bipolar es heterogéneo en cuanto a su curso y pronóstico a largo plazo. Por este motivo, es importante definir factores predictores que puedan orientar en este sentido y ayudar a tomar decisiones terapéuticas adecuadas a cada tipo de paciente.

De acuerdo con lo anterior, la polaridad del primer episodio afectivo (polaridad inicial), es un buen predictor de la polaridad que tendrán los pacientes en los siguientes episodios durante el seguimiento longitudinal (Daban et al. 2006).

Entre el 50 y el 66% de los pacientes debutan con episodios depresivos (Perugi et al. 2000; Daban et al. 2006). Éstos se asocian a una mayor tendencia a presentar episodios depresivos en el futuro, pero además tienen una mayor prevalencia de ciclación rápida, más recurrencias, más intentos suicidas y menos síntomas psicóticos (Perugi et al. 2000).

Colom et al. (2006) hipotetizaron que los pacientes que tenían una polaridad predominante determinada en el curso longitudinal de la enfermedad tenían características diferentes en términos clínicos y terapéuticos que aquellos que presentaban la polaridad contraria. Definieron como polaridad predominante depresiva o maníaca a los pacientes que habían presentado 2/3 de los episodios cumpliendo criterios de depresión o de manía/hipomanía (según el DSM-IV TR) y pusieron en práctica el concepto con una cohorte de pacientes en seguimiento sistematizado durante 10 años. Los episodios mixtos se contaron, aunque no se sumaron inicialmente a ninguno de los dos grupos, asimismo, se excluyó del análisis a los pacientes que no cumplieron los criterios definidos. Encontraron diferencias tanto en características sociodemográficas como en el curso de la enfermedad, y en consecuencia propusieron distintas estrategias terapéuticas para ambos grupos. Este concepto ha sido retomado posteriormente por otros autores (Mazzarini et al. 2009; Rosa et al. 2008; Vieta et al. 2009a; González-Pinto et al. 2010). Sintetizando sus hallazgos, los factores más frecuentemente asociados a la polaridad predominante depresiva son la presencia de síntomas psicóticos, polaridad depresiva del primer episodio, los actos suicidas, la ciclación rápida, estar casado y pertenecer al sexo femenino (Colom et al. 2006; Mazzarini et al. 2009; Rosa et al. 2008; Vieta et al. 2009a; González-Pinto et al. 2010).

## 1.2 La Depresión en el Trastorno Bipolar

### 1.2.1 Aspectos Generales

La depresión es la principal causa de discapacidad y muerte en el trastorno bipolar (Judd et al. 2002; Post 2003a; Perlis 2006; Goodwin y Jamison, 2007; Frye, 2011). Los pacientes presentan entre 3-4 veces más tiempo síntomas depresivos que síntomas hipomaníacos/maníacos (Kupka et al. 2007). Incluso la depresión subsindrómica está asociada a una pérdida importante de la funcionalidad y a un aumento significativo de las recaídas (Altshuler et al. 2006; Marangell et al. 2008).

Tal como ha sido expuesto en los antecedentes históricos, existe abundante evidencia que apoya la distinción entre depresión unipolar y bipolar. Sin embargo, se estima que entre un 10 y un 50% de los pacientes con diagnóstico de depresión, corresponden en realidad a pacientes con trastorno bipolar (Lish et al. 1994; Ghaemi et al. 2000; Kiejna et al. 2006; Benazzi, 2007a; Berk et al. 2007). Esta tendencia es más marcada al inicio de la enfermedad y está relacionada, entre otras cosas, a que los pacientes tienen mayor *insight* sobre episodios depresivos que hipomaníacos/maníacos, siendo éstos últimos más frecuentemente percibidos por familiares, a quienes los clínicos no entrevistan de manera sistemática (Pini et al. 2001; Baldessarini et al. 2010a). También por que con mayor frecuencia la enfermedad debuta con uno o varios episodios depresivos que, aunque tienen diferencias clínicas, no permiten diagnosticar el trastorno bipolar con certeza, ya que para esto se requiere la presencia de una manía o hipomanía (Angst et al. 2006; Vieta et al. 2007).

El diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y bipolar es importante, ya que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Existen variables demográficas y clínicas que diferencian ambas entidades. En cuanto a las primeras, en la depresión bipolar la relación entre géneros es cercana a 1, la edad de inicio es menor (TBI<TBII<Depresión unipolar), existe mayor historia familiar de trastornos del ánimo, manía, de depresión post-parto y abuso de sustancias, los pacientes presentan

asimismo, mayor número y frecuencia de episodios y un perfil diferente de personalidad, con mayor predominio de la hipertimia, ciclotimia y búsqueda de sensaciones (Winokur et al. 1993; 1995; Goodwin y Jamison, 2007; Baldessarini et al. 2010b; Angst et al. 2011).

En cuanto a las variables clínicas, si bien ninguna manifestación es exclusiva de un tipo u otro, los pacientes con depresión bipolar suelen presentar mayor inhibición psicomotora, presentan con mayor frecuencia síntomas depresivos atípicos como la hipersomnia e hiperfagia, así como síntomas psicóticos y síntomas mixtos y tienden a presentar mayor labilidad emocional (Akiskal et al. 1983; Akiskal et al. 1998; Benazzi y Akiskal, 2005; Bauer et al. 2005; Goodwin y Jamison 2007; Baldessarini et al. 2010a).

### *1.2.2. Tratamiento de la Depresión Bipolar.*

El tratamiento adecuado y la prevención de nuevos episodios depresivos es esencial para la estabilidad sintomática y funcional de los pacientes con trastorno bipolar (Altshuler et al. 2006; Malhi et al. 2009; Frye, 2011; Pacchiarotti et al. 2013). A pesar de la alta prevalencia e impacto sobre las personas, familiares y sistemas de salud, existe evidencia limitada en lo que respecta a la efectividad y seguridad de los tratamientos disponibles, tanto en el corto como en el largo plazo. En particular, existe una gran controversia en relación al rol que juega el tratamiento con antidepresivos (Pacchiarotti et al. 2013; Vázquez et al. 2013). Como consecuencia de esto, el tratamiento de la depresión bipolar es en la actualidad, uno de problemas principales y más críticos de la psiquiatría (Baldessarini, 2013).

Existen varios motivos que podrían explicar la escasez de evidencia disponible en lo que respecta a su tratamiento:

En primer lugar, el hecho de que muchos clínicos e investigadores han asumido que los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y en el unipolar tienen características clínicas y respuesta al tratamiento similares. Esto explica por qué los antidepresivos son actualmente el tratamiento más utilizado para la depresión bipolar, a pesar de la escasez de evidencia que apoya esta práctica (Baldessarini et al. 2007a;

2008). Es más, es probable que esta sea una de las principales causas del limitado interés comercial en extender las indicaciones de los antidepresivos más allá de la “depresión mayor” y la falta de ensayos clínicos específicos para depresión bipolar (Baldessarini, 2013).

El segundo motivo tiene que ver con la seguridad. Existe evidencia que sugiere que algunos de los tratamientos más frecuentemente utilizados para el trastorno bipolar (principalmente los antidepresivos), podrían producir desestabilización del ánimo, virajes, pensamientos o actos suicidas y ciclación rápida (Bauer et al. 2008; Valentí et al. 2011; Valentí et al. 2012; Goikolea et al. 2013). Como consecuencia de esto, los pacientes bipolares se han excluido de la mayoría de ensayos clínicos sobre depresión en los últimos 20 años (Frye, 2011; Undurraga y Baldessarini, 2012).

El tercer motivo, tiene que ver con la complejidad clínica del trastorno bipolar, con cambios rápidos en el humor, alto riesgo de recaídas y recurrencias, remisión espontánea de episodios, aceleración de ciclos, etc. lo cual, hace difícil el diseño de estudios clínicos y la valoración adecuada de *outcomes*. En relación a esto, en el último tiempo se han hecho esfuerzos para definir objetivos de los tratamientos, así como especificadores de curso y definiciones de respuesta (para una revisión en profundidad de este punto, ver Martínez-Aran et al. 2008; Tohen et al. 2009; Ayuso-Mateos et al. 2013).

### **1.2.2.1 Antidepresivos: Eficacia**

Tal como se ha mencionado anteriormente, el valor terapéutico de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión bipolar y la profilaxis de futuros episodios es un tema controversial. Las opiniones de expertos, consensos y guías clínicas son variables y reflejan el estado de la evidencia actual sobre el tema (Nivoli et al. 2011; Pacchiarotti et al. 2013; Vieta and Valentí, 2013; Yatham et al. 2013).

Los ensayos clínicos randomizados-controlados para evaluar el uso de antidepresivos en depresión bipolar aguda, son escasos y varían mucho en la calidad de su diseño y en su tamaño (Gijssman et al. 2004; Sidor y MacQueen 2011; 2012; Amit y

Weizman, 2012; Vázquez et al. 2013; Pacchiarotti et al. 2013). En dos de los estudios más grandes y mejor diseñados realizados hasta la fecha, no se encontraron beneficios asociados al tratamiento antidepresivo versus placebo (Sachs et al. 2007; McElroy et al. 2010). Éstos estudios tienen, sin embargo, algunas limitaciones que vale la pena mencionar: en el estudio STEP-BD (Sachs et al. 2007), se asignó a los pacientes *tratamiento antidepresivo coadyuvante* (sobre tratamiento estándar con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos) con paroxetina, bupropion o placebo y se observó su evolución longitudinalmente (dosis media 30mg/d y 300mg/d respectivamente). En el estudio EMBOLDEN II (McElroy et al. 2010), *diseñado para valorar la eficacia del tratamiento con quetiapina* en monoterapia, se diseñó una rama de control con tratamiento placebo y una rama con paroxetina (20mg/d).

Como consecuencia de la escasez y heterogeneidad de los ensayos clínicos, la evidencia derivada de los metanálisis para el tratamiento antidepresivo de la depresión bipolar aguda es poco consistente. Gjisman et al. (2004) hicieron un metanálisis con los resultados de 12 ensayos clínicos y encontraron superioridad en el *outcome* respuesta de los antidepresivos vs control (placebo o activo), promediando 86% [Intervalo de Confianza (IC) 95% 49-130]. En relación a los 4 ensayos incluidos sobre antidepresivos vs placebo, encontraron superioridad en la respuesta de los antidepresivos [RR 2,29 (IC 95%, 1,29-4,04)] utilizando un modelo de efectos aleatorios. Posteriormente, Sidor y MacQueen (2011; 2012) publicaron dos metanálisis, en el segundo agregaron los resultados del estudio EMBOLDEN II e hicieron mejoras metodológicas (utilizaron un modelo de efectos aleatorios para el análisis de resultados, que es más adecuado que el modelo de efecto fijo utilizado previamente, ya que considera la heterogeneidad de los estudios (Cruz y Vieta, 2011). No encontraron una diferencia significativa utilizando el *outcome* respuesta (6 ensayos clínicos) con antidepresivos vs pbo [RR 1,17 (IC 95% 0,88-1,57) ni utilizando el *outcome* remisión (5 ensayos clínicos) [RR 1,14 (IC 95% 0,90–1,45)] (Sidor y MacQueen, 2012). Por último, y en contradicción con el metanálisis anterior, Vázquez et al. (2013) encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento favoreciendo a los antidepresivos vs placebo (10 ensayos clínicos) [RR 1,43 (IC 95%, 1,11-1,84)] utilizando un modelo de efectos aleatorios. El número necesario para tratar (NNT) estimado fue de 6,1 [IC 95% 3,6-20,5]. Sorprendentemente, la *ratio* de respuestas entre

tratamiento antidepresivo/placebo en este último metanálisis no difiere del encontrado recientemente en un metanálisis de ensayos clínicos de antidepresivos vs placebo en depresión unipolar [RR 1,43 (IC 95%, 1,11-1,84)] y [RR 1,42 (IC 95%, 1,38-1,48)] respectivamente (Undurraga y Baldessarini, 2012).

La evidencia del tratamiento antidepresivo y su acción profiláctica a largo plazo es aún más limitada y existe una mayor preocupación sobre los efectos adversos asociados a éste (Ghaemi et al. 2008; Vázquez et al. 2013). De este modo, existe evidencia a favor de mantener el tratamiento antidepresivo después de un episodio agudo (Altshuler et al. 2003; Joffe et al. 2005; Amsterdam y Shults, 2010) y también en sentido contrario (Ghaemi et al. 2003; Ghaemi et al. 2010). Para el trastorno bipolar tipo I, sólo los antidepresivos tricíclicos han sido evaluados en estudios de mantenimiento controlados con placebo (Pacchiarotti et al. 2013). Asimismo, existe escasa evidencia para los antidepresivos vs placebo en pacientes con trastorno bipolar tipo II (Amsterdam y Shults, 2010; Amsterdam et al. 2013a).

En relación al tratamiento con antidepresivos en monoterapia, la evidencia es escasa, pobre metodológicamente y enfocada principalmente en relación a los pacientes con trastorno bipolar tipo II (Pacchiarotti et al. 2013).

### **1.2.2.2 Antidepresivos: Seguridad**

Además del problema de la eficacia del tratamiento antidepresivo en el trastorno bipolar, existe preocupación en relación a los posibles efectos adversos de éstos sobre el curso de la enfermedad, específicamente la activación patológica del estado de ánimo y la conducta, induciendo virajes a fases maníacas, episodios mixtos, agitación, psicosis o produciendo mayor inestabilidad a largo plazo (Tondo et al. 2010b).

### 1.2.2.2 a. Viraje.

El riesgo de viraje asociado a antidepresivos, ha sido reconocido desde los inicios en los 50s, durante los primeros ensayos con imipramina (Undurraga et al. 2013). Sin embargo, la información disponible relativa a este tema proviene fundamentalmente de estudios observacionales o de ensayos clínicos diseñados con otro propósito (Valentí et al. 2012).

Una de las dificultades para el estudio de los virajes como complicación del tratamiento antidepresivo, es que éstos pueden ocurrir como parte de la evolución natural de la enfermedad. Por este motivo, en el recientemente publicado consenso de la *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) sobre nomenclatura del curso y *outcome* del trastorno bipolar (Tohen et al. 2009), se sugiere el uso del término “viraje asociado a tratamiento” (treatment-emergent affective switch –TEAS-) si ocurre antes de las 8 semanas desde el inicio del tratamiento, para evitar atribuciones falsas que implican causalidad.

En un metanálisis publicado recientemente por Tondo et al. (2010b), sobre el riesgo de viraje en pacientes unipolares y bipolares se encontró que el riesgo promedio de viraje para pacientes expuestos a antidepresivos vs no expuestos era de 12,5 % (IC 95% 12,4-12,6) y 7,5 % (IC 95% 7,4-7,6) [RA 5,04 %; RR 1,7] respectivamente; para el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar era aún mayor, 15,3% (IC 95% 14,5-16,1) y 13,8% (IC 95% 12,2-15,3) [RA 1,5%; RR 1,1) respectivamente. La diferencia entre antidepresivos vs placebo en el grupo de pacientes bipolares era menor, lo que podría tener relación con un mayor número de virajes espontáneos en este grupo y también con el tipo de tratamiento que llevan asociados estos pacientes (para el análisis se incluyeron estudios naturalísticos). Otro metanálisis reciente en estudios de antidepresivos controlados con placebo, encontró un riesgo de viraje del 8%, sin diferencias significativas entre ambos grupos [RR 1,03 (IC 95% 0,7-1,52)] (Sidor y MacQueen, 2012).

El riesgo de viraje asociado a antidepresivos es mayor para los pacientes con trastorno bipolar tipo I, seguido de los pacientes con trastorno bipolar tipo II y por



último, con menor riesgo, los pacientes con depresión unipolar (Bond et al. 2008). Se han identificado factores de riesgos asociados a los virajes con antidepresivos, a saber: haber presentado síntomas mixtos durante episodios maníacos o depresivos, especialmente agitación durante un episodio depresivo, edad de inicio precoz, antecedentes de baja respuesta al tratamiento antidepresivo, abuso de sustancias y temperamento ciclotímico o hipertímico (Goldberg and Whiteside, 2002; Tondo et al. 2010b; Valentí et al. 2012). Así mismo, el riesgo de presentar virajes para distintos antidepresivos parece ser diferente. El mayor riesgo lo tienen los antidepresivos tricíclicos (ATC) y existe evidencia que sugiere que los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (específicamente la venlafaxina), tendrían mayor riesgo que los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de recaptación de dopamina y noradrenalina (bupropion) (Vieta et al. 2002; Leverich et al. 2006; Post et al. 2006; Tondo et al. 2010b). Asimismo, debe agregarse que existe información que sugiere que el riesgo de los inhibidores de la monoaminoxidasa es bajo también (Himmelhoch et al. 1991; Tondo et al. 2010b).

El rol de los eutimizantes asociados al tratamiento antidepresivo para evitar virajes está poco claro y requiere de mayor estudio (Licht et al. 2008; Tondo et al. 2010b).

#### 1.2.2.2 b. Estados Mixtos

Los estados mixtos se definen como la coexistencia de síntomas depresivos y maníacos durante el mismo episodio (Vieta y Valentí, 2013). Uno de los primeros psiquiatras en describirlos fue J.C.A. Heinroth (1773-1843), aunque quienes lo sistematizaron fueron Kraepelin y Weygandt (este último fue estudiante y colega de Kraepelin e hizo su tesis doctoral sobre los estados mixtos) (Salvatore et al. 2002; Trede et al. 2005; Swann et al. 2013).

La definición utilizada en el DSM-IV era muy restrictiva, ya que requería que los pacientes cumplieran todos los criterios de episodio maníaco y depresivo al mismo tiempo, además de limitarlo sólo al trastorno bipolar tipo I. Por este motivo, han

surgido propuestas alternativas más inclusivas y cercanas a la práctica clínica (Berk et al. 2010; Swann et al. 2013; Vieta y Valentí, 2013). El DSM-V lo incluye como un especificador de curso y utiliza criterios más inclusivos, considerando que los síntomas mixtos pueden presentarse en episodios maníacos, hipomaníacos o depresivos (DSM-V, 2013). Aunque la prevalencia depende de la definición utilizada, se trata de una condición muy frecuente: 7-66% para manía con síntomas mixtos y entre 20-70% para la depresión con síntomas mixtos (Vieta y Valentí, 2013).

Los estados mixtos están asociados a peor pronóstico: aumento del riesgo suicida, peor respuesta al tratamiento, mayor riesgo de recaídas, abuso de sustancias y mayor prevalencia de síntomas catatónicos (Khalsa et al. 2008; Valentí et al. 2011; Yildiz et al. 2003; 2011; Swann et al. 2013).

Los estados mixtos pueden considerarse conceptualmente dentro de las complicaciones por “virajes” del trastorno bipolar (Pacchiarotti et al. 2013; Berk et al. 2010). Los antidepresivos aumentarían la labilidad dentro de los episodios, empeorarían los síntomas y aumentarían el riesgo de viraje en los pacientes que presentan síntomas mixtos, por lo tanto, el uso de antidepresivos en la presencia de éstos está desaconsejado (Post et al. 2003b; Krüger et al. 2005; Goldberg et al. 2007; Pacchiarotti et al. 2013).

#### 1.2.2.2 c. Ciclación Rápida

Otra posible complicación que ha sido asociada al tratamiento con antidepresivos es la ciclación rápida. Este concepto, descrito por primera vez por Duner y Fieve en 1974, fue definido en forma arbitraria como aquellos pacientes que presentan 4 o más episodios afectivos en un año y fue incorporado posteriormente al DSM-IV como un especificador de curso (Bauer et al. 2008). Como factores de riesgo se han identificado: el sexo femenino, el trastorno bipolar tipo II, ser joven e inicio precoz de la enfermedad, una evolución más larga de la enfermedad, tener antecedentes familiares de trastornos afectivos, padecer hipotiroidismo (clínico o subclínico) y estar en tratamiento con

antidepresivos (Kupka et al. 2003; 2005; Yildiz y Sachs, 2003; Cruz et al. 2008; Ghaemi et al. 2010).

Respecto al pronóstico, los pacientes que presentan un curso con ciclación rápida presentan peor respuesta al tratamiento y mayor severidad de los episodios depresivos, así como peor funcionamiento global, mayor abuso de sustancias y mayor riesgo de suicidio (Corryel et al. 2003; Koukopoulos et al. 2003; Cruz et al. 2008).

La relación entre el uso de antidepresivos y ciclación rápida, sigue siendo un tema ampliamente debatido (Altshuler et al. 1995; Amsterdam et al. 2013a; Fountoulakis et al. 2013; Xenitidis et al. 2013). Existe evidencia a favor de la asociación entre ambos (Koukopoulos et al. 1980; Wehr et al. 1988; Ghaemi et al. 2010; Strejilevich et al. 2011), y también evidencia en el sentido contrario (Coryell et al. 2003; Amsterdam et al. 2013a; 2013b), por lo que es un tema que requiere de mayor atención y estudio. Uno de los principales problemas para esto último, es que la ciclación rápida sigue siendo un criterio de exclusión para gran parte de los ensayos clínicos en depresión bipolar y la mayor parte de la evidencia proviene de estudios no randomizados, con la excepción de los estudios recientemente publicados por Ghaemi et al. (2010) y Amsterdam et al. (2013a), que muestran resultados contradictorios.

#### 1.2.2.2 d. Suicidio

La relación entre el uso de antidepresivos y suicidio será revisado en el capítulo 1.3. “El Suicidio en el Trastorno Bipolar”, *pg.23*.

### 1.2.2.3 Anticonvulsivantes

La evidencia disponible en relación al uso de anticonvulsivantes para el tratamiento de la depresión bipolar es limitada (Bourin y Prica, 2007; Reinares et al. 2012). A pesar de esto, se han utilizado extensamente durante las últimas décadas para esta indicación.

Un metanálisis publicado recientemente (Van Lieshout y MacQueen, 2010), comparó los estabilizadores del ánimo como grupo (anticonvulsivantes + olanzapina y quetiapina) vs placebo en depresión bipolar aguda y encontraron una diferencia favorable para los primeros en los *outcomes* respuesta [RR 1,3 (IC 95% 1,16-1,44) y remisión [RR 1,51 (IC 95% 1,27-1,79)]. Sin embargo, los anticonvulsivantes son fármacos heterogéneos, por lo que es interesante considerarlos por separado (Fountoulakis y Vieta, 2008).

En la actualidad, existen 4 ensayos clínicos con pocos pacientes, que han comparado valproato vs placebo para depresión bipolar aguda (Reinares et al. 2012). Un metanálisis reciente, mostró una diferencia significativa favoreciendo al valproato para los *outcomes* respuesta [RR 2,10 (IC 95% 1,10–2,43)] y remisión [RR 1,61 (IC 95% 1,02–2,53) (Bond et al. 2010). Asimismo, existe evidencia positiva en relación a su valor como tratamiento preventivo de nuevos episodios depresivos (Bowden et al. 2000; Gyulai et al. 2003).

En relación a la lamotrigina, existe evidencia de un efecto moderado para el tratamiento de la depresión bipolar aguda, proveniente principalmente de un metanálisis publicado por Geddes et al. (2009), que incluyó 5 ensayos clínicos de lamotrigina vs placebo, [RR 1,27 (IC 95% 1,09-1,47) para outcome respuesta]. El problema de la lamotrigina para el tratamiento de síntomas agudos, es que sus dosis deben incrementarse en forma paulatina para disminuir el riesgo de efectos adversos dermatológicos, por lo que su valor está dado principalmente por su capacidad de prevenir nuevos episodios depresivos en el largo plazo, para lo cual existe evidencia positiva (van der Loos et al. 2011; Popovic et al. 2011).

La evidencia en relación a la carbamazepina para el tratamiento de la depresión bipolar es limitada y proviene principalmente de estudios abiertos (Post et al. 1986; Zhang et al. 2007; Reinares et al. 2012).

En relación a otros anticonvulsivantes como oxcarbazepina, levetiracetam, topiramato, licarbazepina, zonisamida, retigabina, pregabalina, tiagabina, felbamate, vigabatrine, no existen ensayos clínicos que permitan valorar su eficacia para el tratamiento de la depresión bipolar o éstos son de baja calidad (Reinares et al. 2012; Vieta y Valentí, 2013).

#### **1.2.1.4 Litio**

Existe información limitada en relación a la eficacia del litio para el tratamiento de la depresión bipolar aguda (Grandjean y Aubry, 2009; Baldessarini et al. 2010a; Young et al. 2010). Sin embargo, existe una gran cantidad evidencia favorable a su valor profiláctico para evitar recaídas y recurrencias en el largo plazo (Grandjean y Aubry, 2009; Grof & Müller-Oerlinghausen, 2009; Baldessarini et al. 2010a). De igual forma, cabe destacar su rol en el tratamiento de la ciclación rápida, en la cual la depresión tiene un papel preponderante (Melvin et al. 2008; Muzina, 2009). Por último, reduce significativamente el riesgo de suicidio en los pacientes (Baldessarini et al. 2006a; Cipriani et al. 2005; 2013; Yerevanian y Choi, 2013).

#### **1.2.1.5 Antipsicóticos**

Los antipsicóticos se han utilizado clásicamente para el tratamiento de la manía aguda, indicación para la existe una gran cantidad de evidencia positiva (Cipriani et al. 2011; Yildiz et al. 2011). Existen además, datos que sugieren que hay algunos de éstos que aumentarían el riesgo de virajes a depresión (Tohen et al. 2003b; Vieta et al. 2009b;

Goikolea et al. 2013). A pesar de lo anterior, existen algunos antipsicóticos de segunda generación que han mostrado eficacia para el tratamiento de la depresión aguda, lo que no parece ser un “efecto de clase”, sino más bien, características particulares de cada fármaco (Baldessarini et al. 2010a).

Un metanálisis publicado recientemente por Cruz et al. (2010), evaluó la eficacia del tratamiento antipsicótico de segunda generación para la depresión bipolar aguda y mostró eficacia para la olanzapina y quetiapina comparándolo con placebo. Para la olanzapina (1 estudio), los *outcomes* respuesta y remisión fueron [OR 0,68 (IC 95% 0,5-0,93)] y [OR 0,67 (IC 95% 0,48-0,93)] respectivamente. Para quetiapina (2 estudios) fueron [OR 0,48 (IC 95% 0,35-0,65)] y [OR 0,44 (IC 95% 0,29-0,68)] respectivamente. No se encontraron diferencias significativas para el aripiprazol versus placebo (2 estudios), aunque éste parece tener un efecto pequeño durante las primeras semanas (Thase et al. 2008; Fountoulakis et al. 2010).

Nuevos ensayos clínicos han confirmado la eficacia de quetiapina para el tratamiento de la depresión bipolar aguda (Calabrese et al. 2005; Thase et al. 2006; McElroy et al. 2010; Suppes et al. 2010; Young et al., 2010). Asimismo, existe evidencia favorable para la combinación de olanzapina + fluoxetina, lo que parece ser aún más efectivo que la olanzapina en monoterapia (Tohen et al. 2003; Vieta y Valentí, 2013).

De igual forma, existen datos incipientes en relación a la eficacia de la lurasidona (Vieta y Valentí, 2013). Por el contrario, existe evidencia negativa en relación a la ziprasidona (Lombardo et al. 2012).

#### **1.2.1.6 Intervención psicosocial**

Las intervenciones psicosociales como adyuvantes al tratamiento farmacológico, mejoran los resultados de los pacientes con trastorno bipolar a largo plazo, en lo que se refiere a número de episodios y recaídas, adherencia al tratamiento, funcionamiento global, interpersonal, laboral, entre otros (Colom et al. 2003; Miklowitz et al. 2007; Vieta et al. 2009c; Deckersbach et al. 2010; Torrent et al. 2013). Lamentablemente, ésta es un

área en la que existen pocos estudios y bastante heterogéneos en cuanto a metodología y análisis de resultados (Scott, 1995; Miklowitz, 2008; Colom et al. 2011).

Un metanálisis publicado por Scott et al. (2007), incluyó 8 ensayos clínicos de mantenimiento con distintas aproximaciones (familiar, individual, grupal) y mostró reducción del número de recaídas en los pacientes intervenidos vs control [OR 0,57 (IC 95% 0,39-0,82)].

Existe evidencia de la efectividad a largo plazo en prevención de depresión bipolar para la psicoeducación (Colom et al. 2003; 2009; Shimazu et al. 2011); la terapia focalizada en la familia –*family focused therapy*– (Miklowitz et al. 2003; Rea et al. 2003); la terapia interpersonal y de ritmo social (Frank et al. 2005) y por último, para la terapia cognitivo-conductual (Kessing et al. 2013; Scott et al. 2006; Deckersbach et al. 2010; Geddes y Miklowitz, 2013).

## 1.3 El Suicidio en el Trastorno Bipolar.

### 1.3.1 Aspectos Generales.

“En gran parte del mundo, el suicidio está estigmatizado, es decir, condenado por razones religiosas o culturales, y en algunos países el comportamiento suicida constituye un delito castigado por la ley. Se trata pues de un acto subrepticio y rodeado de tabúes, y es probable que no se reconozca, se clasifique erróneamente o se oculte de forma deliberada en las actas oficiales de defunción” (WHO, 2002).

Según estadísticas oficiales, cada año muere aproximadamente un millón de personas por suicidio en el mundo (WHO, 2002), constituyendo la décima causa de muerte en la población mundial (Levi et al. 2003). Mediante autopsias psicológicas, se ha estimado que aproximadamente el 90% de las personas que se suicidan padecen algún trastorno psiquiátrico (Hawton y van Heeringen, 2009). Dentro de los trastornos psiquiátricos, el trastorno bipolar está asociado al mayor riesgo absoluto de muerte por suicidio en hombres, seguido por la depresión unipolar y la esquizofrenia (Nordentoft et al. 2011). En el caso de las mujeres, el trastorno bipolar es la segunda enfermedad, precedido por la esquizofrenia (Nordentoft et al. 2011). La diferencia de riesgo entre sexos es menor que en el trastorno *unipolar*, aunque el riesgo de muerte por suicidio es más alto entre los hombres (1,5-4 veces) y el riesgo de actos suicidas es mayor en las mujeres (Pompili et al. 2013).

El riesgo de suicidio en los pacientes que padecen trastorno bipolar es entre 20 y 30 veces más alto que en la población general (Ösby et al. 2001; Pompili et al. 2013; Vázquez et al. 2013). Se estima que entre el 15-20% de los pacientes con trastorno bipolar mueren por suicidio (Tondo et al. 2003; Goodwin y Jamison, 2007). Más aún, el suicidio suele ocurrir durante los primeros años de enfermedad, siendo una de las



causas más frecuentes de muerte en jóvenes con trastorno bipolar (Jamison, 2000; Khalsa et al. 2008; Baetghe y Cassidy, 2013).

A pesar de que se han identificado múltiples factores de riesgo asociados al suicidio, existe bastante variabilidad entre los diferentes estudios. Esto se debe en parte a que se trata de un tema complejo, que presenta limitaciones de carácter metodológico y ético para su estudio (Baldessarini et al. 2007b; Möller et al. 2008). Los datos disponibles en la actualidad sugieren que los factores de riesgo genéticos ocupan un lugar destacado (Sadock et al. 2012). Otros antecedentes importantes son: tener un episodio depresivo o mixto, tener historia de depresión severa, síntomas atípicos o ciclación rápida, haber presentado intentos suicidas previos, presentar sentimientos de desesperanza o hostilidad, padecer algún trastorno de ansiedad comórbido, el abuso de sustancias, ser caucásico, ser soltero, tener antecedentes de abuso sexual, trastornos de personalidad y comorbilidad médica, incluyendo la obesidad y el síndrome metabólico (Roy, 1983; Egeland y Sussex, 1985; Osby et al. 2001; Baldessarini y Hennen, 2004; Balázs et al., 2006; Marangell et al., 2006; Tondo et al. 2006; Garcia-Amador et al. 2009; Sánchez-Gistau et al. 2009). Predecir el suicidio en el caso individual es difícil por que los factores de riesgo individuales corresponden a una pequeña proporción de la varianza del riesgo y son poco específicos, por lo que hay un número de falsos positivos elevados (Oquendo et al. 2006). Es un área que requiere más estudio y en particular, en lo que se refiere a la diferencia entre pacientes con trastorno bipolar tipo I y II (Novick et al. 2010).

### *1.3.2. Uso de Antidepresivos y Suicidio*

La asociación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de suicidio en el trastorno bipolar es un tema controversial (Möller et al. 2008; Meyer et al. 2010; León et al. 2011; Pacchiarotti et al. 2013). Esta asociación proviene principalmente de estudios observacionales, para los que es más difícil controlar factores confundentes como son, por ejemplo, el uso de antidepresivos en depresiones más graves y por tanto con mayor riesgo de suicidio (Baetghe y Cassidy 2013). Por otro lado, su uso ha sido asociado a virajes, estados mixtos y ciclación rápida, los que a su vez son factores del riesgo para el

suicidio (Baetghe y Cassidy, 2013; Pacchiarotti et al. 2013). Aparentemente, los actos suicidas asociados al tratamiento son más altos al inicio de éste y su riesgo parece disminuir cuando se mantiene en el tiempo (Tondo et al. 2008; Baldessarini et al. 2012b). Asimismo, el uso de antidepresivos en monoterapia ha sido asociado a un mayor riesgo suicida que la combinación con anticonvulsivantes (Pacchiarotti et al. 2011; Yerevarian et al. 2007; 2013).

Es importante precisar que los estudios sobre suicidio tienen, en su mayor parte, un poder estadístico bajo, ya que se trata de un *outcome* poco frecuente desde este punto de vista (Pacchiarotti et al. 2013). Asimismo, muchos estudios utilizan el *outcome suicidabilidad* que se refiere a los pensamientos, conductas suicidas y suicidio consumado, sin separar entre estas variables a pesar de ser diferentes en su naturaleza, lo que ha contribuido a la pérdida de información relevante (Meyer et al. 2010). Otro factor importante que explica la escasez de información es que los pacientes con ideación suicida son excluidos de la mayoría de ensayos clínicos por motivos éticos (Grunze et al. 2008).

En el año 2004, la FDA exigió que se pusiera una advertencia *–black box warning–* para todos los antidepresivos, relacionada con el aumento de riesgo de *suicidabilidad* en pacientes pediátricos y en el 2007 se extendió hasta la edad de 24 años (FDA, 2013). Asimismo, en el 2005 se sumó a esta advertencia la agencia europea (EMA) (Möller et al. 2008). La primera advertencia de la FDA, se basó en un metanálisis de reportes de efectos adversos relacionados con pensamientos y conductas suicidas, realizado con información proveniente de las compañías farmacéuticas y limitado a ISRS y ISRSN para diferentes patologías (2/3 depresión mayor) (Hammad et al. 2006; Mosholder and Willy, 2006; Gibbons et al. 2012). Sus resultados indicaban una mayor frecuencia de *suicidabilidad* en pacientes pediátricos expuestos a antidepresivos vs placebo [OR 1,78 (IC 95%, 1,14-2,77)]. No se reportaron muertes por suicidio (Meyer et al. 2011). La extensión a los adultos jóvenes (hasta 24 años) se basó en un segundo metanálisis que incluyó 372 ensayos clínicos randomizados-controlados de antidepresivos versus placebo para diferentes enfermedades, y que mostró un efecto de los antidepresivos sobre *suicidabilidad* dependiente de la edad (Stone et al. 2009). En concreto, al modelar la edad como variable continua, la *Odds Ratio* (OR) de *suicidabilidad* (ideación + actos

suicidas) bajó a razón de 2,6% (IC 95% -3,9—1,3) por año de edad, mientras que para actos suicidas la OR bajó a razón de 4,6% por año de edad (Stone et al. 2009). Al agruparlas por intervalos etarios: menores de 25 años, 25-64 años y mayores de 65 años, la OR de *suicidabilidad* fue de 1,62 (IC 95% 0,97- 2,71), 0,79 (IC 95% 0,64-0,98) y 0,37 (IC 95% 0,18-0,76) respectivamente. Para el outcome *actos suicidas* fue de 2,3 (IC 95% 1,04-5,09), 0,87 (IC 95% 0,58-1,29) y 0,06 (IC 95% 0,01-0,76) respectivamente (Stone et al. 2009).

Se trata sin embargo, de un tema polémico que ha sido cuestionado posteriormente en múltiples estudios (Moller et al. 2008; Meyer et al. 2011; León et al. 2011; Gibbons et al. 2012).

Para explicar el fenómeno del aumento de riesgo de suicidabilidad asociado a la edad, se ha argumentado que los adolescentes pueden ser más sensibles a los efectos activantes de los antidepresivos, como son la irritabilidad, inquietud, acatísia, rabia y ansiedad, los que a su vez podrían aumentar el riesgo suicida (Baldessarini et al. 2006b). También podría deberse a que presentan con frecuencia síntomas mixtos no diagnosticados (Youngstrom et al.2008). Esto último, es un factor de riesgo de suicidio identificado también para población adulta. (Akiskal et al. 2005; Pompili et al. 2009; Rihmer y Gonda, 2011).

En resumen, la evidencia actual sobre la relación entre antidepresivos y el aumento o la disminución del riesgo suicida sigue siendo poco concluyente para la depresión mayor unipolar y especialmente deficiente para la depresión bipolar (Möller et al. 2008; Reeves and Ladner, 2010; Baldessarini et al. 2012b; Pacchiarotti et al. 2013). Hasta que dispongamos de mayor información en este sentido, se deben tomar precauciones adecuadas en este tipo de pacientes, estar atentos a la presencia de síntomas mixtos, monitorizar la aparición de ideas suicidas e intervenir en consecuencia.

### **1.3.3. Otros Tratamientos.**

El tratamiento profiláctico con litio para la prevención de actos suicidas y suicidio consumado en el trastorno bipolar está apoyado por una amplia evidencia científica

(Baldessarini et al. 2006a; Müller-Oerlinghausen y Lewitzka, 2010; Cipriani et al. 2013). El riesgo suicida disminuye hasta 5 veces en pacientes tratados vs no tratados con litio [RR 5,5 (IC 95% 3,75-8,2)] (Baldessarini et al. 2012b). Aparentemente, el litio ejerce su efecto reduciendo el riesgo y la severidad de la recurrencias de episodios depresivos o mixtos, así como reduciendo la impulsividad y agresividad de los pacientes (Baldessarini et al. 2012b).

Con referencia a los anticonvulsivantes, en el año 2008 la FDA hizo una alerta en relación a un posible aumento del riesgo de suicidabilidad asociado a su uso, basado en un metanálisis de 11 antiepilépticos para 20 indicaciones diferentes (epilepsia, trastornos psiquiátricos y otras condiciones) (FDA, 2013b). Como consecuencia de esto, Leon et al. (2012) hicieron un metanálisis para evaluar el riesgo de suicidabilidad asociado a los anticonvulsivantes que tienen aprobación de la FDA para el tratamiento del trastorno bipolar (carbamazepina, lamotrigina, valproato). No encontraron diferencia en *suicidabilidad* en los períodos que estaban expuestos vs los que no estaban expuestos [Hazard Ratio HR 0,93 (IC 95%, 0,45-1,92)] (Leon et al. 2012). Por otro lado, tampoco existe evidencia de que posean un efecto protector sobre el riesgo de suicidio (Baldessarini et al. 2012b).

En relación a los antipsicóticos, destaca la clozapina que ha mostrado un efecto significativo en la reducción del riesgo suicida en pacientes con esquizofrenia (Meltzer et al. 2003; Kerwin y Bolonna, 2004), aunque es un efecto sobre el que no hay datos sólidos para el trastorno bipolar. No existe evidencia concluyente sobre el potencial de los otros antipsicóticos en la reducción del riesgo suicida (Baldessarini et al. 2012b).

Existe evidencia preliminar que sugiere que el manejo clínico intensivo y la psicoterapia suman al efecto del litio sobre el riesgo suicida (Rucci et al. 2002), aunque en general, la evidencia sobre el posible rol que tienen las intervenciones psicosociales sobre el riesgo de suicidio en el trastorno bipolar es escasa (Pompili et al. 2009; Chesin y Stanley, 2013).

Por último, no existe evidencia a favor del rol de la terapia electroconvulsiva u otros métodos físicos para la prevención de suicidio en el trastorno bipolar (Read y Bentall, 2010; Baldessarini et al. 2012b).



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

### **(Estudio I)**

- Los pacientes con depresión bipolar que han estado expuestos a antidepresivos tienen un curso y características clínicas diferentes que los no expuestos.
- Los pacientes con depresión bipolar que han estado expuestos a antidepresivos tienen mayor incidencia de virajes, episodios mixtos y ciclación rápida que los no expuestos.
- Los pacientes expuestos a antidepresivos durante un episodio agudo de depresión bipolar presentan diferente respuesta al tratamiento dependiendo de su subtipo diagnóstico (tipo I vs tipo II).

### **(Estudio II)**

- Los pacientes con depresión bipolar que han estado expuestos a antidepresivos tienen mayor riesgo de presentar ideación y actos suicidas.
- El riesgo suicida y los factores clínicos asociados al suicidio son diferentes para el trastorno bipolar tipo I y tipo II.

### **(Estudio III)**

- La polaridad predominante diferencia subgrupos de pacientes con trastorno bipolar que presentan características clínicas, demográficas y pronósticas diferentes.
- La polaridad predominante es una herramienta útil como predictor de riesgo suicida en el trastorno bipolar.



## **2.2. OBJETIVOS.**

### **2.2.1. Primarios**

- Caracterizar los factores demográficos y clínicos asociados al uso de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar.
- Caracterizar factores demográficos y clínicos asociados a la ideación o actos suicidas.
- Valorar la asociación entre uso de antidepresivos y conductas suicidas.
- Identificar factores predictores de riesgo suicida en el trastorno bipolar.

### **2.2.2. Secundarios**

- Comparar los resultados y complicaciones del tratamiento con o sin antidepresivos de un episodio depresivo bipolar agudo a lo largo de 12 semanas de seguimiento, utilizando un diseño naturalístico.
- Comparar riesgo y diferencias clínicas asociadas a suicidabilidad entre los pacientes con trastorno bipolar tipo I y II.
- Valorar la replicabilidad y utilidad del concepto de polaridad predominante y su asociación con el curso de la enfermedad en una muestra multicéntrica internacional.
- Evaluar el efecto de incluir episodios mixtos dentro de polaridad predominante depresiva versus maníaca y su utilidad como predictor de riesgo suicida.

### **3. METODOLOGÍA**



### **3. METODOLOGÍA**

#### *3.1. Estudios I y II.*

##### **3.1.1 Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio naturalístico, de cohorte prospectivo.

##### **3.1.2. Población del estudio.**

Los pacientes incluidos en los estudios tenían diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o II, y estaban en seguimiento sistemático en nuestra Unidad de Trastorno Bipolar. Los pacientes pertenecen al sector de Esquerra de L'Eixample o fueron previamente derivados para seguimiento desde otros centros de salud mental en Barcelona o desde otros centros en España (Vieta, 2011). Todos los pacientes incluidos en el estudio, firmaron un consentimiento informado para el uso de sus datos en forma anónima, de acuerdo al protocolo aprobado previamente por el Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona.

##### **3.1.3. Criterios de inclusión.**

Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o II, según criterios del DSM-IV. Los diagnósticos fueron hechos clínicamente por los especialistas, basados en entrevistas con los pacientes y al menos un familiar de primer grado o cuidador. Todos los diagnósticos fueron confirmados mediante la Entrevista Clínica Estructurada para DSM IV (SCID I y II). Debían ser mayores de edad, y hablar catalán o castellano de manera fluida.

Debieron completar 12 semanas de seguimiento, durante y después de un episodio depresivo (episodio index), durante el cual se evaluaron conductas suicidas.

El tratamiento previo y durante el seguimiento de los pacientes se realizó de acuerdo a criterios clínicos de los especialistas de la Unidad de Trastorno Bipolar e independientemente del protocolo de seguimiento. Los tratamientos podían incluir

carbonato de litio, anticonvulsivantes, antidepresivos, antipsicóticos, benzodiazepinas y terapia electroconvulsivante.

#### **3.1.4. Criterios de exclusión.**

Se excluyeron los pacientes que no firmaron el consentimiento informado, pacientes menores de 18 años y pacientes con comorbilidad médica mayor que pudiera estar asociada con peor funcionalidad o bajo cumplimiento del seguimiento.

#### **3.1.5. Evaluación clínica de los pacientes.**

Se hicieron entrevistas semiestructuradas a los pacientes y familiares de primer grado/cuidadores, además de revisar historias clínicas para determinar las variables socio-demográficas y clínicas más relevantes, como son edad de inicio (definida en forma retrospectiva, como la edad aproximada desde las primeras manifestaciones clínicas del trastorno posteriormente diagnosticado como trastorno bipolar), número de episodios y hospitalizaciones/año, recurrencias, tratamientos utilizados previamente, virajes durante tratamientos antidepresivos previos, etc. Además de las variables clínicas y demográficas estándar, se estimó la polaridad predominante (Colom et al. 2006), definida como  $\geq$  de 2/3 de los episodios depresivos o maníacos (manía/hipomanía/episodios mixtos) desde el debut de la enfermedad, basados en criterios de DSM-IV.

Se hizo una evaluación basal por un especialista en psiquiatría al inicio del seguimiento, mediante una entrevista semiestructurada, que fue complementada en esa visita y en las visitas de seguimiento por la escala 17-ítem Hamilton Depression Rating Scale (17-HDRS) y la Young Mania Rating Scale (YMRS), ambas en su versión validada al Español (Colom et al. 2002; Bobes, et al. 2003). Se realizó seguimiento semanal durante las primeras 8 semanas del episodio index y bisemanal hasta los 6 meses.

Para valorar los resultados de los distintos tratamientos y del seguimiento en el *episodio index*, se definieron algunos *outcomes* específicos:

1. *Suicidabilidad* definida como las experiencias vitales narradas por el paciente o familiar/cuidador que involucren ideación suicida clara o actos suicidas durante las evaluaciones clínicas y el ítem número 3 de la 17-HDRS.

Para definir los resultados del tratamiento farmacológico nos basamos en las guías recientemente propuestas por la *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) (Tohen et al. 2009):

2. *Respuesta*: reducción del puntaje de la HDRS  $\geq 50\%$ .
3. *Remisión*: HDRS-17  $\leq 7$  puntos.
4. *Recuperación* : remisión sostenida durante  $\geq 8$  semanas;
5. *Recaída*: nuevo episodio en las 12 semanas posteriores a la remisión;
6. *Recurrencia*: nuevo episodio después de 12 semanas desde la remisión;
7. *Viraje*: hipomanía, manía o episodio mixto según DSM-IV,  $\leq 12$  semanas desde la intervención.

### **3.1.6. Análisis de datos.**

Se realizaron análisis bivariados para buscar asociaciones entre factores demográficos y clínicos y el uso de tratamiento antidepresivo, usando ANOVA (F) para variables continuas y tablas de contingencia ( $\chi^2$ ) para medidas categóricas. Los factores relevantes desde el punto de vista clínico y los que presentaron una asociación significativa (utilizando la corrección de Bonferroni) en este análisis preliminar, se incluyeron en un modelo de regresión logística múltiple para obtener la Odds Ratio (OR) y sus respectivos IC 95%.

Se utilizó la misma metodología para buscar las asociaciones entre suicidabilidad y variables clínicas.

## **3.2 Estudio III**

### **3.2.1 Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio multicéntrico, naturalístico de cohorte y prospectivo.

### **3.1.2. Población del estudio.**

Para la realización de este estudio, participaron varios centros ubicados en distintas partes del mundo: Barcelona, Cataluña (España); Belmont, Massachussets (EEUU); Buenos Aires (Argentina); Cagliari, Cerdeña (Italia); Bundang, Gyeonggi (Korea). Todos los pacientes incluidos en el estudio, firmaron un consentimiento informado para el uso de sus datos en forma anónima y su realización fue aprobada por el comité de ética correspondiente.

### **3.1.3. Criterios de inclusión.**

Se incluyeron sólo pacientes mayores de 18 años, que firmaron el consentimiento previamente y con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I, según criterios del DSM-IV. Los pacientes fueron tratados según requerimientos clínicos y el criterio de los especialistas en los diferentes centros.

### **3.1.4 Evaluación clínica**

Los pacientes fueron diagnosticados inicialmente basados en la entrevista estructurada del DSM-IV para los ejes I y II (SCID) y posteriormente seguidos en forma regular.

Mediante el seguimiento prospectivo y entrevistas a pacientes, familiares y revisión de datos clínicos, se obtuvo información del curso evolutivo de los pacientes.

Se compararon datos demográficos y clínicos relevantes para las distintas polaridades predominantes, según la definición hecha por Colom et al. (2006). Como análisis secundario, se realizaron comparaciones con los episodios mixtos sumados a polaridad predominante maníaca y a depresiva, y también se hicieron análisis con una definición diferente de polaridad predominante, para poner a prueba el concepto (>51% de episodios).

### **3.1.4. Análisis de datos.**

Para el análisis de datos se utilizó el mismo método que en los estudios I y II.

#### **4. LISTA DE PUBLICACIONES Y RESUMEN DE RESULTADOS**





#### 4.1 LISTA DE PUBLICACIONES

- I. **Undurraga, J.**, Baldessarini, R. J., Valentí, M., Pacchiarotti, I., Tondo, L., Vázquez, G., & Vieta, E. (2012). Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. *Journal of affective disorders*, 139(1), 89–93. doi:10.1016/j.jad.2012.01.027
  
- II. **Undurraga, J.**, Baldessarini, R. J., Valenti, M., Pacchiarotti, I., & Vieta, E. (2012). Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(6), 778–782. doi:10.4088/JCP.11m07041
  
- III. Baldessarini, R. J., **Undurraga, J.**, Vázquez, G. H., Tondo, L., Salvatore, P., Ha, K., Khalsa, H.M., Lepri, B., Ha, T.H., Chang, J.S., Tohen, M., Vieta, E. (2012). Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 293–302. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01818.x

Factor de Impacto (total): 13,964

## 4.2. RESUMEN DE RESULTADOS

I. **Undurraga, J., Baldessarini, R. J., Valentí, M., Pacchiarotti, I., Tondo, L., Vázquez, G., & Vieta, E. (2012). Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. *Journal of affective disorders*, 139(1), 89–93. doi:10.1016/j.jad.2012.01.027**

El valor y seguridad de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión bipolar, tanto en fases agudas como en la prevención de la aparición de nuevos episodios, sigue siendo un tema controversial e incierto. La evidencia que apoya su uso es inconsistente, sin embargo siguen siendo el tratamiento más utilizado en éstos pacientes.

El objetivo de este estudio era caracterizar las diferencias clínicas y demográficas asociadas al uso de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar. Como objetivo secundario, quisimos comparar los resultados del tratamiento con o sin antidepresivos de un episodio depresivo bipolar agudo *index*, seguidos prospectivamente en un contexto naturalístico, es decir, cercano a la práctica clínica habitual.

Analizamos las características clínicas y demográficas de 290 pacientes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o II, cursando un episodio depresivo mayor agudo. El 80% de la muestra se trató con antidepresivos y ambos grupos recibieron estabilizadores del ánimo (esto último, sin diferencia estadística entre ambos grupos). Evaluamos los factores asociados al uso de antidepresivos utilizando análisis bivariados, corregidos con el método de Bonferroni. Posteriormente realizamos un modelo de regresión logística múltiple utilizando las variables que mostraron una diferencia significativa o que consideramos clínicamente relevantes. Asimismo, valoramos las diferencias en *outcomes* respuesta ( $\geq 50\%$  reducción en HDRS-17), así como *outcomes* adversos tales como virajes durante el episodio *index*.

El análisis bivariado preliminar mostró que el tratamiento antidepresivo está asociado 18,6 veces más a la *polaridad predominante depresiva*; 8,2 veces más a *síntomas melancólicos* en el episodio índice; 3,6 veces más a *latencia en el diagnóstico*;

3,4 veces menos a *diagnóstico de trastorno bipolar tipo I*; 2,8 veces más riesgo de tener un episodio depresivo como debut. Las diferencias en la variable *suicidabilidad* no fueron significativas entre los grupos (AD n=56 [24%] vs no AD n=7 [12,5%]; p=0,06), tampoco lo fue la prevalencia de *ciclación rápida* (AD n=44 [18,9%] vs no AD n= 5 [8,8%]; p=0,07), ni los *episodios mixtos/año* (AD 0,031 vs no AD 0,019; p 0,26).

Los factores asociados al uso de antidepresivos en depresión bipolar utilizando la regresión logística fueron (en orden jerárquico): (1) Más años de enfermedad, (2) debut de enfermedad con episodio depresivo, (3) más depresiones/año, (4) episodio index con características melancólicas, (5) menor carga familiar de trastornos afectivos.

A las 8 semanas de seguimiento del episodio index, el grupo de pacientes con antidepresivos presentó menor respuesta (64,4%; 38,6% al descontar los virajes) que el grupo sin antidepresivos (82,1%; 78,6% al descontar los virajes). Encontramos asimismo, un riesgo de viraje asociado al tratamiento ( $\leq 8$  semanas desde el inicio) de 25,8% para el grupo expuesto a antidepresivos vs 3,5% en el grupo no expuesto ( $p < 0,001$ ). Asimismo, observamos una tendencia hacia una mejor respuesta en el grupo de pacientes con trastorno bipolar tipo II, aunque no fue significativa al corregirla con el método de Bonferroni.

Como conclusión, observamos que la prevalencia de uso de antidepresivos para el tratamiento de la depresión bipolar aguda es muy alta, incluso en un centro especializado como el nuestro, y está asociado a una historia de depresión más severa. Los virajes fueron 7 veces más altos en el grupo expuesto a antidepresivos, incluso con tratamiento coadyuvante con estabilizadores del ánimo.

**II. Undurraga, J., Baldessarini, R. J., Valenti, M., Pacchiarotti, I., & Vieta, E. (2012). Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(6), 778–782. doi:10.4088/JCP.11m07041**

El riesgo de suicidio en los pacientes con trastorno bipolar es 20 veces más alto que en la población general y corresponde al 15-20% de las causas de muerte en estos pacientes. Se han identificado múltiples factores de riesgo relacionados con el riesgo de suicidio, aunque debido a las limitaciones metodológicas y éticas que tiene este tema, los resultados son inconsistentes. El suicidio en el trastorno bipolar requiere mayor estudio, en especial lo relativo a las diferencias entre subtipos de pacientes y el uso de antidepresivos.

El objetivo de este estudio era caracterizar las variables demográficas y clínicas asociadas a *ideación* y a *actos suicidas*, incluyendo el uso de antidepresivos. Como objetivo secundario, se planteó evaluar específicamente el riesgo en los subgrupos de pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II.

Analizamos las características demográficas y clínicas de 204 pacientes adultos con trastorno bipolar tipo I y 86 con trastorno bipolar tipo II, en seguimiento sistemático en nuestra unidad (media de seguimiento de la muestra 9,3 años). Se realizó un análisis bivariado en una primera etapa y posteriormente se realizó un modelo de regresión logística con los factores que mostraron una asociación estadística significativa (utilizando el método de corrección de Bonferroni), más otros factores que consideramos clínicamente relevantes.

Los factores asociados independiente y significativamente a *ideación suicida* fueron (en orden jerárquico): (1) actos suicidas; (2) Mayor número de exposiciones a tratamiento antidepresivo; (3) polaridad predominante depresiva; (4) más episodios mixtos/año; (5) episodio de debut de polaridad depresiva; (6) uso de terapia electroconvulsiva; (7) mayor latencia en el diagnóstico de trastorno bipolar; (8) desempleo; (9) síntomas melancólicos; (10) trastornos del eje II; (11) ciclación rápida; (12) mayor número de depresiones/año.

Asimismo, los factores asociados independiente y significativamente a *actos suicidas* fueron (en orden jerárquico): (1) ideación suicida; (2) más episodios mixtos/año; (3) comorbilidad del eje II; (4) sexo femenino; (5) mayor número de exposiciones a tratamiento antidepresivo; (6) ciclación rápida; (7) polaridad predominante depresiva; (8) historia familiar de trastornos afectivos; (9) hospitalizaciones psiquiátricas previas.

Las variables predictoras de *ideación suicida* utilizando regresión logística fueron: (1) Polaridad predominante depresiva; (2) más episodios mixtos/año; (3) presencia de síntomas melancólicos. Para *actos suicidas* fueron: (1) más episodios mixtos/año; (2) sexo femenino; (3) polaridad predominante depresiva; (4) mayor latencia para el diagnóstico de trastorno bipolar.

En relación a las diferencias entre trastorno bipolar tipo I y II, la prevalencia de ideación suicida fue mayor en el tipo II (53,4% vs 36,7%;  $p < 0,02$ ); aunque para actos suicidas fue similar (20,1% vs 19,7%). No hubo diferencias en las variables del modelo predictor de *suicidabilidad* (ideación y/o actos) para el trastorno bipolar tipo I vs II. Los pacientes con ambos subtipos de enfermedad presentaron un riesgo de *suicidabilidad* similar. Sin embargo, los pacientes con trastorno bipolar tipo I, presentaron mayor riesgo de hospitalizaciones psiquiátricas y desempleo, y los con tipo II mayor riesgo de polaridad predominante depresiva.

En resumen, los factores de riesgo asociados a la ideación y los actos suicidas en el trastorno bipolar tienen que ver con una mayor severidad de la enfermedad y con la presencia de síntomas mixtos y polaridad predominante depresiva, así como el sexo femenino y la mayor latencia en el diagnóstico. Asimismo, observamos que el riesgo de ideación y conductas suicidas en el trastorno bipolar tipo II es tan alto como en el tipo I, lo que sugiere que éste subtipo no es una variante *más leve* de la enfermedad, sino clínicamente diferente.

III. Baldessarini, R. J., Undurraga, J., Vázquez, G. H., Tondo, L., Salvatore, P., Ha, K., Khalsa, H.M., Lepri, B., Ha, T.H., Chang, J.S., Tohen, M., Vieta, E. (2012). Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 293–302. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01818.x

La polaridad predominante es un concepto propuesto por Colom et al. (2006) para definir subgrupos de pacientes con trastorno bipolar de acuerdo al número de episodios mayores de depresión o hipomanía/manía. Se define como una relación  $\geq 2:1$  de un tipo de episodios sobre los de polaridad opuesta. Esta definición tendría implicaciones pronósticas y terapéuticas en el curso de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo fue valorar la replicabilidad del concepto de polaridad predominante en un estudio internacional multicéntrico y así como su asociación con factores clínicos, en particular el riesgo suicida, que pudieran guiar las intervenciones terapéuticas en el futuro. Como objetivo secundario, se evaluó el efecto de incluir los episodios mixtos dentro de la polaridad predominante depresiva versus la maníaca.

Para este estudio se utilizaron los datos de 928 pacientes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I, en seguimiento sistemático, provenientes de cinco centros internacionales dedicados a la atención clínica y a la investigación en Argentina, España, Italia, Corea del Sur y Estados Unidos.

Se compararon las características clínicas y demográficas más relevantes en cada grupo (polaridad depresiva vs polaridad hipomaníaca/maníaca) utilizando la definición clásica y posteriormente ampliándola hasta  $\geq 51\%$  de polaridad predominante. Luego se hicieron comparaciones sumando los episodios mixtos a la polaridad depresiva. Los factores que diferían significativamente entre los grupos (utilizando la corrección de Bonferroni), se evaluaron mediante regresión logística para observar su asociación con la polaridad predominante.

Para valorar específicamente la relación entre el riesgo de actos suicidas y polaridad depresiva (con y sin episodios mixtos), se realizó un metanálisis de efectos aleatorios, utilizando los datos de publicaciones previas sumados a los datos de los

centros participantes en este estudio. De igual forma y con un objetivo exploratorio, consideramos el riesgo suicida como una variable continua en función de la proporción de recurrencias en depresión o episodios mixtos.

Un 52,7% (n = 489) de la muestra pudo ser clasificado de acuerdo a la definición de polaridad predominante. Al dividir el tiempo en quintiles, la proporción de pacientes clasificados como polaridad predominante se mantuvo estable en el tiempo, lo que, sumado a la robusta asociación entre polaridad del primer episodio y polaridad predominante posterior, indica la utilidad del concepto desde fases tempranas de la evolución de la enfermedad.

Los factores asociados preliminarmente con polaridad predominante depresiva fueron (utilizando la corrección de Bonferroni:  $p < 0,004$ ): (1) mayor latencia para el diagnóstico de trastorno bipolar; (2) primer episodio depresivo o mixto; (3) actos suicidas previos; (4) episodios mixtos previos; (5) estar casado. Los factores asociados preliminarmente con la polaridad predominante maníaca (corregidos) fueron: (1) primer episodio maníaco o psicótico; (2) educación formal  $\geq 12$  años; (3) historia familiar de trastornos afectivos.

La regresión logística mostró que la polaridad predominante depresiva está significativa e independientemente asociada a una mayor latencia para el diagnóstico de trastorno bipolar y a mayor riesgo de actos suicidas.

Los pacientes no clasificados tuvieron riesgos intermedios para todas las variables y aumentar los límites de la definición a  $\geq 51\%$  no aportó nada importante.

En relación al suicidio, los pacientes con depresión predominante en comparación con hipomanía/manía predominante tienen un RR de 2,5 (IC 95% 0,4-14,8), que aumentó casi al doble al sumar los episodios mixtos en los primeros [RR 4,6 (IC 95% 2,2-9,9)]. Al metanalizar las distintas muestras sumadas a publicaciones previas sobre el tema, observamos que los pacientes con polaridad predominante depresiva presentaron un RR de 1,98 (IC 95% 1,51-2,6). Además, se observó que el riesgo suicida tiene una relación directa continua con el aumento proporcional de episodios depresivos y mixtos en el curso longitudinal de la enfermedad.

Resumiendo, los resultados sugieren que la clasificación por polaridad predominante es un buen diferenciador del curso clínico y pronóstico de los pacientes



con trastorno bipolar. Destaca la asociación entre polaridad predominante depresiva y el debut de enfermedad con episodios depresivos o mixtos, la presencia de más episodios mixtos durante la evolución y el aumento del riesgo de actos suicidas. Asimismo, sumar los episodios mixtos a la polaridad predominante depresiva, aumenta significativamente su asociación con los actos suicidas y la capacidad predictiva de morbilidad a largo plazo de los primeros episodios. Por último, esta clasificación permite planificar las intervenciones terapéuticas según las características clínicas de los pacientes, además de abrir la posibilidad de buscar marcadores biológicos a partir de subgrupos con comportamiento clínico diferente.

## **5. ESTUDIOS PUBLICADOS**









Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Journal of Affective Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)

## Brief report

## Bipolar depression: Clinical correlates of receiving antidepressants

Juan Undurraga<sup>a,b</sup>, Ross J. Baldessarini<sup>b,c</sup>, Marc Valentí<sup>a</sup>, Isabella Pacchiarotti<sup>a</sup>,  
Leonardo Tondo<sup>b,c,d</sup>, Gustavo Vázquez<sup>b,e</sup>, Eduard Vieta<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Bipolar Disorders Program, Institute of Neuroscience, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>b</sup> International Consortium for Bipolar Disorder Research, McLean Hospital, Belmont, MA, United States

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

<sup>d</sup> Lucio Bini Mood Disorders Center, Cagliari, Sardinia, Italy

<sup>e</sup> Department of Neuroscience, Palermo University, Buenos Aires, Argentina

## a r t i c l e i n f o

## Article history:

Received 29 August 2011

Received in revised form 23 January 2012

Accepted 23 January 2012

Available online 9 March 2012

## Keywords:

Antidepressants  
Bipolar disorder  
Depression  
Mood-stabilizers  
Response  
Switch

## a b s t r a c t

**Background:** The efficacy and tolerability of antidepressants (ADs) to treat or avoid episodes of depression in bipolar disorder (BPD) patients as well as reasons for using them remain unresolved.

**Methods:** We analyzed patient-characteristics and outcomes of episodes of acute major depression among 290 adult, DSM-IV BPD patients (71% type-I, 52% women) at the Hospital Clínic of Barcelona; 80% were given an AD and 20% were not; 80% of both groups also received mood-stabilizers. We evaluated factors associated with AD-treatment using bivariate analyses and multiple logistic-regression modeling.

**Results:** Factors associated with AD-use by multivariate modeling ranked: [a] more years ill, [b] depressive first-lifetime episode, [c] more depressions/year, [d] melancholic index episode, and [e] less affective illness in first-degree relatives. Within 8 weeks, depression improved by  $\geq 50\%$ , less often among BPD patients given an AD (64.4%; 38.6% without switching into hypo/mania) than not (82.1%; 78.6% without switching).

**Conclusions:** Use of ADs to treat acute BP-depression was very common and associated with a more severe clinical history. Mood-switching was prevalent with AD-treatment even with mood-stabilizers present.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The value and tolerability of antidepressant drugs (ADs) for the treatment or prevention of depressive episodes of bipolar disorder (BPD) patients remain surprisingly uncertain (Baldessarini et al., 2010). Recent reviews of controlled trials of antidepressant treatment focusing on acute depression have drawn inconsistent conclusions, finding either support of efficacy with low risk of switching into elevated mood-states (Gijsman et al., 2004), or lack of consistent efficacy (Sidor and MacQueen, 2011). However, only five of nine trials

included in those reviews or reported more recently involved only cases of BP-depression with response rates. Two of these found superior efficacy of an AD over placebo (Cohn et al., 1989; Tohen et al., 2003) and three did not (Nemeroff et al., 2001; Sachs et al., 2007; McElroy et al., 2010). Our preliminary, random-effects meta-analysis of the five trials yielded a nonsignificant pooled drug/placebo response rate ratio (RR: 1.26 (95% confidence-interval [CI]: 0.90–1.78;  $z=1.44$ ,  $p=0.15$ ). Conversely, however, a recent meta-analysis of 10 controlled trials directly comparing BP and unipolar (UP) depressive cases found little difference between pooled AD responses by diagnosis (Vázquez et al., 2011).

The preceding findings leave the possible clinical value of ADs for acute BP-depression uncertain. Their inconsistencies may reflect technical differences among trials or involve potential confounds, such as conflation of clinical nonresponse

Corresponding author at: Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clínic Barcelona, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2275400; fax: +34 93 2275795.

E-mail address: [evieta@clinic.ub.es](mailto:evieta@clinic.ub.es) (E. Vieta).

with switching into mixed-dysphoric mood-states, and effects of co-treatment with mood-stabilizing drugs (Tondo et al., 2010; Rybakowski, 2012). Given these uncertainties, additional studies of AD effects in BP-depression are needed. Moreover, since antidepressants are the most commonly used and long-sustained treatments for BPD patients, regardless of current phase of illness (Baldessarini et al., 2007, 2008), reasons for this practice, and characteristics of BPD patients given ADs or not remain uncertain.

Accordingly, colleagues at the present study-site recently evaluated factors associated with responsiveness to AD-treatment in BPD patients (Pacchiarotti et al., 2011a), those associated with manic-switching during AD-treatment (Valenti et al., 2011), use of AD in mixed states (Valenti et al., in press), comparisons of AD alone or combined with mood-stabilizers (Pacchiarotti et al., 2011b), and factors that explain why clinicians maintain AD-treatment even during acute manic episodes (Rosa et al., 2010). We now report on an independent study involving 290 adult, currently depressed BPD patients at the University of Barcelona to distinguish characteristics of those who did or did not receive AD treatment during acute episodes of major depression.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

This prospective, naturalistic, cohort study involved 290 consenting adult patients in the BPD Program of the Hospital Clínic of the University of Barcelona, treated clinically with systematic follow-up. All patients provided written, informed consent for anonymous and aggregate analysis and reporting of their clinical findings, following review and approval of the study protocol by the Hospital ethics committee. All patients currently attending the study clinic with a DSM-IV diagnosis of BPD, type-I (BP-I) or type-II (BP-II), in a current DSM-IV major depressive episode were included and treated clinically. Diagnoses were backed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV, I and II (SCID-I and -II; First et al., 1997), and supported by a 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17 (Hamilton, 1967)) total score of  $\geq 20$  at intake and Young Mania Rating Scale (YMRS (Young et al., 1978)) score  $\geq 7$ , using validated Spanish-language versions of the scales (Colom et al., 2002; Bobes et al., 2003). Treatments were determined clinically by each patient's treating psychiatrist, and included antidepressants (ADs), lithium, anticonvulsants, antipsychotics, and electroconvulsive treatment (ECT). Patients with major medical co-morbidities were excluded but psychiatric co-morbidity was allowed. Systematic, prospective follow-up involved weekly visits for the first two months, and biweekly to six months.

### 2.2. Clinical assessments

Structured interviews with patients and family members, medical records, and systematic follow-up assessments provided socio-demographic data and clinical details of illness history, including sex, approximate age at onset and years to diagnosis of BPD, first-episode type, diagnosis (BP-I or BP-II), years of illness, polarity, count and annual rate of recurrences and their predominant polarity (defined at  $\geq 2:1$

excess of depressive or mania-like [hypo/mania, mixed] episodes (Colom et al., 2006; Baldessarini et al., 2012)), seasonality of recurrences, occurrence of  $\geq 4$  major recurrences within any 12-month period (rapid-cycling), lifetime ECT courses given, number and annual rate of hospitalizations, presence of current, and timing of past psychotic symptoms and suicidal behaviors, as well as current outcome. We also recorded information about lifetime treatment, including occurrences, doses, duration and outcomes of previous AD-trials, and use of mood-stabilizers in the past and during treatment of the index depressive episode, as well as history of mood-switching during AD-treatment. We considered some of the second generation antipsychotics as mood-stabilizer agents according to the CANMAT guidelines (Yatham et al., 2009).

At intake as well as each follow-up visit, patients were assessed clinically by clinical mood-disorder experts and rated with the HDRS-17 and YMRS scales. To define specific outcomes of the index depressive episode and to characterize individual illness history, we applied operational definitions of symptomatic response (reduction of initial HDRS score by  $\geq 50\%$ ), symptomatic remission (final HDRS  $\leq 7$ ), recovery (remission sustained  $\geq 8$  weeks), subsyndromal depression (clinically symptomatic but not meeting DSM-criteria for a current major depressive episode), relapse (new DSM-IV episode of major depression within 12 weeks of remission), recurrence (new depressive episode  $> 12$  weeks following remission) and treatment-emergent mood-switch (new-onset of DSM-IV hypomania, mania, or mixed-episode following initial remission), all according to recently recommended guidelines (Pacchiarotti et al., 2011b; Tohen et al., 2009). The rate of switching during treatment and rates of response adjusted for switching (as response-switch) were recorded.

### 2.3. Data analysis

Preliminary bivariate analyses compared factors associated with AD-treatment, using ANOVA (F) for continuous measures, and contingency tables ( $\chi^2$ ) for categorical measures. Factors associated with AD-treatment in these preliminary bivariate analyses, or considered clinically relevant were tested for independent and significant association with AD-treatment using stepwise, logistic multiple regression modeling to obtain Odds Ratios (OR) and their 95% CIs. Averages are means  $\pm$  standard deviation (SD). Statistics involving multiple comparisons were Bonferroni-corrected ( $p \leq 0.05/23 \leq 0.002$ ). Analyses employed commercial statistical programs (PASW Statistics 18.0, SPSS Corp., Chicago, IL; Stata.8, StataCorp, College Station, TX; Statview.5, SAS Institute, Cary, NC).

## 3. Results

### 3.1. Subjects

Patient-subjects were 290 adults (150 women and 140 men), of mean age  $48.0 \pm 14.0$  years, diagnosed with BP-I (71.4%) or BP-II (28.6%) disorder, in index episodes of DSM-IV major depression; 233 patients (80.3%) received ADs with other medicines, and 57 (19.7%) were treated with other medicines only. Of patients given ADs in the index depressive episode, 60.9% received a serotonin-reuptake

inhibitor, 27.8% a mixed serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor, and 16.5% a tricyclic, including 3.86% given more than one AD. Mood-stabilizers were given to 79.6% of all BPD patients, including 79.8% of those given an AD and 78.6% of those not given an AD ( $\chi^2=0.044$ ,  $p=0.8$ ), including similar proportions of BP-I (84.4%) and BP-II cases (78.8%;  $\chi^2=1.27$ ,  $p=0.26$ ).

### 3.2. Bivariate analyses

Preliminary bivariate analyses (Table 1) indicated that AD-treatment was associated with the following factors before the index treatment-trial (ranked by relative risk): [a] 18.6-times more predominant ( $\geq 2:1$  episodes/year) depressive polarity of previous episodes (42.1% of the subjects could be classified by predominant polarity); [b] 8.23-times more melancholia in the index episode; [c] 3.57-times longer latency to diagnosis of BPD; [d] 3.40-times less BP-I diagnosis; [e] 3.08-more previous ECT use; [f] 2.85-times greater likelihood of a depressive first-lifetime episode; [g] 2.02-times

more depressions/year; [h] 52% more total illness; [i] 46% less family history of mood disorders in first-degree relatives; [j] 27% less likelihood of psychotic features in previous or index episodes; and [k] 20% greater current age. With respect to responses to treatment of the index depressive episode, AD-use was associated with: [l] 7.37-times more switching into elevated mood-states; [m] 60% less clinical recovery; and [n] 27% less treatment response ( $\geq 50\%$  improvement). Switching rate between different mood stabilizing agents was 19% for lithium, 23% for anticonvulsivants and 12% for antipsychotics ( $\chi^2=1.36$ ,  $p=0.51$ ).

### 3.3. Multivariate modeling

In multivariate logistic regression modeling, factors that remained significantly and independently associated with AD-treatment ranked by significance: [a] more years ill; [b] more depressions/year; [c] depressive first-lifetime episode, [d] melancholic current episode, and [e] less affective illness among first-degree relatives. In addition,  $\geq 2:1$  predominant depressive

Table 1  
Characteristics of 290 depressed bipolar disorder patients given antidepressants (AD) or not.

Factor	Total	AD given	No AD	F or $\chi^2$	p-value
Cases (n)	290	233	57	–	–
Sex (n [%])					0.185
Women	150 (51.7)	125 (53.6)	25(43.9)	1.76	
Men	140 (48.3)	108 (46.4)	32 (56.1)		
Age (years)					
At illness-onset	29.1 $\pm$ 11.7	29.5 $\pm$ 11.6	27.8 $\pm$ 12.4	0.93	0.335
Current	47.0 $\pm$ 14.0	49.6 $\pm$ 13.8	41.2 $\pm$ 12.9	17.4	b 0.0001
Family history (n [%])	121 (41.9)	89 (38.4)	32 (56.1)	5.94	0.015
First episode type (n [%])					b 0.0001
Depression	177 (61.0)	163 (70.0)	14 (24.6)	39.7	
Mania, hypomania, mixed	113 (39.0)	70 (30.0)	43 (75.4)		
Bipolar diagnosis (n [%])					0.0005
Type I	205 (70.7)	154 (75.1)	51 (24.9)	12.1	
Type II	85 (29.3)	79 (92.9)	6 (7.06)		
Years to BPD diagnosis	6.41 $\pm$ 8.20	7.50 $\pm$ 8.60	2.10 $\pm$ 3.90	11.0	b 0.0001
Total years ill	18.6 $\pm$ 10.6	20.0 $\pm$ 10.8	13.2 $\pm$ 8.00	13.7	b 0.0001
Living independently (n [%])	203 (70.0)	169 (72.5)	34 (59.6)	3.62	0.057
Episodes/year					
All	0.799 $\pm$ 0.617	0.831 $\pm$ 0.636	0.663 $\pm$ 0.515	4.42	0.066
Depressions	0.410 $\pm$ 0.365	0.455 $\pm$ 0.367	0.225 $\pm$ 0.295	19.9	b 0.0001
Mixed	0.029 $\pm$ 0.073	0.031 $\pm$ 0.078	0.019 $\pm$ 0.048	1.55	0.256
Hypomanias	0.195 $\pm$ 0.235	0.206 $\pm$ 0.244	0.148 $\pm$ 0.193	2.79	0.096
Manias	0.164 $\pm$ 0.254	0.139 $\pm$ 0.241	0.270 $\pm$ 0.279	12.6	0.0005
Predominant polarity (n [%])					b 0.0001
Depressive	69 (23.8)	67 (28.8)	2 (3.51)	43.9	
Mania-like	54 (18.6)	27 (11.6)	27 (47.7)		
Ever rapid-cycling (n [%])	49 (16.9)	44 (18.9)	5 (8.80)	3.34	0.068
Suicidal (n [%])	63 (22.7)	56 (24.0)	7 (12.5)	3.52	0.061
Lifetime psychosis (n [%])	173 (59.7)	132 (56.7)	41 (71.9)	4.44	0.035
Lifetime anxiety disorder (n [%])	112 (38.6)	86 (36.9)	26 (45.6)	1.46	0.226
Mood-stabilizer given (n [%])	230 (79.6)	186 (79.8)	44 (78.6)	0.044	0.830
Lifetime ECT (n [%])	41 (14.1)	38 (16.3)	3 (5.30)	4.60	0.032
Current melancholia (n [%])	69 (23.8)	67 (28.8)	2 (3.50)	16.1	b 0.0001
Outcomes (n [%])					
Response ( $\leq 8$ weeks)					
All patients	196 (67.8)	150 (64.4)	46 (82.1)	6.53	0.01
BP-I cases	145 (70.4)	105 (67.3)	40 (80.0)	2.93	0.09
BP-II cases	51 (61.4)	45 (58.4)	6 (100.0)	4.06	0.04
Remission	122 (41.5)	91 (39.1)	29 (55.4)	4.90	0.027
Recovery	115 (39.8)	83 (35.6)	32 (57.1)	8.73	0.003
Switched $\leq 8$ weeks (n [%])	62 (21.5)	60 (25.8)	2 (3.50)	13.5	0.0002
Response-switch (%)	46.3	38.6	78.5	–	–

Significance with Bonferroni correction (0.05/28) requires  $\leq 0.002$ .



polarity (versus hypomania, mania, or mixed-states) was strongly associated with current AD-treatment (Table 1), but was excluded from logistic modeling as it conflicted with other indices of depressive illness (including depressions/year). Factors not significantly associated with AD-treatment included: sex; age at index depression; diagnostic type (I or II); latency from onset to bipolar diagnosis; lifetime counts or annual rates of total episodes, manias–hypomanias or mixed-states; ever rapid-cycling; seasonality; suicidal thoughts or acts; lifetime ECT, ever being psychotic, and independent living.

#### 4. Discussion

We examined factors associated with AD-use in an acute index episode of major depression among types I and II BPD patients, and considered clinical outcomes. Most patients (80.3%) received AD-treatment, despite the conflicting evidence of its efficacy considered above. The overall rate of response within eight weeks of various treatments (67.8%) was similar to findings in treatment trials for unipolar major depression (Undurraga and Baldessarini, 2012), and similar among BP-I and BP-II cases, but 1.27-times lower with AD-treatment (64.4%) than without it (82.1%).

Based on multivariate modeling, factors associated with AD-treatment included: [a] more years ill, [b] more depressions/year, [c] depressive first-lifetime episode, [d] melancholic features in current depressive episode, and [e] lower risk of affective illness among first-degree relatives (Table 2). These factors and others indicated by initial bivariate comparisons (Table 1) suggest that AD treatment was chosen for BPD depressed patients with a more severe past history of depressive illness, and avoided in patients with a BP-I diagnosis or a positive family history. With AD-treatment, short-term clinical responses were less favorable (notably, clinical recovery was only half as likely), and risk of switching into mania-like states was 7.4-times (25.8%/3.5%) higher (Table 1). The lower response rates with ADs may reflect their observed association with greater illness-severity, itself probably reflecting the nature of the study-site as a referral center (Vieta, 2011).

Limitations of this study include lack of randomization, inclusion of uncontrolled treatment regimens not matched for use of specific mood-stabilizing or antimanic agents or doses, and sampling at a prominent university referral center that may not generalize to other sites. Nevertheless, such naturalistic experiences may serve as useful representations of current clinical practices and results.

The prolonged latency to the diagnosis of BPD in the present sample (averaging 6.44 years) is consistent with other

international findings (Baldessarini et al., 2003). It may be that prominent depressive morbidity, especially in early years of BPD illness, was accompanied by limited expression of elevated mood. Nevertheless, such delay in recognizing BPD clinically underscores the need for earlier recognition and introduction of appropriate treatments, particularly of mood-stabilizing agents.

In summary, the present study found that AD-treatment was very common among depressed BPD patients at an academic referral center (80.3%), and that several differences between depressed BPD patients who were treated with ADs or not were striking, including strong evidence of more prominent and intensive lifetime depressive morbidity. Treatment-responses were less favorable with AD-use than without it, perhaps owing to more severe and depression-prone lifetime illnesses. Response-rates with ADs (usually added to mood-stabilizing treatments) were similar in types I and II BPD. Responses with AD-treatment were similar to those that have been reported for unipolar depressive episodes; however, the question of relative responsiveness to ADs in bipolar versus unipolar depression requires further study in randomized trials. The rate of switching into elevated mood-states was high with AD-use (25.8%), despite use of mood-stabilizers, and was seven-times greater than the risk of spontaneous switching in the depressed BPD patients treated with mood-stabilizing or antimanic agents but not ADs. This finding does not seem to support a major protective effect of mood-stabilizers with ADs, but such reactions were associated with relatively severe illnesses and the comparison was not based on randomized treatment-assignment. These conclusions indicate that additional effort is required to identify safe and effective methods of treating BP-depression, of recognizing and appropriately treating BPD earlier, to clarify the protective effect of specific mood-stabilizers and doses against mood-switching with ADs, and to resolve the question of possible differences in AD-responses in specific types of mood disorders.

#### Role of funding source

This study was supported by a Research Fellowship from the University of Barcelona and the Spanish Foundation of Psychiatry & Mental Health, and a Josep Font Research Grant from the Hospital Clínic of Barcelona (to JU), by the Instituto de Salud Carlos III through the Centro para la Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), the Generalitat de Catalunya (2009-SGR-1022) (to EV), and by a grant from the Bruce J. Anderson foundation and the McLean Private Donors Bipolar Disorder Research Fund (to RJB).

#### Conflict of interest

Dr. Vieta is a consultant or grant recipient with: Almirall, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Schering-Plough, Takeda, and United Biosource Corporations. No other authors or immediate family members have financial relationships with pharmaceutical or biomedical corporations that might represent potential conflicts of interest in this work.

#### Acknowledgment

We acknowledge the support of the CIBERSAM.

#### References

- Baldessarini, R.J., Henk, H.J., Sklar, A.R., Chang, J., Leahy, L.F., 2008. Psychotropic medications for bipolar disorder patients in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr. Serv.* 59, 1175–1183.
- Baldessarini, R.J., Leahy, L.F., Arcona, S., Gause, D., Zhang, W., Hennen, J., 2007. Prescribing patterns of psychotropic medicines in the United

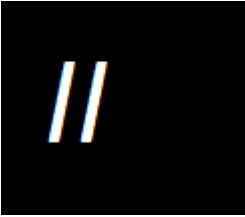
Table 2  
Multivariate logistic regression model of factors associated with antidepressant treatment.

Factor	OR [95% CI]	$\chi^2$	p-value
More years ill	1.13 [1.07–1.20]	18.6	b 0.0001
More depressions/year	37.2 [6.05–227]	15.2	b 0.0001
Depressive first episode	5.05 [2.23–11.4]	15.0	0.0001
Melancholic index episode	5.84 [1.85–18.4]	9.06	0.003
Lack of familial affective illness	2.42 [1.12–5.26]	5.00	0.025

Factors are ranked by significance.

- States for patients diagnosed with bipolar disorders. *Psychiatr. Serv.* 58, 85–91.
- Baldessarini, R.J., Undurraga, J., Vázquez, G.H., Tondo, L., Salvatore, P., Ha, K., Khalsa, H.-M.K., Lepri, B., Ha, T.H., Chang, J.S., Tohen, M., Vieta, E., 2012. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar-I disorder patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 125, 293–302.
- Baldessarini, R.J., Tondo, L., Hennen, J., 2003. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord.* 5, 169–179.
- Baldessarini, R.J., Vieta, E., Calabrese, J.R., Tohen, M., Bowden, C.L., 2010. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv. Rev. Psychiatry* 18, 143–157.
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal Re, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., 2003. Comparative psychometric study of the Spanish versions of the Hamilton Depression Rating Scale, with 6, 17, and 21 items. *Med. Clin.* 120, 693–700 (Barc.).
- Cohn, J.B., Collins, G., Ashbrook, E., Wernicke, J.F., 1989. Comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 4, 313–322.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Aran, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banús, S., Salamero, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin.* 119, 366–371 (Barc.).
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., Sánchez-Moreno, J., 2006. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 13–17.
- First, M.B., Spitzer, R., Gibbon, M., 1997. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I and Axis-II Disorders*. American Psychiatric Press Inc, Washington, DC.
- Gijsman, H.J., Geddes, J.R., Rendell, J.M., Nolen, W.A., Goodwin, G.M., 2004. Antidepressants for bipolar depression: systematic review of randomized, controlled trials. *Am. J. Psychiatry* 161, 1537–1547.
- Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296.
- McElroy, S.L., Weisler, R.H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., Agambaram, V., Merideth, C., Nordenhem, A., Young, A.H., 2010. Double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J. Clin. Psychiatry* 71, 163–174.
- Nemeroff, C.B., Evans, D.L., Gyulai, L., Sachs, G.S., Bowden, C.L., Gergel, I.P., Oakes, R., Pitts, C.D., 2001. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 158, 906–912.
- Pacchiarotti, I., Valentí, M., Bonnin, C.M., Rosa, A.R., Murru, A., Kotzalis, G.D., Nivoli, A.M., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., Colom, F., 2011a. Factors associated with initial treatment response with antidepressants in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21, 362–369.
- Pacchiarotti, I., Valentí, M., Colom, F., Rosa, A.R., Nivoli, A.M., Murru, A., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., 2011b. Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug. *J. Affect. Disord.* 129, 321–326.
- Rosa, A.R., Cruz, N., Franco, C., Haro, J.M., Bertsch, J., Reed, C., Aarre, T.F., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? Hints from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J. Clin. Psychiatry* 71, 1000–1006.
- Rybakowski, J.K., 2012. Bipolarity and inadequate response to antidepressant drugs: clinical and psychopharmacological perspective. *J. Affect. Disord.* 136, e13–e19.
- Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Calabrese, J.R., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Gyulai, L., Friedman, E.S., Bowden, C.L., Fossey, M.D., Ostacher, M.J., Ketter, T.A., Patel, J., Hauser, P., Rapport, D., Martínez, J.M., Allen, M.H., Miklowitz, D.J., Otto, M.W., Dennehy, E.B., Thase, M.E., 2007. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *New Engl. J. Med.* 356, 1711–1733.
- Sidor, M.M., MacQueen, G.M., 2011. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 72, 156–167.
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., Malhi, G.S., Calabrese, J.R., Nolen, W.A., Vieta, E., Kapczinski, F., Goodwin, G.M., Suppes, T., Sachs, G.S., Chengappa, K.R., Grunze, H., Mitchell, P.B., Kanba, S., Berk, M., 2009. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 11, 453–473.
- Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J.R., Ketter, T.A., Sachs, G.S., Bowden, C.L., Mitchell, P.B., Centorrino, F., Risser, R., Baker, R.W., Evans, A.R., Beymer, K., Dubé, S., Tollefson, G.D., Breier, A., 2003. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar-I depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1079–1088.
- Tondo, L., Vázquez, G., Baldessarini, R.J., 2010. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr. Scand.* 121, 404–414.
- Undurraga, J., Baldessarini, R.J., 2012. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 37, 851–864.
- Valentí, M., Pacchiarotti, I., Bonnin, C.M., Rosa, A., Popovic, D., Nivoli, A., Goikolea, J.M., Murru, A., Undurraga, J., Colom, F., Vieta, E., in press. Risk factors for antidepressant-related switch to mania. *J. Clin. Psychiatry*.
- Valentí, M., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Bonnin, C.M., Popovic, D., Nivoli, A.M., Murru, A., Grande, I., Colom, F., Vieta, E., 2011. Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord.* 13, 145–154.
- Vázquez, G., Tondo, L., Baldessarini, R.J., 2011. Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry* 44, 21–26.
- Vieta, E., 2011. Bipolar units and programmes: are they really needed? *World Psychiatry.* 10, 152.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Schaffer, A., Parikh, S.V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., MacQueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L.T., Young, A.H., Alda, M., Milev, R., Vieta, E., Calabrese, J.R., Berk, M., Ha, K., Kapczinski, F., 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord.* 11, 225–255.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. Rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.







# Suicidal Risk Factors in Bipolar I and II Disorder Patients

Juan Undurraga, MD; Ross J. Baldessarini, MD; Marc Valenti, MD; Isabella Pacchiarotti, MD; and Eduard Vieta, MD, PhD

## ABSTRACT

**Background:** Suicidal risks may be similar in bipolar I and II disorders, but predictive risk factors are not well established for each disorder type or across cultures.

**Method:** Accordingly, we compared selected demographic and clinical factors for long-term association with nonlethal suicidal acts or ideation in 290 *DSM-IV* bipolar I (n = 204) and II (n = 86) disorder patients followed for a mean of 9.3 years at the University of Barcelona, using preliminary bivariate comparisons followed by multivariate logistic regression modeling.

**Results:** Rates of suicidal ideation (41.5%) and acts (19.7%) were similarly prevalent with bipolar I and II disorders and somewhat more common among women. Factors significantly and independently associated with suicidal acts were determined by multivariate modeling and ranked in order of their strength of association: suicidal ideation, more mixed episodes, Axis II comorbidity, female sex, more antidepressant trials, rapid cycling, predominant lifetime depression, having been hospitalized, older onset, and longer delay of diagnosis. Suicidal ideation was associated with suicidal acts, more antidepressant trials, predominant depressions, more mixed-episodes/year, depressive first-lifetime episodes, electroconvulsive therapy use, delay of bipolar disorder diagnosis, unemployment, melancholic features, Axis II disorders, rapid cycling, and more depressions per year. Risk factors selectively associated with suicidal risk, overall, included more mixed-states per year and melancholic features, whereas hospitalization, unemployment, and predominantly depressive recurrences were more characteristic of diagnostic subtypes.

**Conclusions:** Suicidal risk-factors found to be independent of bipolar disorder diagnostic subtype included mixed-states, melancholic depressive features, and more antidepressant trials.

*J Clin Psychiatry* 2012;73(6):778–782

© Copyright 2011 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Submitted: April 4, 2011; accepted October 14, 2011.

Online ahead of print: December 27, 2011

(doi:10.4088/JCP.11m07041).

Corresponding author: Ross J. Baldessarini, MD, Mailman Research Center 312, McLean Hospital, 115 Mill St, Belmont, MA (rbaldessarini@mclean.harvard.edu).

Bipolar disorders are prevalent, often severe and disabling major psychiatric illnesses. Lifetime prevalence can be as high as 5%, if bipolar II disorder and cyclothymia are included.<sup>1,2</sup> Both bipolar I and II disorders can have devastating consequences on developmental, occupational, and social functioning, as well as high rates of mortality from all causes.<sup>3–9</sup> Major mood disorders, overall, are currently the third-leading cause of disability on a worldwide basis.<sup>10</sup> A substantial component of the disease-burden in bipolar disorder is related to suicide.<sup>11</sup> Suicide rates among patients suffering from bipolar disorder can be more than 20 times higher than the general population rate of approximately 0.015%/y.<sup>12</sup> This risk is greater than other psychiatric, substance use, and general medical disorders, including major depressive disorder across its broad range of severities.<sup>12,13</sup> Suicide accounts for 15%–20% of deaths among bipolar disorder patients,<sup>1,12</sup> with particularly high risk early in the course of the illness.<sup>12,14</sup> Several risk factors have been identified that are associated with suicidal risk in bipolar disorder patients, including current depression or mixed states, previous severe depression or suicide attempts, Caucasian ethnicity, being unmarried, current feelings of hopelessness, hostility, active abuse of alcohol or illicit drugs, limited access to support or clinical services, early sexual abuse, Axis II comorbidity, life stressors, and some aspects of medical comorbidity, including obesity and metabolic syndrome.<sup>15–18</sup> However, relationships of risk factors to suicidal ideation or behavior require further clarification, specifically in comparisons of bipolar I and II disorder patients.<sup>16,19–21</sup>

## METHOD

We compared demographic and clinical factors for association with nonlethal suicidal acts or reported suicidal ideation in patients at the University Hospital of Barcelona, Spain, with initial bivariate comparisons followed by multivariate logistic regression modeling.

### Study Design and Participants

This prospective, naturalistic, cohort study involved 290 adult patients evaluated, treated clinically, and followed at the Bipolar Disorder Program of the Hospital Clinic of the University of Barcelona. All participants (41.4% of eligible bipolar disorder adult patients) provided written, informed consent to participate and for aggregate and anonymous reporting of their clinical findings, following review and approval by the Hospital ethical review committee.

Inclusion required meeting *DSM-IV* diagnostic criteria for bipolar I (n = 204) or II (n = 86) disorders, based on clinical assessments of patients and at least 1 first-degree relative and on review of medical records—all supported by Structured Clinical Interviews for *DSM-IV* Axes I and II (SCID).<sup>22</sup> Current and previous treatments were selected clinically, independent of the study protocol, and could include lithium carbonate, anticonvulsants, antidepressants, antipsychotics, or electroconvulsive therapy (ECT). Patients with major medical comorbidities sufficiently severe as to be associated with functional disability were excluded.

In addition to standard clinical and demographic characteristics of patients, predominant polarity was rated as  $\geq 67\%$  of all mood episodes being either depressive or manialike (mania, hypomania, mixed states),

- Suicidal risk was remarkably similar in types I and II bipolar disorder patients.
- Manic-depressive mixed-state recurrences were especially strongly associated with suicidal risk.
- Suicidal risk also was associated with melancholic depression and more trials of antidepressants.

based on *DSM-IV* diagnostic criteria.<sup>23</sup> Age at onset is the approximate age at first clinical manifestations in illnesses later diagnosed as bipolar disorder. Outcomes are self-reported lifetime experiences with suicidal ideation or any nonfatal, self-injurious acts and as assessed on each clinic visit as a specific component of each clinical interview as well as by tracking the suicide item (#3) of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale<sup>24</sup> in its validated Spanish language version.<sup>25</sup> All patients also were followed weekly for  $\geq 12$  weeks through and following an acute index episode of major depression, during which their suicidal behaviors were assessed specifically for potential lethality.

#### Data Analyses

Analyses involved preliminary bivariate comparisons of rates of factors associated with patients reporting suicidal ideation or acts or not. Continuous factors were evaluated by analysis of variance methods (*F*) and categorical factors by contingency tables ( $\chi^2$ ), with Bonferroni-adjusted probability values (*P*) indicated. Factors that appeared to be associated with suicidal acts or thoughts in these preliminary analyses (bivariate  $P \leq .10$ ) were then subjected to multivariate, logistic regression modeling to provide odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs), with stepwise inclusion of factors in descending order of their strength of preliminary associations. Data are shown as mean  $\pm$  SD unless stated otherwise.

## RESULTS

### General Characteristics

The 290 bipolar disorder subjects included 204 bipolar I and 86 bipolar II disorder patients, ill for a total of  $18.7 \pm 10.6$  years, and followed at the study site for  $9.29 \pm 5.40$  years (median = 9.00; range, 1–21 years; bipolar I disorder,  $9.46 \pm 5.48$  years; bipolar II disorder,  $8.87 \pm 5.20$  years), typically at a rate of 4–12 visits/y, with various clinically determined treatments over time. Current age was  $47.9 \pm 14.1$  years, and it did not differ significantly by sex or diagnosis. Suicidal ideation was detected in 41.5% ( $n=120$ ) of all subjects; and suicidal acts, 19.7% ( $n=57$ ). Lifetime rates of suicidal ideation were significantly greater among bipolar II than bipolar I disorder patients (53.5% vs 36.7%;  $\chi^2=5.83$ ,  $P=.016$ ), but rates of suicidal acts were very similar (20.1% and 19.7%, respectively). In women ( $n=149$ ) versus men

( $n=141$ ), risks of both suicidal ideation (46.8% vs 36.2%) and behaviors (29.8% vs 9.48%) were lower among men (completed suicides were not considered). Of suicidal acts or attempts, 54.2% were potentially lethal but for timely interventions. This proportion did not differ significantly by sex and was nonsignificantly more likely among bipolar II than bipolar I disorder patients (64.3% vs 50.0%). The number of suicide attempts/person-year was  $0.021 \pm 0.054$  (or about 2 per 100 person-years). This rate did not differ significantly by diagnosis, but it was greater among women than men ( $0.032 \pm 0.067$  vs  $0.009 \pm 0.031$ ;  $F=11.6$ ,  $P=.0008$ ).

### Risk Factors for Suicidal Acts and Ideation

Factors preliminarily associated with nonlethal, lifetime suicidal acts included suicidal ideation; more mixed manic-depressive episodes/y; any Axis II disorder; female sex; more antidepressant trials; previous rapid cycling ( $\geq 4$  recurrences in a year); having  $\geq 2:1$  more depressions than mania-like recurrences; history of mood disorders among first-degree relatives; ever being psychiatrically hospitalized; being unemployed; having received ECT, any postpartum psychiatric illness among women, longer delay from illness onset to diagnosis of bipolar disorder, depressive first-lifetime episode; and having shown melancholic features of depression (Table 1). The last 6 factors did not meet the Bonferroni-adjusted critical *P* value of  $\leq .003$ . Additional factors not associated with suicidal acts included marital status; living independently; education; diagnostic subtype (bipolar I or II disorder); any comorbid Axis I disorder; any type of substance abuse; age at onset; current age; years ill; number of episodes, manias, hypomanias, or depressions per year; ever showing psychotic features; notable seasonal mood shifts; "atypical" depressive features; mean duration of antidepressant trials; being nonresponsive to antidepressant treatment at any time; treatment with a mood stabilizer in the past; prior switching from depression to mania/hypomania within 8 weeks of antidepressant treatment; and having been considered treatment noncompliant.

Factors associated preliminarily with suicidal ideation included suicidal acts, more antidepressant trials, predominantly depressive recurrences, more mixed episodes/y, depressive first episode, ever given ECT, longer latency from onset to bipolar disorder diagnosis, being unemployed, having had melancholic features of depression, any comorbid Axis II disorder, previous rapid cycling, more depressions/y, comorbid anxiety disorder, bipolar I disorder diagnosis, total years of illness, and more episodes/y (Table 1). The last 4 factors did not meet the Bonferroni-adjusted critical *P* value of  $\leq .003$ . Factors not associated with suicidal ideation included family history, sex, age at onset, current age, years ill, marital status, living independently, education, any psychotic features, having been hospitalized, seasonal mood shifts, any postpartum illness among women, any treatment nonadherence, alcohol or drug abuse, average duration of antidepressant trials, past treatment with a mood stabilizer, switched mood with an antidepressant, having been considered antidepressant-nonresponsive, and manias or hypomanias/y.

**Table 1. Factors Associated With Suicidal Behavior Among 290 Bipolar Disorder Patients<sup>a</sup>**

Factor	Suicidal	Nonsuicidal	Relative Risk	F or $\chi^2$	P Value
<b>Suicidal acts (lifetime)</b>					
History of suicidal ideation, %	100	0.00	>100	84.0	<.0001
No. of mixed episodes/y, mean $\pm$ SD	0.078 $\pm$ 0.132	0.017 $\pm$ 0.042	4.59	28.5	<.0001
Any Axis II disorder, %	45.8	16.7	2.74	18.7	<.0001
Sex, %				15.5	<.0001
Female	77.1	45.3	1.70		
Male	22.9	54.7	0.42		
No. of antidepressant trials, mean $\pm$ SD	4.42 $\pm$ 2.78	2.76 $\pm$ 2.59	1.60	15.3	.0001
Any rapid-cycling, %	37.5	13.5	2.78	14.7	<.0001
Predominant depressions, % <sup>b</sup>	81.5	48.2	1.69	9.73	.002
Familial mood disorder, %	51.8	18.5	2.80	9.73	.002
Prior psychiatric hospitalization, %	91.7	70.3	1.30	9.24	.002
Unemployed, %	72.9	51.0	1.44	7.44	.006
Given ECT, %	27.1	12.0	2.26	6.87	.009
Postpartum illness, %	18.8	9.90	1.90	7.64	.02
Latency to diagnosis, mean $\pm$ SD, y	9.19 $\pm$ 10.0	6.38 $\pm$ 8.11	1.44	4.17	.04
Depressive onset, %	72.9	56.8	1.28	4.17	.04
Melancholic at any time, %	47.9	32.3	1.48	4.10	.04
<b>Suicidal ideation (lifetime)</b>					
History of suicidal acts, %	48.0	0.00	$\geq$ 48	84.0	<.0001
No. of antidepressant trials, mean $\pm$ SD	4.09 $\pm$ 2.87	2.38 $\pm$ 2.34	1.72	25.8	<.0001
Predominant depressions, % <sup>b</sup>	75.9	41.4	1.83	16.0	<.0001
No. of mixed episodes/y, mean $\pm$ SD	0.050 $\pm$ 0.103	0.014 $\pm$ 0.035	3.57	14.7	.0002
Depressive onset, %	74.0	50.0	1.48	14.0	.0002
Given ECT, %	25.0	7.86	3.18	13.4	.0002
Latency to diagnosis, mean $\pm$ SD, y	9.25 $\pm$ 10.3	5.29 $\pm$ 6.63	1.75	13.0	.0004
Unemployed, %	69.0	45.7	1.51	12.8	.0003
Melancholic at any time, %	48.0	26.4	1.82	11.9	.0006
Comorbid Axis II disorder, %	33.0	15.0	2.20	10.8	.001
Rapid cycling, %	28.0	11.4	2.46	10.7	.001
No. of depressions/y, mean $\pm$ SD	0.507 $\pm$ 0.390	0.354 $\pm$ 0.370	1.43	9.52	.002
Comorbid anxiety disorder, %	50.0	32.9	1.52	7.14	.007
Diagnosis, %				5.83	.02
Bipolar I	36.7	63.3	0.58		
Bipolar II	53.5	46.5	1.15		
Total years of illness, mean $\pm$ SD	21.4 $\pm$ 11.2	18.4 $\pm$ 10.2	1.16	4.82	.03
No. of episodes/y, mean $\pm$ SD	0.917 $\pm$ 0.698	0.740 $\pm$ 0.594	1.24	4.42	.04

<sup>a</sup>Factors are ranked by statistical significance; Bonferroni-adjusted  $P \leq .003$  (0.05/15).

<sup>b</sup> $\geq 2:1$  more depressions than manias, hypomanias, or mixed states.

Abbreviation: ECT = electroconvulsive therapy.

**Table 2. Multivariate Logistic Regression Models of Factors Associated With Suicidal Risks<sup>a</sup>**

Factor	Odds Ratio (95% CI)	$\chi^2$	P Value
<b>Suicidal acts</b>			
More mixed episodes/y	26.1 (10.1–41.9)	13.0	.0003
Female sex	11.5 (2.80–47.6)	11.5	.0007
Predominantly depressed	5.46 (1.30–23.0)	5.36	.02
Latency to bipolar diagnosis	1.06 (1.00–1.13)	3.70	.05
<b>Suicidal ideation</b>			
Predominantly depressed	4.74 (1.94–11.6)	11.6	.0007
More mixed episodes/y	20.1 (6.82–33.4)	11.1	.0009
Melancholic at any time	2.82 (1.24–6.39)	6.16	.01

<sup>a</sup>Based on analysis of 290 patients with bipolar I (n = 204) or II (n = 86) disorder.

Based on multivariate modeling of factors differing at  $P \leq .003$  (Bonferroni-adjusted for multiple comparisons) in Table 1, those remaining significantly and independently associated with suicidal acts (omitting suicidal ideation as circular) were ranked in order of their strength of association: more mixed-episodes/y, female sex, predominantly depressive recurrences, and years from onset to diagnosis of bipolar

disorder (Table 2). Factors associated with suicidal ideation were ranked in order of their strength of association: recurrences predominantly depressive, more mixed episodes/y, and melancholic features identified previously (Table 2).

### Suicidal Risk Factors and Diagnosis

Factors identified individually as possibly associated with suicidal ideation or acts (15 factors, omitting suicidal ideation or acts as redundant; Table 1) were considered further for independent association with overall suicidal risk as contrasted to potential differences between bipolar I and II disorder patients (Table 3). This was done by multivariate modeling, with suicidal risk and diagnostic type as outcome variables in the same model. The results indicate that suicidal risk, but not diagnosis, was independently and significantly associated with a higher rate of mixed manic-depressive states/y, lifetime presence of melancholic features, and more antidepressant trials; in addition, bipolar II disorder compared to bipolar I disorder was nonsignificantly associated with more suicidal risk (including ideation as well as acts;  $\chi^2 = 3.47$ ,  $P = .06$ ). Conversely, bipolar I disorder was more associated with more psychiatric hospitalizations/y, and more unemployment, whereas bipolar II disorder was more associated with predominantly ( $\geq 2:1$ ) depressive polarity of lifetime recurrences, all as expected.

### DISCUSSION

Notable findings include very similar risks and rates of suicidal acts among bipolar I and II disorder patients, slightly more suicidal ideation and somewhat higher proportion of potentially lethal acts among bipolar II disorder patients. In accord with previous findings,<sup>3,19–21,26</sup> the present observations support the impression that suicidal risks are not lower among bipolar II than in bipolar I patients and that bipolar II disorder is not a milder or attenuated variant of bipolar I disorder.<sup>26–31</sup> Nevertheless, longitudinal comparisons of morbidity characteristics of bipolar I and II disorders remain remarkably sparse, and risk factors selective for bipolar I and II disorder patients required clarification.

Factors associated with suicidal acts and ideation, overall, appeared largely to represent more prominent and severe bipolar depression (Tables 1 and 2), including more mixed states, melancholic features, and antidepressant trials,



**Table 3. Multivariate Logistic Regression Modeling of Factors Associated With Suicidal Risk and Bipolar Diagnostic Subtypes<sup>a</sup>**

Factor	Suicidal Risk		Bipolar I > II	
	Odds Ratio (95% CI)	$\chi^2$ (P value)	Odds Ratio (95% CI)	$\chi^2$ (P value)
Mixed-states/y	15.8 (12.7 to 28.5)	7.44 (.006)	0.00 (0.00 to 1,000)	0.01 (.98)
Melancholic at any time	3.23 (1.37 to 7.59)	7.21 (.007)	2.07 (0.70 to 6.09)	1.73 (.19)
Antidepressant trials	1.29 (1.04 to 1.61)	5.22 (.02)	1.11 (0.86 to 1.44)	0.69 (.41)
Hospitalizations/y	2.71 (0.69 to 10.6)	2.04 (.15)	159 (6.38 to 1,000)	5.98 (.01)
Unemployed	1.70 (0.67 to 4.30)	1.25 (.26)	3.42 (1.15 to 10.2)	4.85 (.03)
Predominant depression	1.05 (1.91 to 6.27)	1.14 (.29)	-14.4 (-2.91 to -71.4)	10.7 (.001)

<sup>a</sup>Regression modeling involved risk of suicidal ideation or acts as well as diagnosis as separate outcome measures, considering 15 factors that were tentatively associated with suicidal risk in Table 1 (with Bonferroni-adjusted  $P \leq .003$ ). Factors are ranked by significance of association with suicidal risk.

independent of bipolar I versus II disorder diagnoses (Table 3). Depression as the predominant polarity (by an excess of  $\geq 2:1$ ) of illness episodes was preliminarily associated with suicidal ideation and attempts (Table 1), as has been noted previously,<sup>23,32-35</sup> but was more characteristic of the natural history of bipolar II disorder when diagnosis was also considered (Table 3). Other risk factors identified and sustained in multivariate regression modeling, with respect to suicide attempts (Table 2), in addition to more mixed episodes/y and predominant depression, included greater risk among women than men, and longer delay between illness onset and the diagnosis of bipolar disorder, in accord with previous reports.<sup>3,17,19</sup> Longer delay of the diagnosis of bipolar disorder probably reflects an excess of initial and later depressive rather than manic or hypomanic illness.<sup>1</sup> Suicidal ideation also was associated with predominant depression and more mixed states, as well as with melancholic features of depression (Table 2).

The prominence of mixed-dysphoric states as well as depressions as risk factors for suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder patients is increasingly recognized.<sup>36,37</sup> This association calls for close consideration of mixed features in the assessment of depressed bipolar disorder patients, including anger or anguish and agitation with dysphoria, to be differentiated from both depression and mania.<sup>1,38</sup> The present findings also underscore the need for effective and well-tolerated treatment options for depressive and mixed states in bipolar disorder patients and for explicit assessments of the ability of treatments to reduce suicidal risk.<sup>38</sup> Currently, treatments for bipolar depression and optimal management of mixed states remain far from satisfactory.<sup>35-37</sup> For bipolar disorder, substantial but incomplete evidence suggests that long-term treatment with lithium salts is associated with reduced rates of suicides and attempts,<sup>39,40</sup> possibly more so than anticonvulsants with putative mood-stabilizing properties.<sup>41</sup> To date, only clozapine has received regulatory approval for reducing some aspects of suicidal behaviors, and only among patients diagnosed with schizophrenia.<sup>42,43</sup>

The observed differences between bipolar I and II disorder patients accord with clinical expectations arising from the epidemiology of the bipolar disorder subtypes.<sup>1</sup> These include more hospitalizations/y, being unemployed, and having less prominent depression than bipolar II disorder

patients (Table 3). However, none of these characteristics was independently associated with suicidal risk (Table 3).

This study has notable limitations. They include largely retrospective assessments of clinical history, including approximate onset-age and previous occurrences of suicidal behavior and, particularly, suicidal ideation. It also may be that the relatively low risks of suicidal ideation and attempts observed among men (Table 1) represent underreporting. It is also not clear whether these findings

in a specialized academic clinic in Barcelona would generalize to other settings.

In conclusion, this study in a Spanish clinical sample of 290 consecutive patients diagnosed with *DSM-IV* bipolar I or II disorders underscores the growing impression that bipolar II disorder patients have high levels of morbidity, disability, and mortality. The study identified or verified factors associated with risk of suicidal behaviors or ideation. They generally accord with more severe illness or more prominent mixed and depressive morbidity (Table 2). In addition, factors selectively associated with suicidal risk and not diagnosis were the presence of mixed states, melancholic features of depression, and more antidepressant treatment trials, whereas psychiatric hospitalizations, lack of employment, and predominant depression, while tentatively associated with suicidal risk, were more characteristic of the type of bipolar disorder (Table 3). More clinical and pharmacologic studies are needed to assess suicidal risk and its prediction and prevention in bipolar disorder patients, especially of bipolar II disorder, as well as greater efforts to develop potentially effective and safe means of treating depressive and mixed states, as well as to limit suicidal risk and other adverse effects of such states.

**Drug names:** clozapine (FazaClo, Clozaril, and others), lithium (Lithobid and others).

**Author affiliations:** International Consortium for Bipolar Disorder Research, McLean Hospital, Boston, Massachusetts (Drs Undurraga, Baldessarini, and Vieta); and Department of Psychiatry, Bipolar Disorder Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain (Drs Undurraga, Valenti, Pacchiarotti, and Vieta).

**Potential conflicts of interest:** Dr Vieta has been a consultant or grant recipient with Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Geodon Richter, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Shering-Plough, Takeda, and United Biosource. Drs Undurraga, Baldessarini, Valenti, and Pacchiarotti have no financial relationships with pharmaceutical or biomedical corporations that might represent potential conflicts of interest in this work.

**Funding/support:** Supported in part by a traveling research fellowship from the University of Barcelona and the Spanish Foundation for Psychiatry and Mental Health (Dr Undurraga) and by a grant from the Bruce J. Anderson Foundation and the McLean Private Donors Bipolar Disorder Research Fund (Dr Baldessarini).

## REFERENCES

- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2007.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative.

- Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3):241–251.
3. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(6):419–428.
  4. Khalsa HMK, Salvatore P, Hennen J, et al. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: predictive factors. *J Affect Disord.* 2008;106(1–2):179–184.
  5. Chang CK, Hayes RD, Broadbent M, et al. All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study. *BMC Psychiatry.* 2010;10:77–87.
  6. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(12):1689–1695.
  7. Reed C, Goetz I, Vieta E, et al; EMBLEM Advisory Board. Work impairment in bipolar disorder patients—results from a two-year observational study (EMBLEM). *Eur Psychiatry.* 2010;25(6):338–344.
  8. Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord.* 2010;127(1–3):71–76.
  9. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2011;23(1):40–47.
  10. Mathers C, Boerma T, Fat DM, eds. *Global Burden of Disease.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
  11. Angst J. Bipolar disorder—a seriously underestimated health burden. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254(2):59–60.
  12. Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs.* 2003;17(7):491–511.
  13. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Schou M, et al. Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *J Affect Disord.* 1995;33(2):67–75.
  14. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, et al. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry Res.* 1997;73(1–2):47–56.
  15. Ösby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(9):844–850.
  16. Jacobs DG. Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients With Suicidal Behaviors. *Am J Psychiatry.* 2003;160(suppl):1–60.
  17. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord.* 2006;8(5, pt 2):566–575.
  18. Tondo L, Albert MJ, Baldessarini RJ. Suicide rates in relation to health care access in the United States: an ecological study. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(4):517–523.
  19. Rihmer Z, Pestaloty P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatry Clin North Am.* 1999;22(3):667–673, ix–x.
  20. McIntyre RS, Muzina DJ, Kemp DE, et al. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10(1):66–72.
  21. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord.* 2010;12(1):1–9.
  22. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV—Clinical Version (SCID-CV; User's Guide and Interview).* Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc; 1997.
  23. Colom F, Vieta E, Daban C, et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;93(1–3):13–17.
  24. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278–296.
  25. Bobes J, Bulbena A, Luque A, et al; Grupo de Validacion en Espanol de Escalas Psicometricas. [A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale]. *Med Clin (Barc).* 2003;120(18):693–700.
  26. Vieta E, Gastó C, Otero A, et al. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry.* 1997;38(2):98–101.
  27. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(3):261–269.
  28. Simon RI, Hales RE, eds. *Textbook of Suicide Assessment and Management.* Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2006:1–32.
  29. Benazzi F. Bipolar disorder—focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet.* 2007;369(9565):935–945.
  30. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord.* 2008;10(1, pt 2):163–178.
  31. Wingo AP, Baldessarini RJ, Compton MT, et al. Correlates of recovery of social functioning in types I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* 2010;177(1–2):131–134.
  32. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *J Affect Disord.* 2008;107(1–3):45–51.
  33. Mazzarini L, Pacchiarotti I, Colom F, et al. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *J Affect Disord.* 2009;119(1–3):28–33.
  34. Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa H-MK, et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord.* 2010;12(3):264–270.
  35. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: the Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord.* 2010;124(3):250–255.
  36. Rihmer A, Gonda X, Balazs J, et al. The importance of depressive mixed states in suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2008;10(1):45–49.
  37. Pompili M, Rihmer Z, Innamorati M, et al. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(1):109–136.
  38. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, et al. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry.* 2010;18(3):143–157.
  39. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006;8(5, pt 2):625–639.
  40. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005;162(10):1805–1819.
  41. Baldessarini RJ, Tondo L. Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anticonvulsants. *Pharmacopsychiatry.* 2009;42(2):72–75.
  42. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(1):82–91.
  43. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;73(2–3):139–145.







# Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients

Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, Khalsa H-MK, Lepri B, Ha TH, Chang JS, Tohen M, Vieta E. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients.

**Objective:** To test the hypothesis that patients with bipolar disorder (BPD) differ demographically and clinically within subgroups based on the predominant-polarity of major recurrences.

**Method:** We tested factors for association with predominantly ( $\geq 2 : 1$ ) depressive vs. mania-like episodes with 928 DSM-IV type-I BPD subjects from five international sites.

**Results:** Factors preliminarily associated with predominant-depression included: electroconvulsive treatment, longer latency-to-BPD diagnosis, first episode depressive or mixed, more suicide attempts, more Axis-II comorbidity, ever having mixed-states, ever married, and female sex. Predominant-mania was associated with: initial manic or psychotic episodes, more drug abuse, more education, and more family psychiatric history. Of the 47.3% of subjects without polarity-predominance, risks for all factors considered were intermediate. Expanding the definition of polarity-predominance to  $\geq 51\%$  added little, but shifting mixed-states to 'predominant-depression' increased risk of suicidal acts from 2.4- to 4.5-fold excess over predominant-mania-hypomania, and suicidal risk was associated continuously with increasing proportions of depressive or mixed episodes.

**Conclusion:** Subtyping by predominant-polarity yielded predictive associations, including the polarity of first episodes and risk of suicide attempts. Such subtyping may contribute to improve planning of clinical care and to biological studies of BPD.

R. J. Baldessarini<sup>1,2</sup>,  
J. Undurraga<sup>1,2,3</sup>, G. H. Vázquez<sup>1,4</sup>,  
L. Tondo<sup>1,2,5</sup>, P. Salvatore<sup>1,2,6</sup>,  
K. Ha<sup>1,2,7</sup>, H.-M. K. Khalsa<sup>1,2</sup>,  
B. Lepri<sup>5</sup>, T. H. Ha<sup>7</sup>, J. S. Chang<sup>7</sup>,  
M. Tohen<sup>1,2,8</sup>, E. Vieta<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>International Consortium for Bipolar Disorder Research, McLean Division of Massachusetts General Hospital, Belmont, MA, <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, <sup>3</sup>Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Department of Clinical Neuroscience, Palermo University, Buenos Aires, Argentina, <sup>5</sup>Lucio Bini Mood Disorder Center, Cagliari, Sardinia, <sup>6</sup>Section of Psychiatry, Department of Neuroscience, University of Parma, Parma, Italy, <sup>7</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Bundang, Gyeonggi, Korea and <sup>8</sup>Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA

Key words: bipolar I disorder; depression; mania; mixed-states; predominant-polarity; suicide

Ross J. Baldessarini, Mailman Research Center 312, McLean Hospital, 115 Mill Street, Belmont, MA 02478-9106 USA.

E-mail: rbaldessarini@mclean.harvard.edu

Accepted for publication November 15, 2011

## Significant outcomes

- The findings support subtyping by predominant-polarity in bipolar disorders, indicate that long-term morbidity is predicted by initial presentations, and suggest including mixed-states with predominant-depression.
- Predominant-depression was associated, notably, with depressive or mixed onset, more mixed-states, and higher suicidal risk; predominant-mania was associated with initial mania or psychosis and more family history.
- Including mixed-states with predominant depressions markedly increased association with suicidal risk.

## Limitations

- Many patients with bipolar I disorder (47%) could not be characterized by predominant-polarity.
- Rates of predominant-polarity varied among sites, supporting pooling of data across multiple international sites to enhance representativeness of findings.
- Some factors associated with predominant-depression or mania were expected but support the face validity of subtyping by predominant polarity.

**Introduction**

The concept of *predominant polarity* in bipolar disorders (BPD) was proposed by Colom et al. (1) to define discrete subgroups of patients who mainly experience recurrences of depression or of mania-like episodes (manic, hypomanic, or mixed). This categorization, based on at least a two-fold excess of one polarity, has been applied to test for associations with various clinical characteristics in several published reports appearing since 2006 (1–5). Approximately half of patients with BPD could be characterized: of these, 54.1% had mainly depressions, and 45.9% experienced predominantly manic–hypomanic or mixed recurrent major episodes of BPD. However, these proportions are influenced by the inclusion of mainly depressed, type-II BPD patients at 48.9% (1) and 76.6% (2) in earlier reports on this topic. Initially, we summarized characteristics of the 847 patients with predominant-manic-like or depressive recurrences in these reports to generate hypotheses for this study (Table 1). Six factors showed ≥25% higher prevalence among subjects with predominant-depressions: (i) ever psychotic, (ii) depressive first lifetime episodes, (iii) suicidal acts, (iv) ever rapid cycling (≥4 recurrences/12 months), (v) ever married, and (vi) female sex. Only substance abuse was at least 25% more prevalent among ‘predominantly manic’ patients (Table 1).

These findings guided analyses in the present international collaborative study aimed at testing replicability of the published findings and their possible extension, and that secondarily considered alternative definitions of polarity-predominance. This study involved 928 patients with DSM-IV

type-I BPD providing data relevant to predominant-polarity, from five collaborating mood disorder research sites in Argentina, Spain, South Korea, Italy, and the United States.

Aims of the study

To compare and extend reported associations with predominant-polarity with clinical factors in a large international sample of patients with bipolar I disorder.

Furthermore, to evaluate effects of broader definitions of predominant-polarity, based on broadened predominance criteria (from ≥67% to ≥51%).

Finally, to evaluate effects of including mixed-states with predominant-depressive rather than predominant-mania-like recurrences, including associations with initial episode-type and suicidal risk.

**Material and methods**

Patient–subjects were evaluated by DSM-IV diagnostic categorization of BPD diagnoses and polarities of major recurrences, based on clinical historical assessments, backed by Structured Clinical Interviews for DSM-IV Axes I and II [SCID (6)], as well as by regular, prospective clinical re-assessments and treatments at the collaborating mood disorder centers. Collaborating sites were located in: Barcelona, Catalonia (Spain); Belmont, Massachusetts (USA); Buenos Aires, (Argentina); Cagliari, Sardinia (Italy); and Bundang, Gyeonggi (Korea), with respective contributors as defined in the authorship above. All study participants were adults (aged ≥18 years), who provided written,

Factors	Studies	Predominant polarity (95%CI)		Relative risk
		Depressive	Manic	
Ever psychotic (%)	(4)	13.0	5.10	2.55
Depressive first episode (%)	(1, 3)	80.3	35.3	2.27
Suicidal acts (%)	(1–3, 5)	31.8 (9.48–54.0)	15.6 (3.55–27.6)	2.04
Ever rapid-cycling (%)	(1, 2, 4)	47.0 (15.4–34.0)	23.7 (–2.14 to 49.5)	1.98
Married (%)	(5)	60.8	34.6	1.76
Women (%)	(1–5)	62.2 (40.5–86.9)	47.3 (31.4–63.2)	1.32
Any substance abuse (%)	(1, 2, 5)	42.1 (30.3–53.9)	52.8 (45.0–60.6)	1/1.25
Family history (%)	(1–3, 5)	71.8 (63.2–80.4)	58.7 (35.6–81.8)	1.22
Employed (%)	(1, 2)	59.3	70.2	1/1.19
Ever hospitalized (%)	(5)	20.7	17.7	1.17
Current age	(1–5)	43.4 (40.9–45.9)	40.2 (34.3–46.1)	1.08
Years of illness	(1–5)	15.4 (11.0–19.8)	14.7 (10.5–18.1)	1.05
Onset age	(1–5)	26.5 (23.1–29.9)	25.4 (22.4–28.4)	1.04
Psychiatric comorbidity (%)	(1, 3)	49.7	48.5	1.02
Episodes/year	(1–3, 5)	0.811 (0.070–1.55)	0.804 (0.347–1.26)	1.01

Table 1. Summary of literature reports of prevalence rates vs. predominant polarity in patients with bipolar disorder

Relative risk is for predominant depression vs. mania–hypomania–mixed states (excluding unclassifiable patients). Data are averages weighted by the numbers of subjects per study arm with their 95% confidence intervals (CI, when there were at least three reports) and are ranked by relative risk. Total: 847 subjects.

informed consent for study participation and for aggregate and anonymous reporting of their clinical data, with the approval by local institutional ethical review committees. All subjects were treated individually by clinical requirements not guided by research protocols. None had participated in similar studies previously, except for 24% of Barcelona subjects.

We compared salient demographic and clinical characteristics, initially between patients with mainly depressive vs. mainly 'mania-like' (manic, hypomanic, or mixed) episodes as their predominant ( $\geq 2 : 1$ ) polarity, with  $\geq 66.7\%$  of episodes/time-at-risk of either polarity (1). In secondary analyses, we also compared predominantly manic or depressive patients with those with  $< 2 : 1$  excess of a single polarity, including subgroups with only  $\geq 51\%$  excess of one polarity as well as those with intermediate levels of polarity excess (51.0–66.7%). In addition, when possible (Barcelona and Belmont subjects), mixed-states were shifted to 'predominant-depression' (depression-mixed) to compare with subjects with predominant-mania or hypomania without mixed-states.

We compared the prevalence of selected factors between predominant-polarity categories (as well as among subjects who could not be categorized), using contingency tables ( $\chi^2$ ) for categorical measures and ANOVA methods ( $F$ ) for continuous variables. Factors that appeared to differ between polarity subgroups ( $P \leq 0.05$ ) were further evaluated with multivariate logistic regression modeling for independent association with a predominant-polarity. Suicidal risk was of particular interest and was considered by previously reported studies as well as at each collaborating study site. We utilized random effects meta-analysis to test for a predicted association of suicidal acts with predominant-depression or with depression plus mixed-states. We also considered suicidal risk as a function of percentage of recurrences in depression or mixed-states as a continuous measure. Data are reported as means  $\pm$  standard deviations (SD), means weighted by subject number, medians with interquartile ranges (IQR), or pooled risk ratios with 95% confidence intervals (CI). Computations of predictive values were based on standard Bayesian methods (7). Statistical analyses employed commercial programs (Statview-5<sup>®</sup>; SAS Institute, Cary, NC, USA; or Stata-8<sup>®</sup>; StataCorp, College Station, TX, USA).

## Results

Patients with DSM-IV-TR type-I BPD ( $N = 928$ ) from the five collaborating sites were classified by

predominant-polarity using criteria initially proposed by Colom et al. (1), with excesses of depressive or mania-like (mania, hypomania, and mixed-states) DSM-IV recurrent major episodes of BPD illness as  $\geq 66.7\%$  of all recurrences per years at risk. Subjects/site ranked: Italy ( $n = 232$ ; 24.7%), Korea ( $n = 218$ ; 23.2%), Spain ( $n = 203$ ; 21.6%), USA ( $n = 187$ ; 19.9%), Argentina ( $n = 88$ ; 9.4%). Age averaged  $36.5 \pm 14.1$  years [median (IQR): 34.0 (20.8) years], with a slight excess (51.6%) of women. Subjects were ill for  $13.2 \pm 11.4$  years [median (IQR): 9.71 (14.8);  $15.2 \pm 11.6$  [median: 11.0 (16.9)] for predominantly depressed,  $10.6 \pm 9.6$  [median: 7.27 (10.3)] years for predominantly manic cases]. There were major differences in morbidity patterns among the study sites, encouraging data pooling to enhance generalization. For example, years of illness from onset ranked: Argentina ( $19.7 \pm 12.4$ ), Spain ( $18.0 \pm 10.3$ ), Sardinia ( $14.4 \pm 12.3$ ), Korea ( $10.1 \pm 9.2$ ), and United States ( $4.8 \pm 2.4$  years;  $F = 55.4$ ,  $P < 0.0001$ ). Also, the ratio of proportions (%) of predominantly depressed/predominantly mania-like polarities ranked: Argentina (30.7/20.5), Sardinia (23.7/23.7), Korea (24.8/31.7), Spain (15.8/22.7), and United States (16.6/54.5;  $\chi^2 = 79.3$ ,  $P < 0.0001$ ).

Polarity categorizations, overall, ranked: predominant-depression ( $n = 199$ ; 21.4%)  $<$  predominant-mania, hypomania, or mixed-states ( $n = 290$ ; 31.3%)  $<$  neither ( $n = 439$ ; 47.3%); that is, 52.7% of subjects could be classified as having at least a two-fold excess of one major polarity. Age-at-onset of BPD did not differ among subgroups (for means:  $F = 1.00$ ,  $P = 0.37$ ): median (IQR) onset age was 22.0 (12.2) years overall, 22.2 (13.7) with predominant-depression, 22.0 (12.0) for unclassifiable cases, and 21.9 (10.2) years with predominant-mania. Duration of illness (years from onset) averaged  $13.2 \pm 11.4$  [median: 11.4 (IQR: 14.8)] years, overall, ranking: predominant-depression [ $15.2 \pm 11.6$ ; 12.0 (16.2)]  $\geq$  neither [ $14.9 \pm 11.9$ ; 11.0 (16.9)]  $>$  predominant-mania-like [ $10.6 \pm 9.6$ ; 7.27 (10.3)] years;  $F = 15.5$ ,  $P < 0.0001$ ).

Categorization by predominant-polarity appeared to be quite stable over time in that the proportion of those considered predominantly depressed did not increase significantly over quintiles by years of illness, ranging from 6.7 to 36 years, including an initial 5 years for the average latency to diagnosis of BPD ( $r = +0.37$ ,  $P = 0.54$ ). Moreover, the proportion of all subjects considered predominantly depressed was nearly identical at the shortest and longest quintiles of exposure time (22.7% vs. 23.3%).



Morbidity (total episodes/year) ranked: predominantly mania-like ( $0.543 \pm 0.431$ ) < predominantly depression ( $0.563 \pm 0.365$ ) < unclassifiable ( $0.915 \pm 0.597$ ). However, as expected, depressions/year ranked: predominant-mania ( $0.028 \pm 0.088$ ) < unclassifiable ( $0.408 \pm 0.252$ ) < predominant-depression ( $0.563 \pm 0.365$ ); mania-like episodes/year ranked: predominantly depressed ( $0.106 \pm 0.111$ ) < neither ( $0.360 \pm 0.317$ ) < predominantly manic ( $0.411 \pm 0.687$ ; all  $F \geq 10.2$ , all  $P < 0.0001$ ). Data from the Belmont site allowed estimates of the proportion of weeks ill during 2 years of prospective follow-up following first episodes. Predominant-depression was only weakly associated with more time ill than predominant-mania ( $24.8 \pm 25.8\%$  vs.  $16.9 \pm 21.5\%$ ;  $F = 3.02$ ,  $P = 0.08$ ).

#### Factors associated with predominant-polarity

We considered characteristics of patients with predominant-depression vs. predominant-mania-like recurrences in preliminary bivariate comparisons. Several contrasts were statistically significant, even with Bonferroni adjustment of significance criteria for multiple comparisons (Table 2). Of factors with previously reported, substantial ( $\geq 25\%$ ) differences in prevalence by predominant-polarity (Table 1), five of seven were sustained among study subjects (Table 2). With predominant-depression, these included excesses of: (i) depressive (or mixed) first episodes, (ii) suicidal acts, (iii) having married, and (iv) female sex (Table 2). Substance abuse was previously reported to be associated with predominant-mania-like episodes (Table 1) and replicated (Table 2). Minor differences were reported previously for onset age, current age, years of illness, and recurrences/year (Table 1). Four new factors also differed significantly by predominant-polarity; four with predominant-depression: electroconvulsive treatment (ECT), latency to BPD diagnosis, any mixed-state episodes, and one with predominant-mania-like episodes: more education (Table 2).

Of the total of 12 factors that differed significantly by predominant-polarity (Table 2), eight were associated with *predominant-depression* and ranked by prevalence difference (rate ratio): (i) ever given ECT (4.0-fold excess), (ii) longer latency from onset to diagnosis of BPD (3.4-fold), (iii) first lifetime major episode depressive or mixed (3.2), (iv) suicide attempted (2.6), (v) DSM-IV Axis-II comorbidity (2.4), (vi) ever being in a mixed-state (2.2), (vii) ever married (1.5) (all  $P < 0.005$ ), and (viii) female sex (1.2-fold;  $P = 0.05$ ; Table 2). Four factors were associated with *predominant-*

*mania-like recurrences*: (ix) first lifetime episode manic, hypomanic, or psychotic (by 3.9-fold), (x) drug abuse (2.7-fold), (xi) more education (1.5), and (xii) more family history of affective illness (1.3) (all  $P \leq 0.005$ ; Table 2). Among subjects who were unclassifiable by predominant-polarity, rates for all 12 factors considered in Table 2 were consistently intermediate between subjects with predominant-depression or mania.

Particularly, notable were strong associations of predominant-depression or mania with the polarity of initial episodes. Overall, first episode frequency ranked: mania or hypomania (45.1%) > depression (38.1%) > mixed-states (10.6%) > psychosis (3.69%) > other (2.50%, mainly anxiety states). In addition, initial and later mixed-states were strongly associated with predominant-depression vs. predominant-mania (Table 2).

Another 17 factors were not significantly associated with a predominant-mania or depression (all relative rates 1.02–1.84,  $P = 0.08$ –0.85). In descending level of association (relative rates), they were the following: (i) ever rapid cycling ( $\geq 4$  episodes in a year), (ii) episodes/year, (iii) comorbid DSM-IV anxiety disorder, (iv) having children, (v) ever psychotic, (vi) alcohol abuse history, (vii) years of total illness, (viii) lower functional status (based on a pooled assessment of employment, having married, and living independently), (ix) mood-switch (hypomanic, manic, or mixed) during treatment with an antidepressant or stimulant, (x) current age, (xi) any DSM-IV Axis-I comorbidity, (xii) onset age, (xiii) ever hospitalized, (xiv) clinically apparently responsive to antidepressant treatment for depression, (xv) living independently, (xvi) treated with a mood-stabilizer (lithium or an anticonvulsant), and (xvii) being employed.

In sum, these associations verified 5/7 factors previously associated with a predominant-polarity among patients with different forms of BPD and added seven more for patients with type-I BPD for a total of 12 associated factors, eight of which were statistically significant even with the adjustment for multiple comparisons (Table 2). Particularly, noteworthy were strong associations with initial episode types and long-term predominant polarity, as well as a strong association of suicidal risk with predominant-depression (Table 2). Among the 47.3% of patients who did *not* meet criteria for polarity-predominance (unclassifiable cases), risks of all 12 factors in Table 2 were intermediate between rates among subjects with predominant-polarities. As expected, some factors associated with predominant-depression or mania were not surprising. For example, predominant-depression was associated with: more use of ECT, longer

## Predominant polarity in bipolar disorder

Table 2. Comparison of clinical features associated with depressive vs. manic predominant recurrence polarity, and without predominance, among 928 patients with bipolar I disorder from five international sites

Factors	Predominant polarity		Risk ratio	F or $\chi^2$	P-value	No predominance (n = 439)	Risk rank
	Depression (D) (n = 199)	Mania (M) (n = 290)					
Predominant depression > mania							
Ever received ECT (%)	34.4	8.70	3.95	8.01	0.005	12.8	D > N > M
Years to diagnosis	5.33 ± 7.61	1.58 ± 3.40	3.37	148	<0.0001	4.66 ± 7.27	D > N > M
First episode depressive or mixed (%)	80.4	26.6	3.02	148	<0.0001	59.3	D > N > M
Suicide attempted (%)	28.4	10.7	2.65	18.0	<0.0001	22.8	D > N > M
Axis-II comorbidity (%)	31.3	13.0	2.41	3.84	0.05	23.2	D > N > M
Ever in a mixed-state (%)	65.8	29.9	2.20	14.1	0.0002	51.6	D > N > M
Ever married (%)	57.6	38.7	1.49	12.5	0.0004	50.7	D > N > M
Women (%)	58.1	46.9	1.24	5.37	0.02	51.0	D > N > M
Predominant-mania > depression							
First episode manic or psychotic (%)	19.3	75.1	1/3.89	148	<0.0001	40.7	M > N > D
Drug abuse (%)	18.8	50.0	1/2.66	7.89	0.005	30.4	M > N > D
Educated ≥12 years (%)	43.9	67.2	1/1.53	16.3	<0.0001	50.7	M > N > D
Family history of affective illness (%)	54.5	74.5	1/1.37	8.82	0.003	71.4	M > N > D

Based on comparing cases with 'predominant mania' (mania + hypomania + mixed-states) or predominant depression ( $\geq 2 : 1$ ). Of the 489 classifiable cases (52.7%), 290 (59.3%) were predominantly manic (31.3% of all cases), 199 (40.7%) predominantly depressed (21.4% of all cases), and 439 (47.3% of all patients) fit neither category. Factors are ranked by risk ratio within predominance categories; inverse risk ratios indicate association with predominant-mania > depression. Risk rank indicates the order of risk for each factor for predominant depression (D), mania-like states (M), or neither (N). Years to diagnosis: time from initial syndromal illness (onset) to clinical recognition and treatment as bipolar disorder; ECT = electroconvulsive treatment. For the 12 factors associated with a predominant polarity, Bonferroni correction for multiple comparisons would lead to a requirement of  $P \leq 0.004$  for significance, as met by eight of the 12 factors (not for ECT, Axis-II comorbidity, sex, or drug abuse). Note that cases that could not be classified (N) were consistently intermediate in risk for all 12 factors between predominant depression (D) and mania (M). The average contrast in risks between D and M subgroups to D or M vs. N decreased from 2.48 ± 0.95- to 1.46 ± 0.47-fold, indicating much more moderate separation of the extremes of predominance polarity from the unclassifiable cases than from each other.

latency-to-BPD diagnosis, suicidal risk, female sex, and being married (Table 2). These expected associations, as well as the consistently intermediate rates among unclassifiable subjects can be considered as supporting subtyping based on predominant-polarity.

### Predictive value of predominant-polarity

To assess the potential clinical predictive value of subtyping by predominant-polarity, we computed Bayesian characteristics of observed associations of selected factors with predominant-depression vs. predominant-manic-like episodes. Positive predictive value (PPV: true-positive outcomes/all positive outcomes) was of particular interest. For the association of depressive or mixed first lifetime episodes with later predominant-depression, PPV = 80.4%; for the association of manic, hypomanic, or psychotic first episodes with later predominant-manic-like episodes, PPV = 75.2%; and for family history of affective illness with predominant-manic, PPV = 74.5%; however, for suicidal behaviour with predominant-depression, PPV = 26.6%. The low PPV for suicide attempts in association with predominant-depression probably reflected the low prevalence (8) of suicidal acts (18.0% overall). However, the negative predictive value (NPV) of predominant mania with *lack* of suicidal acts/all cases of predominant-manic was much higher (NPV = 86.6%).

### Comparisons of predominance criteria

We compared all of the 29 factors considered previously, using two definitions of predominance: the previously employed  $\geq 66.7\%$  excess ( $\geq 2 : 1$ ) of one polarity vs. the broader criterion of  $\geq 51\%$ . As expected, the broader criterion allowed more cases [28/3%: 752/928 (81.0%) vs. 489/928 (52.7%)] to be characterized as having either predominantly depressive or predominantly mania-like recurrences. However, differences in information gained were minor. This conclusion is supported by consideration of the relative rates of association of specific factors with predominant-depression or predominant-manic-like episodes with each predominance criterion. Regression of 29 relative rates obtained with the criterion of  $\geq 66.7\%$  predominance vs.  $\geq 51.0\%$  predominance yielded a nearly 1 : 1 correlation ( $r = +0.939$ ), with a slope function that did not differ significantly from unity (slope = 1.06; 95% CI: 0.90–1.22).

However, as the broader definition ( $\geq 51\%$ ) included the narrower definition ( $\geq 66.7\%$  excess of depressive or mania-like episodes), we considered the contributions of subjects with predominance of depression or mania between 51.0% and 66.7% of episodes compared to those with predominance of  $\geq 66.7\%$  and tested for all factors tested in Table 2. Only one – the presence of any form of psychiatric or substance use comorbidity – showed a marginally significant excess association

with predominant-depression [79.8%/65.6% = 1.22,  $\chi^2$  (df = 1) = 3.86,  $P = 0.05$ ] not found with the  $\geq 2 : 1$  definition of predominance. These observations indicate that the broader criterion for predominant-polarity of recurrences can include more patients, but without apparent gain in informational value.

Multivariate modeling

Multivariate logistic regression modeling of factors found to be at least tentatively associated with predominant-mania or depression in Table 2 (at  $P \leq 0.05$ ) indicated that only two remained significantly and independently associated with predominant-depression. These were the following: longer diagnostic latency (more years from initial illness to diagnosis as BPD;  $\chi^2 = 10.9$ ,  $P = 0.001$ ) and suicidal acts ( $\chi^2 = 7.80$ ,  $P = 0.005$ ).

Effect of categorization of mixed-states

We also considered effects of shifting mixed-state episodes (meeting DSM-IV criteria for both depression and mania) from the 'mania-like' to the 'depression-like' category in defining predominant recurrence polarity, again employing the  $\geq 2 : 1$  predominance criterion ( $\geq 66.7\%$  of episodes of one polarity). We compared this definition with the previously recommended combining of mixed-states with mania and hypomania (1). Only two study sites (Barcelona and Belmont) provided information on mixed-states, separately, to support this secondary analysis, and 12 factors differed significantly between 'depression-like' and 'mania-like' episode predominance by at least one of the alternative definitions (not shown). Of these, seven were *not* made stronger (larger relative rate or lower  $P$ -value) by shifting mixed-states to the depression-like category. The five remaining factors with greater contrasts included the circular and trivial factor 'ever being in a mixed state' and four others. Two of the four were more strongly associated with predominant 'depression-mixed' than with 'mania-hypomania': *suicide attempts* (from 2.16- to 4.37-fold) and *Axis-II comorbidity* (from 2.41- to 3.86-fold, a 60.2% increase). In addition, *drug abuse* was somewhat more strongly associated with mania-like recurrences when mixed-states were removed (1.28- to 1.39-fold, or 8.59% greater), whereas *family history* of affective disorders became less strongly associated with mania-like episodes (1.70- from 2.19-fold, or a decrease by 28.8%). Of these findings, the strongest and most interesting observation was a marked increase in

suicidal risk (by more than two-fold) when depressive and mixed episodes were combined.

Another noteworthy finding was that the type of first lifetime DSM-IV affective episode anticipated later predominant polarity. Predominant depressions + mixed-states were strongly associated with initial depressions + mixed-states + anxiety episodes, whereas later predominant-mania-like (mania, hypomania) or psychotic episodes were strongly associated with initial manias + hypomanias + psychoses (Fig. 1).

Association of suicidal acts with predominant-polarity

Given the strong association of suicide attempts with depressive or mixed episodes, we carried out a random effects meta-analysis of findings provided in four published reports (1-3, 5) and from the sites of the present study, each considered separately. This analysis indicated a very strong association of suicidal acts with predominant-depression, based on the  $2 : 1$  predominance criterion compared with mania-like episodes that included mania, hypomania, and mixed-states, with a pooled risk ratio of 1.98 (95% CI: 1.51-2.60;  $z = 4.95$ ,  $P < 0.0001$ ; Fig. 2).

We also carried out meta-analyses with data from collaborating sites with specific information concerning mixed-states to compare the association of suicidal acts with depression alone vs. with depression-plus-mixed-states at the same sites. By shifting mixed-states from mania-like to depres-

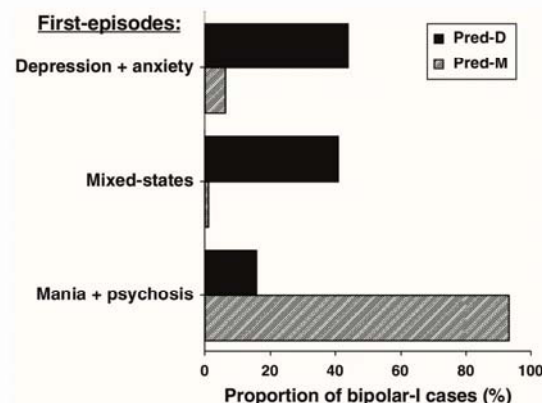


Fig. 1. Relationship of type of first lifetime episode of DSM-IV illness vs. later predominant polarity: Pred-D, predominant depression or mixed-states; Pred-M, predominant-mania, hypomania, or psychosis. Initial episodes are major depression or mainly anxiety disorders, mixed manic-depressive states, or mania or psychosis. Ratios (Pred-D/Pred-M) for the prevalence of first episode types are as follows: mixed-states (46.7) depression-anxiety (7.19), mania-psychosis (1/5.97). These differences are highly significant ( $\chi^2 = 166$ ,  $P < 0.0001$ ).

sion-like recurrences, the association of suicidal acts with predominant-depression-plus-mixed states nearly doubled, from relative risk = 2.48 (CI: 0.41–14.8;  $z = 0.99$ ,  $P = 0.32$ ) to 4.62 (CI: 2.16–9.89;  $z = 3.95$ ,  $P < 0.0001$ ). These findings support an expected, strong association of suicidal behaviour with both depression and mixed-states.

Finally, we tested for a *continuous* association of the proportion of depressive or mixed-state episodes from sites providing such information (Barcelona and Belmont) with rates of suicide attempts in approximate quintiles defined by graded levels of depressive or mixed episodes in 390 patients (Fig. 3). This analysis indicated a strong, continuous relationship of increasing proportions of depressive or mixed episodes among all recurrences per year with higher risk of suicidal acts. The association was more nearly continuous and much more significant when both depressive and mixed recurrences were considered together than with depressions alone (Fig. 3).

**Discussion**

The present findings from a large, international sample of 928 patients with DSM-IV type-I BPD support and extend the original proposal by Colom

and his colleagues (1) of subtyping by predominant polarity in BPD. Separating patients with type-I BPD by the predominant-polarity of episode recurrences was feasible in approximately half of the patients (53%). Broadening the criterion of predominant-polarity from a  $\geq 2 : 1$  excess to only  $\geq 51\%$  excess, as expected, increased the proportion of categorizable patients, as expected, but added very little to detecting clinical differences between predominant-polarity subgroups, and is likely to reduce the specificity of the predominance contrasts. In addition, shifting mixed-states from the mania-like to the depression-like category added little in detecting differences between predominant-polarity subgroups for most factors considered, with the notable exception that the risk of suicidal behaviour nearly doubled, to a 4.5-fold excess when mixed-states were combined with depressions. There was also a stronger continuous relationship of suicidal risk with the proportion of total recurrences that were depressive-or-mixed vs. depressive (Fig. 3). These findings and a meta-analysis of previous reports and data from the sites of the current study (Fig. 2) support other recent indications that mixed-states and well as depressions are strongly associated with suicidal behaviour in patients with BPD (8–12).

Specific associations with predominant-polarity replicated 5/7 characteristics found to be in  $\geq 25\%$  excess in previous, comparable studies (1–5; Table 1) and added eight new associations: eight factors were preliminarily associated with predominant-depression, and four with predominant-mania-like recurrences (Table 2). Also, the percentage of weeks ill was somewhat higher with predominant-depression. Multivariate modeling sustained significant and independent association of *predominant-depression* with longer delay of BPD diagnosis and more suicidal behaviour.

Several of these associations were to be expected, particularly with predominant-depression, and can be considered as supporting subtyping by predominant-polarity. Others are of greater potential research interest. Particularly, important were strong associations between the polarity of first lifetime episodes with later predominant-polarity (Fig. 1; Table 2), consistent with previous associations between the polarity of index and subsequent episodes, or of first and later episodes (10, 13–18). The association of first episode type and later predominant-polarity showed substantial positive predictive value (PPV, 75–80%), suggesting that early illness types can support prediction of future morbidity. Such predictions may have clinical value in planning for long-term care of patients with BPD and advising about likely

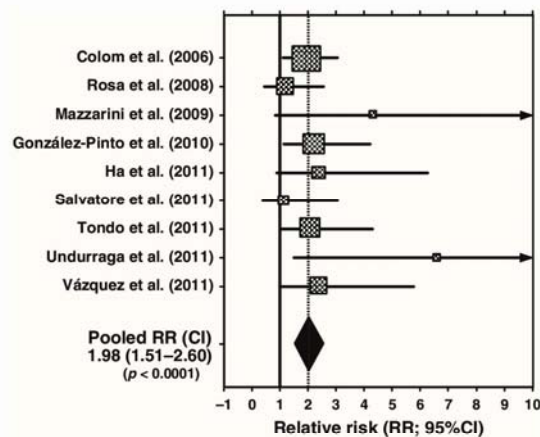


Fig. 2. Random effects meta-analysis of suicide attempt risk with predominant depression versus mania. Based on nine studies [four previously reported (1, 2, 3, 5), five new from components of the present report: Ha et al. (Ha K, Ha TH, Chang JS. Unpublished data) in Korea; Salvatore et al. (28) in the United States; Tondo et al. (25) in Italy; Undurraga et al. (12) in Spain; and Vázquez et al. (Vázquez G, Lolich M, Leiderman E., Unpublished data) and in Argentina] for adult DSM-IV bipolar I disorder patients with predominantly ( $\geq 66.7\%$ ) depressive or manic recurrent episodes (mixed-states classified with mania-like episodes). Risk was greater than the null (1.0; vertical line) in 7/9 of the studies, and the pooled relative risk (RR; filled diamond and vertical dashed line) was 1.98 (95% CI: 1.51–2.60;  $z = 4.95$ ,  $P < 0.0001$ ).

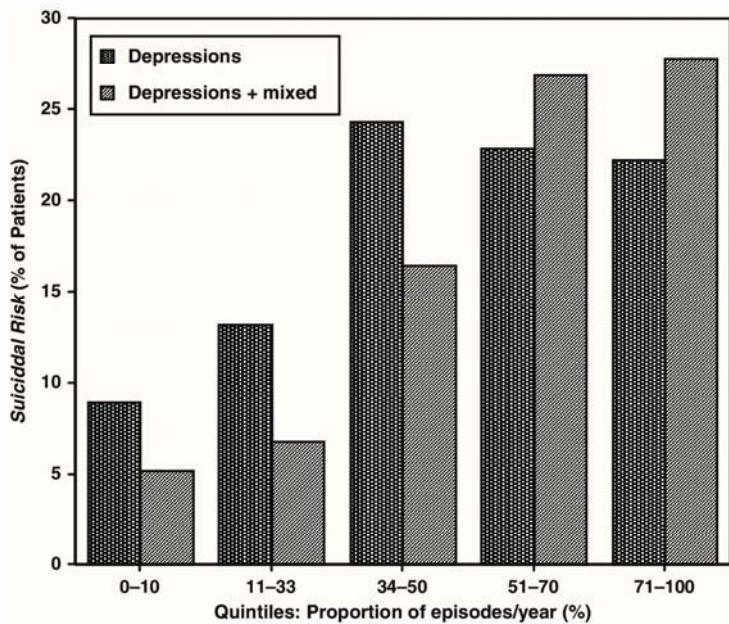


Fig. 3. Risk of suicidal acts (% of patients) vs. quintiles of proportions of depressive (shaded bars) or depressive-plus-mixed episodes (striped bars) of all recurrences per year in 390 patients with type-I bipolar disorder from Barcelona and Belmont. For depressive recurrences,  $\chi^2$  [df = 4] = 11.4,  $P = 0.02$ ; for depressive + mixed recurrences,  $\chi^2$  [df = 4] = 24.6,  $P < 0.0001$ .

prognosis and responses to particular treatments, with the important limitation that only half of subjects could be classified by predominant polarity. Nevertheless, predominant-polarity often can be established within several years of onset. There also is emerging evidence that specific mood-stabilizing agents may have particular benefits against recurrences of bipolar depression (e.g., lamotrigine, lithium, and quetiapine) – the far more difficult to treat component of BPD – whereas many mood-stabilizers and antipsychotic drugs are more effective in mania and mania-like recurrences (20, 21). It may be feasible to recommend particular treatment choices of short- and long-term treatments relatively early in the course of BPD, and such decisions may become more important as additional mood-stabilizing agents with selective beneficial effects are developed (20–24).

There were strong associations of predominant-depression, especially with mixed-episodes included, with suicidal behaviour (Table 2, Figs 2 and 3). However, this association provided limited PPV (only 27%), probably reflecting the relatively low prevalence (7) of suicide attempts (18%) even in a high-risk group like patients with BPD (25). On the other hand, the NPV of the association of suicidal behaviour with predominant-depression was quite high (NPV = 89%). That is, predominant-mania was strongly associated with the absence of suicide attempts (PPV = 89%).

It is noteworthy that patients eventually diagnosed with BPD have had an extended history of

early symptomatic expression of abnormalities of mood and behaviour including depression (18, 26–28), with typical latencies to diagnosis of BPD of 4–10 years, and averaging  $4.05 \pm 6.69$  years in this study. This latency was 3.4-times longer with predominant-depression than predominant-mania, as expected, since early depressive recurrences were sometimes followed later by mania (Table 2). Nevertheless, it is evidently often possible to characterize predominant-polarity in patients with type-I BPD relatively early in the illness course (within the first 4–5 years), or by the time the diagnosis of BPD is established, adding to the potential prognostic value of such categorization.

As subgrouping patients with BPD by predominant-polarity has been proposed only recently, its full significance and potential clinical and research value require further study. It is notable that, as in many efforts at categorical nosology in psychiatric disorders, there may be more or less archetypal groups at the extremes of predominant-polarities, with a large intermediate group (47.3% of the present cases) without clear polarity-predominance. Such subtyping implies that type-I BPD almost certainly is not a homogenous disorder, despite its relatively stereotyped adult presentations and remarkable long-term diagnostic stability (28). Subtyping by predominant-polarity may contribute to more focused genetic or other psychobiological efforts to characterize more homogeneous subgroups, particularly in view of the observed association of predominant-mania with familial psychiatric illness (Table 2).

Remaining uncertainties about subgrouping patients with BPD by predominant-polarity include the need to consider the proportion of time ill in particular morbid states during follow-up, and not only counts or rates recurrences of particular of major episode types (18). It also may be important to consider the effects of high levels of inter-episode 'subsyndromal' morbidity, particularly of dysthymia and dysphoria, which are likely to contribute to adverse outcomes (11, 13, 18). Also needed are comparisons of subtypes of patients with BPD defined by predominant-polarity vs. other criteria [such as types I, II, and other mainly depressed cases (29, 30)]. Finally, the 47% of patients with type-I BPD who could not be categorized by predominant-polarity need further study.

Limitations of this study, notably, include substantial site variance in the ascertainment of predominant-polarities. Such variance may limit generalizations, despite use of a large, international sample to limit effects of local variation (1). Basing findings on geographically and culturally different sites tends to support the robustness of subdividing patients with type-I BPD by predominant-polarity of major episodes. In addition, some distinctions of cases with dissimilar predominant-polarities from each other or from unclassifiable patients with BPD were limited, and some factors were expected. The low prevalence of suicide attempts limits the potential value of predicting suicidal risk by predominant-polarity. Nevertheless, other factors, such as prediction of later course from initial presentations, and the association of family history with predominant-mania appeared to have more robust predictive value, with the major caveat that nearly half of patients could not be classified by predominant polarity even after several years of illness.

In conclusion, the present findings support and extend the proposal that patients diagnosed by DSM-IV criteria with type-I BPD can usefully be subdivided by predominant-polarity of recurrent major episodes, based on at least a two-fold excess of one polarity type. Several factors found to be associated with predominant-depression or mania were expected and well-known clinically. Nevertheless, future, long-term morbidity patterns could be distinguished from very early stages of BPD illness, and support was found for considering mixed-states with depression rather than mania. Subtyping by predominant polarity may have value for future research as well as prognostic and potential therapeutic clinical implications.

### Acknowledgements

Supported in part by a grant from the Bruce J. Anderson Foundation and the McLean Private Donors Psychopharmacology Research Fund (to RJB), by a Traveling Research Fellowship from the University of Barcelona and the Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental (to JU), by the Lucio Bini Private Donors Mood Disorders Research Fund (to LT), and by research grant A-101905 from the Korean Ministry of Health (to KH).

### Declaration of interests

Doctor K. Ha has received research support or honoraria from Pfizer, Otsuka, AstraZeneca, and Eli Lilly Corporations. Doctor Tohen is a former employee of Eli Lilly (to 2008) and has received honoraria or consulted for AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Sepracor, Otsuka, Merck, Sunovion, Forest, Lundbeck and Wyeth Corporations; his spouse is a current employee and minor stockholder at Eli Lilly. Doctor Vieta has been a consultant or grant recipient with the following companies: Almirall, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Geodon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Schering-Plough, Takeda, and United Biosource Corporations. No other author or close family member has current financial relations that might represent a conflict of interest in the work presented.

### References

1. COLOM F, VIETA E, DUBAN C, PACCHIAROTTI I, SANCHEZ-MORENO J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;**93**:13–17.
2. MAZZARINI L, PACCHIAROTTI I, COLOM F et al. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2009;**119**:28–33.
3. ROSA AR, ANDREAZZA C, KUNZ M et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008;**107**:45–51.
4. VIETA E, BERK M, WANG W, COLOM F, TOHEN M, BALDESSARINI RJ. Predominant polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord* 2009;**119**:22–27.
5. GONZÁLEZ-PINTO A, ALBERICH S, BARBIETO S et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord* 2010;**124**:250–255.
6. FIRST MB, SPITZER RL, GIBBON M, WILLIAMS JB. Structured clinical interview for DSM-IV—clinical version (SCID-CV; user's guide and interview). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 1997.
7. BALDESSARINI RJ, FINKLESTEIN SP, ARANA GW. Predictive power of diagnostic tests and the effect of prevalence of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983;**40**:569–573.
8. AZORIN JM, AUBRUN E, BERTSCH J, REED C, GERARD S, LUKASIEWICZ M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months—European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. *BMC Psychiatry* 2009;**9**:33–40.
9. POMILI M, RIHMER Z, INNAMORATI M, LESTER D, GIRARDI P, TATARELLI P. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009;**9**:109–136.

**Baldessarini et al.**

10. BALDESSARINI RJ, SALVATORE P, KHALSA H-MK. Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010;**126**:299–302.
11. ALGORTA P, YOUNGSTROM EA, FRAZIER TW, FREEMAN AJ, YOUNGSTROM JK, FINDLING RL. Suicidality in pediatric bipolar disorder: predictor of outcome of family process and mixed mood presentation? *Bipolar Disord* 2011;**13**:76–86.
12. UNDURRAGA J, BALDESSARINI RJ, VALENTÍ M, PACCHIAROTTI I, VIETA E. Dissimilar suicidal risk factors in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2011; in press.
13. FAEDDA GL, TONDO L, BALDESSARINI RJ, SUPPES T, TOHEN M. Outcome after rapid vs. gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993;**50**:448–455.
14. PERUGI G, MICHELI C, AKISKAL HS et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics and course of manic depressive illness: systematic retrospective investigation of 320 bipolar-I patients. *Compr Psychiatry* 2000;**47**:13–18.
15. TOHEN M, ZARATE CA Jr, HENNING J et al. The McLean-Harvard first episode mania study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;**160**:2099–2107.
16. CALABRESE JR, VIETA E, EL-MALLAH R et al. Mood state at study entry as a predictor of the polarity of relapse in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;**56**:957–963.
17. DABAN C, COLOM F, SANCHEZ-MORENO J, GARCIA-AMADOR M, VIETA E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;**47**:433–437.
18. BALDESSARINI RJ, SALVATORE P, KHALSA H-MK et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2010;**12**:264–270.
19. BALDESSARINI RJ, VIETA E, CALABRESE JR, TOHEN M, BOWDEN C. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry* 2010;**18**:143–157.
20. POPOVIC C, REINARES M, AMANN B, SALAMERO M, VIETA E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology* 2011;**213**:657–667.
21. POPOVIC D, REINARES M, GOIKOLEA JM, BONNIN CM, GONZALÉZ-PIÑATO A, VIETA E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; DOI:10.1016/j.euroneuro.2011.09.008 [Epub ahead of print].
22. CARLEZON WA Jr, BÉGUIN C, KNOLL AT, COHEN BM. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2009;**123**:334–343.
23. RAPOPORT SL, BASSELIN M, KIM HW, RAO JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev* 2009;**61**:185–209.
24. ZARATE CA Jr, MANJI HK. Protein kinase C inhibitors: rationale for use and potential in the treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs* 2009;**23**:569–582.
25. TONDO L, LEPRI B, BALDESSARINI RJ. Risks of suicidal ideation, attempts and suicides among 2826 men and women with types I and II bipolar, and recurrent major depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2007;**116**:419–428.
26. BAETHGE C, BALDESSARINI RJ, BRATTI IM, TONDO L. Prophylaxis-latency and outcome in bipolar disorders. *Can J Psychiatry* 2003;**48**:449–457.
27. MORSELLI PL, ELGIE R. Global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003;**5**:265–278.
28. SALVATORE P, BALDESSARINI RJ, TOHEN M et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009;**70**:458–466.
29. BENAZZI F, AKISKAL HS. How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity? *J Affect Disord* 2008;**107**:77–88.
30. STRAKOWSKI SM, FLECK DE, MAJ M. Broadening the diagnosis of bipolar disorder: benefits vs. risks. *World Psychiatry* 2011;**10**:181–186.

## **6. DISCUSIÓN**





## 6. DISCUSIÓN.

### *6.1 Aspectos Generales.*

A pesar de que el uso de antidepresivos en la depresión bipolar es un tema con evidencia contradictoria y motivo de gran controversia entre expertos, éstos siguen siendo utilizados ampliamente por la mayoría de los clínicos (Baldessarini et al. 2007b). Tal como se puede apreciar en el primer estudio, la prevalencia de uso en una unidad especializada en el trastorno bipolar es de aproximadamente el 80%. Algunos de los motivos que explicarían esta aparente contradicción entre la escasa información disponible y su elevado uso han sido expuestos en la introducción: Primero, se ha asumido que los episodios depresivos mayores en la depresión unipolar y bipolar son similares en cuanto a características y respuesta al tratamiento. Segundo, los pacientes bipolares se han excluido de la mayoría de ensayos de antidepresivos por temor a los efectos adversos. Tercero, debido a las características clínicas del trastorno bipolar, como por ejemplo, remisiones espontáneas e inestabilidad, el diseño de estudios es complejo. La evidencia actual y la experiencia clínica sugieren que los antidepresivos podrían beneficiar a un subgrupo de pacientes y perjudicar a otros. Este es uno de los motivos por los que se han elaborado consensos de expertos para guiar la conducta de los clínicos (Pacchiarotti et al. 2013), sin embargo, es un área que requiere urgentemente mayor estudio. Es importante tener mayor claridad acerca de los factores clínicos y demográficos asociados a su uso, así como más información en relación a su efectividad y seguridad.

La mayoría de factores asociados al uso de antidepresivos en nuestro primer estudio, a saber: más años de enfermedad, mayor número de depresiones/año, debut de enfermedad con episodios depresivos, síntomas melancólicos, indican que los clínicos tienden a emplear más antidepresivos en aquellos pacientes que tienen un curso de

enfermedad más severa, y por otro lado, a evitarlos en los pacientes con trastorno bipolar tipo I y en los pacientes con mayor carga familiar de trastornos afectivos, quienes son aparentemente más propensos a presentar virajes y desestabilización (Bond et al. 2008).

Sorprendentemente, la respuesta aguda al tratamiento antidepresivo fue elevada (64,4%), aunque algo menor que la respuesta a otros tipos de tratamientos (82,1%). Sin embargo, este es un resultado que debe tomarse con precaución, ya que se trata de un estudio abierto, sujeto a factores confundentes, entre los cuales destaca, como se ha mencionado, las diferencias en cuanto a severidad de enfermedad entre los grupos. Otro aspecto que vale la pena mencionar, es que la respuesta a ambos tipos de tratamientos es aún menor cuando se considera que un 25,8% de los pacientes expuestos a antidepresivos presentaron virajes vs un 3,5% en los no expuestos, por lo que la cifra real es de 38,6 y 78,6% de respuesta, respectivamente, si consideramos que el viraje es una respuesta no satisfactoria y por tanto no puede ser considerado como tal. No hubo diferencias significativas en la respuesta aguda a antidepresivos entre pacientes con trastorno bipolar tipo I y II, aunque hubo una tendencia hacia una mejor respuesta en los pacientes tipo II.

En relación a las complicaciones asociadas al uso de antidepresivos, es muy llamativo que los pacientes expuestos presentaron un riesgo de viraje 7 veces mayor que los no expuestos, cumpliendo además, criterios para TEAS (viraje asociado al tratamiento) (Tohen et al. 2009). Llama también la atención, en relación a lo anterior, que no había una diferencia significativa entre los grupos respecto al uso de estabilizadores del ánimo, lo que podría hablar en contra de su capacidad reguladora al ser combinados con antidepresivos. La diferencia entre ambos grupos relativo al número de cicladores rápidos y a la prevalencia de suicidabilidad no era significativa, aunque se observa una tendencia clara hacia una mayor prevalencia de ambas condiciones en el grupo expuesto a antidepresivos.

En cuanto a este último punto, el sentido de la asociación entre el uso de antidepresivos en la depresión bipolar y suicidabilidad no está del todo claro, existiendo evidencia que éstos podrían producir tanto un efecto facilitador, como protector en los pacientes (Moller et al. 2008; Meyer et al. 2011; León et al. 2011; Gibbons et al. 2012).

Esta falta de evidencia tiene que ver con las dificultades inherentes al estudio del suicidio que han sido expuestas en la introducción. Para profundizar en este aspecto, en el segundo estudio buscamos los factores demográficos y clínicos, incluyendo la exposición a antidepresivos, relacionados con la suicidabilidad, separando ésta conceptualmente en *ideación suicida* y *actos suicidas*.

La exposición a antidepresivos aparece como uno de los factores significativamente asociados tanto a *ideación*, como a *actos* suicidas en nuestra muestra. Sin embargo, debe aclararse que, si bien es un hallazgo destacable, éste no necesariamente implica causalidad, ya que se trata de un estudio observacional. Si consideramos la globalidad de características clínicas asociadas a actos e ideación suicida en la muestra, se observa que éstas son variables que implican una mayor *severidad* de la enfermedad, tales como presentar más episodios mixtos o síntomas melancólicos.

El lugar preponderante que juegan los síntomas mixtos/disforia y la depresión como factores de riesgo para el suicidio está siendo cada vez más reconocido (Pompili et al. 2009; Rihmer y Gonda, 2011; Valentí et al. 2011). La valoración clínica de los pacientes buscando específicamente este tipo de manifestaciones debe considerarse como una prioridad fundamental, no sólo por el mayor riesgo suicida al que están asociados, sino también debido a que el uso de antidepresivos en ellos podría empeorar el cuadro clínico (Pacchiarotti et al. 2013). Esto es de vital importancia si consideramos la alta prevalencia de síntomas mixtos que presentan los pacientes con episodios maníacos/hipomaníacos y depresivos (Vieta y Valentí et al. 2013). En la actualidad existen alternativas de tratamiento para la depresión bipolar y para los estados mixtos, aunque la evidencia que los sustenta es limitada, por lo que claramente es un área que requiere de mayor estudio. Cabe precisar que el litio es el único tratamiento con evidencia robusta a favor de disminuir el riesgo suicida a largo plazo en los pacientes con trastorno bipolar (Baldessarini et al. 2006a; Cipriani et al. 2013).

El mayor tiempo de latencia en el diagnóstico de trastorno bipolar y la polaridad depresiva predominante aparecen asociados tanto a un mayor uso de antidepresivos como a un mayor riesgo suicida. Esto posiblemente tiene relación con la dificultad para diagnosticar como bipolares a pacientes que presentan menos episodios

maníacos/hipomaníacos, y también con el hecho de que los pacientes con polaridad predominante depresiva debutan con episodios depresivos/mixtos la mayor parte de las veces. Esto parece algo redundante, sin embargo, es otro argumento de peso a favor de la importancia de la valoración clínica detallada de los pacientes con episodios depresivos, buscando por un lado síntomas mixtos y por otro, síntomas que orienten el diagnóstico hacia depresión bipolar versus unipolar, ya que esto tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Otro hallazgo destacable del segundo estudio, tiene relación con el hecho de que el riesgo de *ideación* y *actos* suicidas entre los subtipos I y II del trastorno bipolar es similar. Más aún, la ideación tiende a ser *mayor* en el trastorno bipolar tipo II ( $p < 0,01$ , aunque no es significativo al corregirlo con el método de Bonferroni). Estos resultados, sumados a las diferencias encontradas entre ambos subtipos (mayor desempleo y hospitalizaciones en bipolar I y mayor prevalencia de polaridad predominante depresiva en bipolar II), apoyan la noción de que el trastorno bipolar tipo II no es una versión atenuada del trastorno bipolar tipo I, sino *diferente*. También refuerzan la necesidad de un mayor número de estudios diseñados pensando en realizar un análisis de *outcomes* separados por subtipos clínicos, ya que éstos son escasos (Vieta y Suppes, 2008).

La clasificación por subtipos clínicos basados en aspectos psicopatológicos (unipolar vs bipolar, bipolar I vs II, polaridad predominante depresiva vs hipomaníaca/maníaca), tiene como objetivo identificar grupos de pacientes con comportamientos clínicos diferentes, así como diferente respuesta al tratamiento (Baethge, 2012). En este sentido, en el tercer artículo, utilizamos una cohorte internacional de 928 pacientes con trastorno bipolar tipo I y utilizamos el concepto de polaridad predominante propuesto por Colom et al. (2006) con el objetivo de ponerlo a prueba y también valorar su asociación con factores clínicos que pudieran guiar intervenciones terapéuticas en el futuro, poniendo énfasis en el riesgo suicida.

Una de las principales limitaciones del concepto de polaridad predominante tiene que ver con que no permite clasificar a todos los pacientes (53% en nuestra muestra). Por este motivo, decidimos ampliar el criterio de  $\geq 2:1$  (66,7%) a  $\geq 51\%$  de episodios de una polaridad versus la contraria, lo que, como es esperable, aumentó la

proporción de pacientes clasificables, pero prácticamente no aportó en cuanto a su caracterización clínica.

Otra de las pruebas que realizamos al concepto, fue cambiar los episodios mixtos desde la polaridad predominante hipomaníaca/maníaca a la polaridad predominante depresiva. Esto produjo pocos cambios en la mayoría de factores considerados, con la notable excepción de el riesgo de *actos* suicidas que prácticamente se duplicó [RR 4,6 (IC 95% 2,2-9,9)]. Si consideramos éstos resultados a la luz de la nueva clasificación propuesta en el recientemente publicado DSM-V (2013) (*ver anexo*), que incluye los síntomas mixtos como especificadores de episodios (maníacos, hipomaníacos o depresivos), y no como episodios, la cuestión de dónde clasificarlos para operacionalizar la polaridad predominante, tiene menos sentido, ya que su clasificación dependerá de la polaridad del episodio (es decir, podrá sumarse a la polaridad predominante depresiva o a la hipomaníaca/maníaca). Sin embargo, éstos resultados siguen siendo destacables, en la medida que refuerzan el hecho de que los episodios mixtos son un factor de riesgo importante para los actos suicidas y deben considerarse *siempre* a la hora de evaluar clínicamente a un paciente.

De igual forma, en relación al riesgo suicida, el metanálisis realizado en el tercer trabajo, incluyendo las publicaciones previas sobre polaridad predominante y los datos de la cohorte internacional, mostró que el riesgo relativo de actos suicidas en los pacientes con polaridad predominante depresiva (sin episodios mixtos) es el doble que los pacientes con polaridad predominante hipomaníaca/maníaca [RR 1,98 (IC 95% 1,51-2,6)]. Asimismo, la regresión logística confirmó la asociación independiente y significativa entre polaridad predominante depresiva y actos suicidas. Por último, también observamos que existe una relación directa continua entre el riesgo suicida y la proporción de recurrencias depresivas y depresivas/mixtas. Aún así, el valor predictivo positivo para conductas suicidas de la polaridad predominante depresiva es bajo (27%), como consecuencia de la relativa baja prevalencia de éstos (Baldessarini et al. 1983).

Las asociaciones encontradas entre polaridad predominante y características clínicas de la muestra, reprodujeron los resultados más importantes de los estudios anteriores, además de incluir algunas asociaciones significativas nuevas. Una de las asociaciones más destacables por su valor clínico, fue la robusta asociación

entre la polaridad del primer episodio y la polaridad predominante posterior, que tiene un valor predictivo positivo de 75-80%. La capacidad predictiva aumenta aún más si consideramos que la mayoría de los pacientes de la muestra fueron clasificables por polaridad predominante dentro los primeros 5 años de enfermedad. Estos hechos, sumados a la sólida relación entre polaridad predominante depresiva, estados mixtos y suicidio dan soporte al valor clínico de la clasificación y su potencial a la hora de planificar intervenciones terapéuticas en los pacientes. De hecho, ya existen algunas iniciativas orientadas al optimizar el tratamiento ofrecido a los pacientes según criterios de polaridad predominante (Popovic et al. 2013).

Los resultados del tercer estudio también sugieren que el trastorno bipolar tipo I no es un trastorno homogéneo. En consecuencia, clasificarlo en subgrupos según la polaridad predominante y definir grupos más homogéneos, podría contribuir a la búsqueda de factores genéticos comunes (tomando en cuenta por ejemplo, que los pacientes con polaridad hipomaníaca/maníaca, tenían una mayor historia familiar de enfermedad psiquiátrica) u otros marcadores biológicos que permitan entender mejor la naturaleza del trastorno bipolar.

En resumen, los clínicos utilizan antidepresivos con mucha frecuencia a pesar de la escasa evidencia que apoya esta práctica. Esto está asociado principalmente a pacientes que presentan un curso más severo de la enfermedad y mayor riesgo suicida. A pesar de que no se trata de un estudio para valorar eficacia, la tasa de respuesta a las distintas alternativas de la muestra fue razonable, aunque menor en el grupo de antidepresivos. La exposición a antidepresivos se asoció asimismo a un mayor número de episodios mixtos. Si bien se observó también una asociación entre la exposición a antidepresivos y suicidabilidad, no está claro si hay causalidad en la relación o ésta se debe a que, como se ha mencionado, los pacientes con un curso más severo reciben antidepresivos con mayor frecuencia. El mecanismo causal podría ser indirecto en el sentido de que existe evidencia de que, en algunos pacientes, podrían producir mayor inestabilidad (virajes, estados mixtos, ciclación rápida, etc). En esta línea, los datos de estos estudios confirmaron que los estados mixtos tienen una asociación robusta con el suicidio y éstos deben ser buscados activamente al entrevistar a un paciente. Es necesario continuar la búsqueda de elementos clínicos que nos permitan

predecir el curso de la enfermedad y el riesgo suicida, para poder actuar en consecuencia. En este sentido, la polaridad predominante aparece como un concepto clínico válido y útil, que permite, planificar tempranamente intervenciones terapéuticas más acordes a las necesidades del paciente.

## *6.2 Limitaciones y Fortalezas.*

El hecho de tratarse de estudios naturalísticos de cohortes, tiene como consecuencia que las variables clínicas estudiadas están sujetas a sesgos por factores de confusión. Éstos se intentaron minimizar controlando mediante una regresión logística, los factores de confusión previamente conocidos en la literatura y los que consideramos clínicamente relevantes.

Otra limitación de este tipo de estudios es la posibilidad de introducir sesgos de información (de memoria y detección) ya que parte de la información utilizada fue obtenida en forma retrospectiva. Esto se intentó minimizar utilizando entrevistas semiestructuradas, escalas validadas y utilizando el máximo posible de fuentes de información relevantes como son el paciente, familiares de primer grado/cuidadores e historia clínica.

La muestra de pacientes utilizada en el estudio I, II y parte del III, proviene del Programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clínic de Barcelona, que es un centro altamente especializado, donde los pacientes son referidos desde otros centros de Cataluña para ser tratados por manifestaciones especialmente graves o refractarias del trastorno bipolar (Vieta, 2011). Esto podría limitar la generalización de los resultados.

En el caso del estudio III, la muestra proviene de centros con programas especializados en trastornos afectivos, por lo que podría igualmente haber una sobrerrepresentación de casos más graves de enfermedad.



Asimismo, otra limitación del estudio III tiene relación con el hecho de que fue posible clasificar a sólo el 53% de la muestra según en concepto de polaridad predominante.

Por otra parte, una de las principales fortalezas de estos estudios, es que al tener un diseño naturalístico, los criterios de inclusión de pacientes fueron poco restrictivos, lo que permite una aproximación al fenómeno más cercana a la realidad clínica y por lo tanto una mejor generalización de los resultados.

Otra fortaleza es que, en el caso de los dos primeros estudios, la muestra provenía mayoritariamente de una cohorte de pacientes cautiva en una zona de Barcelona, lo que permitió tener un mejor seguimiento de los pacientes y minimizar las pérdidas.

Por último otra fortaleza es la experiencia clínica y de investigación del equipo que participó en la elaboración y ejecución del estudio.

### *6.3 Perspectivas de Investigación en el Futuro*

El tratamiento de la depresión bipolar es uno de los temas más controversiales en la psiquiatría actual y en particular, lo que se refiere a la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos. En gran parte, se debe a que es un tema para el que existe escasa evidencia tal como ha sido revisado. Como consecuencia de esto, las perspectivas de estudio en el futuro son amplias y se discutirán los aspectos más relevantes en relación a la tesis.

Desde el punto de vista de la planificación de estudios en el futuro, debe considerarse la complejidad del trastorno bipolar, con presentaciones clínicas diversas y variación intra e interindividual en relación a su curso; además de variabilidad en otros aspectos como son la funcionalidad interepisódica y la cognición. En consecuencia, uno de los primeros temas que cabe mencionar tiene que ver con la definición adecuada del

objeto de estudio, tanto en lo que se refiere al diagnóstico (por ejemplo, depresión mayor unipolar vs depresión mayor bipolar, trastorno bipolar tipo I vs trastorno bipolar tipo II), como a las definiciones de especificadores de curso y *outcomes* (por ejemplo, repuesta, remisión, ciclación rápida, viraje, suicidabilidad vs actos suicidas vs ideación suicida etc.) (Tohen et al. 2009). En segundo término, y relacionado con lo anterior, se deben definir *outcomes* que sean clínicamente significativos y que aporten información relevante (por ejemplo, un paciente no puede considerarse como *respondedor* a un tratamiento si ha virado, o considerar sólo *remisión* como *outcome* primario, ya que es muy dependiente de la puntuación de ingreso en un estudio, etc.). También es importante incluir aspectos como la funcionalidad de los pacientes, que ha sido tradicionalmente asociada a los episodios afectivos, pero puede verse alterada en estados subsindrómicos e incluso durante la eutímia en la mayoría de los pacientes (Jaeger y Vieta, 2007; Rosa et al. 2007).

Los pocos estudios que existen sobre depresión bipolar tienen gran heterogeneidad en su diseño, características de la muestra, métodos de evaluación, duración y definición de *outcomes*. Esta gran heterogeneidad hace que la comparación de resultados o su utilización para análisis agrupados, como los metanálisis, sea difícil, además de producir mucho ruido y pérdida de poder estadístico (Ghaemi, 2009; Henkel et al. 2012). No menos importante que lo expuesto anteriormente, es presentar la información de manera clara y transparente, lo que no ocurre de forma sistemática en los ensayos clínicos sobre trastorno bipolar (Moher et al. 2010; Spanemberg et al. 2012).

El *gold standard* de la evidencia científica son los estudios randomizados controlados, con diseño paralelo y doble (o triple) ciego, y se necesitan muchos estudios más de este tipo, diseñados tanto para valorar la eficacia, como la seguridad de los antidepresivos. Sin embargo, este tipo de estudios también tienen limitaciones, dadas principalmente por que los pacientes que ingresan son altamente seleccionados y homogéneos, por lo tanto, poco representativos de la población de pacientes bipolares, que tienden a tener múltiples comorbilidades, tratamientos y presentaciones clínicas (Post, 2009). Es más, la exclusión de potenciales pacientes puede llegar a ser de hasta un 80-90% (Post, 2010b). En otras palabras, son estudios sólidos desde el punto de vista de la consistencia interna y de la valoración de eficacia de un tratamiento, pero sus

resultados son poco generalizables. En consecuencia, también se requieren otros tipos de estudio, los llamados ensayos de efectividad o pragmáticos, que incluyen más pacientes y se acercan más a la realidad clínica (aunque la mayor heterogeneidad afecte su validez interna), éstos son estudios como STEP-BD, STARD-D, etc. (Post, 2010). Asimismo, los estudios naturalísticos de cohorte como los realizados en la presente tesis, son importantes también ya que, a pesar de que no permiten establecer conclusiones causales sólidas y de los posibles sesgos expuestos en el apartado limitaciones, nos dan una idea mucho más aproximada de lo que pasa en la práctica clínica diaria, y permiten reclutar un mayor número de pacientes, explorar múltiples outcomes, factores de riesgos, establecer hipótesis, además de investigar áreas en las que existen problemas éticos asociados a su manipulación experimental, como es el tema del suicidio.

Los estudios randomizados controlados, con seguimiento a largo plazo son especialmente escasos en la literatura actual sobre antidepresivos en trastorno bipolar, a pesar del gran valor que tienen para evaluar su efectividad a la hora de evitar recurrencias y también complicaciones como la mayor inestabilidad clínica. Además, muchos de ellos tienen diseños “enriquecidos”, es decir, los pacientes requieren una respuesta aguda favorable a un determinado tratamiento antes de ingresar a la fase de seguimiento con tratamiento continuado vs discontinuación, lo que implica un sesgo favorable al fármaco en cuestión (Baldessarini et al. 2010a).

Otro aspecto importante a destacar es que utilizamos el nombre “antidepresivos” como si fueran una clase homogénea de fármacos. Lo cierto es que existe evidencia sugiere que se trata de fármacos con diferente eficacia y potencial para producir efectos adversos (Vieta, 2008). Se requiere mayor claridad en cuando a la eficacia y seguridad de los distintos tipos y dosis de antidepresivos.

El suicidio es un tema de alto impacto y muy relevante dentro del trastorno bipolar dado el elevado riesgo que presentan estos pacientes. Es un tema que presenta complejidades éticas para su estudio, además de que los pacientes con riesgo suicida se excluyen de la mayoría de estudios. Por su prevalencia, se requieren múltiples pacientes para su estudio, por lo que las iniciativas multicéntricas permitirían tener información de mejor calidad. Desde un punto de vista clínico, encontrar predictores de suicidio sólidos

(ya sean clínicos o marcadores biológicos) tendría un fuerte impacto en las posibilidades de intervenir. Lamentablemente, en relación a las intervenciones para prevención del suicidio en los pacientes bipolares, sólo existe evidencia a largo plazo favorable al uso de litio y es claramente un tema donde se necesita mayor investigación, tanto para intervenciones farmacológicas como psicosociales.

Otra área que merece especial atención son los subtipos de pacientes dentro del trastorno bipolar. Caracterizar mejor los subgrupos podría permitir encontrar tratamientos que sean más eficaces, mejoraría nuestro entendimiento de la naturaleza y posiblemente etiología de la enfermedad y aumentaría las posibilidades de encontrar marcadores biológicos sólidos. A modo de ejemplo, existen diferencias en el curso y comorbilidad, así como en la respuesta al tratamiento entre el trastorno bipolar tipo I y tipo II. Los últimos parecen tener una respuesta más favorable al uso de antidepresivos y menos efectos adversos (Pacchiarotti et al. 2013). Sin embargo, la mayoría de estudios no están diseñados para encontrar diferencias entre grupos, y muchas veces no se buscan tampoco en análisis posteriores. La polaridad predominante es otro tipo relevante de clasificación por características psicopatológicas. Los pacientes tienen diferencias clínicas y de riesgo suicida y se están diseñando estrategias terapéuticas de acuerdo a esto que en teoría permitirán ofrecer tratamientos más eficaces o con menos efectos adversos.

## 6.4 Conclusiones

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral vienen del estudio I (1-2), II (3-4) y III (5-7), como se detalla a continuación:

1. A pesar de la escasa evidencia que apoya esta práctica, la prevalencia de uso de antidepresivos en la depresión bipolar aguda es elevada y está asociado a una historia de depresión más severa.

2. En relación a las complicaciones agudas asociadas al tratamiento con antidepresivos, el riesgo de virajes en el grupo expuesto fue 7 veces más alto. El riesgo de suicidabilidad y de ciclación rápida fue aproximadamente el doble en el grupo expuesto a antidepresivos, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto sugiere que los antidepresivos pudieran estar relacionados con un mayor número de complicaciones asociadas al tratamiento de la depresión bipolar.

3. Los factores de riesgo asociados a ideación y a actos suicidas en el trastorno bipolar están relacionados con una mayor severidad de la enfermedad, como son la presencia de síntomas mixtos, polaridad predominante depresiva y mayor latencia en el diagnóstico.

4. El riesgo de ideación y conductas suicidas en el trastorno bipolar tipo II es tan alto como en el tipo I, lo que sugiere que este subtipo no es una variante más leve de la enfermedad sino, clínicamente diferente.

5. La clasificación por polaridad predominante es un buen diferenciador de subgrupos con curso clínico y pronóstico diferente.

6. La polaridad predominante depresiva está asociada a un debut de enfermedad con un episodio depresivo o mixto, la presencia de más episodios mixtos durante la evolución y el doble de riesgo suicida que los pacientes con polaridad predominante contraria.

7. Sumar los episodios mixtos a polaridad predominante depresiva aumenta su asociación con el suicidio al doble, lo que sugiere que la presencia de síntomas mixtos juega un rol importante en el riesgo suicida.

## **7. REFERENCIAS**



## 7. REFERENCIAS

- Akiskal, H. S., Benazzi, F., Perugi, G., & Rihmer, Z. (2005). Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *Journal of affective disorders, 85*(3), 245–258. doi:10.1016/j.jad.2004.12.004
- Akiskal, H. S., Hantouche, E. G., Bourgeois, M. L., Azorin, J. M., Sechter, D., Allilaire, J. F., ... Châtenet-Duchêne, L. (1998). Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *Journal of affective disorders, 50*(2-3), 175–186.
- Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., Keller, M., ... Goodwin, F. (1995). Switching from “unipolar” to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Archives of general psychiatry, 52*(2), 114–123.
- Akiskal, H. S., Walker, P., Puzantian, V. R., King, D., Rosenthal, T. L., & Dranon, M. (1983). Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *Journal of affective disorders, 5*(2), 115–128.
- Altshuler, L. L., Post, R. M., Black, D. O., Keck, P. E., Jr, Nolen, W. A., Frye, M. A., ... Mintz, J. (2006). Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *The Journal of clinical psychiatry, 67*(10), 1551–1560.
- Altshuler, L. L., Post, R. M., Leverich, G. S., Mikalaukas, K., Rosoff, A., & Ackerman, L. (1995). Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *The American journal of psychiatry, 152*(8), 1130–1138.
- Altshuler, L., Suppes, T., Black, D., Nolen, W. A., Keck, P. E., Jr, Frye, M. A., ... Post, R. (2003). Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *The American journal of psychiatry, 160*(7), 1252–1262.
- Amit, B. H., & Weizman, A. (2012). Antidepressant treatment for acute bipolar depression: an update. *Depression research and treatment, 2012*, 684725. doi:10.1155/2012/684725
- Amsterdam, J. D., & Shults, J. (2010). Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *The American journal of psychiatry, 167*(7), 792–800. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020284



- Amsterdam, J. D., Luo, L., & Shults, J. (2013a). Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 202(4), 301–306. doi:10.1192/bjp.bp.111.104711
- Amsterdam, J. D., Luo, L., & Shults, J. (2013b). Effectiveness and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy in patients with rapid cycling bipolar II depression versus patients with nonrapid cycling bipolar II depression. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(3), 420–424. doi:10.1097/JCP.0b013e31828ea89e
- Anderson, I. M., Haddad, P. M., & Scott, J. (2012). Bipolar disorder. *BMJ (Clinical research ed.)*, 345, e8508.
- Angst, F., Stassen, H. H., Clayton, P. J., & Angst, J. (2002). Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *Journal of affective disorders*, 68(2-3), 167–181.
- Angst, J. (1966). *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen; eine genetische, soziologische und klinische Studie*. Berlin, New York: Springer-Verlag.
- Angst, J. (2006). Do many patients with depression suffer from bipolar disorder? *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 51(1), 3–5.
- Angst, J., & Marneros, A. (2001). Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*, 67(1-3), 3–19.
- Angst, J., Azorin, J.-M., Bowden, C. L., Perugi, G., Vieta, E., Gamma, A., ... BRIDGE Study Group. (2011). Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Archives of general psychiatry*, 68(8), 791–798. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.87
- Ayuso-Mateos, J. L., Avila, C. C., Anaya, C., Cieza, A., Vieta, E., & and the Bipolar Disorders Core Sets Expert Group. (2013). Development of the International Classification of Functioning, Disability and Health core sets for bipolar disorders: results of an international consensus process. *Disability and rehabilitation*. doi:10.3109/09638288.2013.771708
- Baethge, C. (2012). Important achievements in the search for psychopathological predictors, but still a long road ahead: editorial comment to Baldessarini RJ, Undurraga J, Vazquez GH et al. "Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar-I-disorder patients" (3). *Acta psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 260–261. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01824.x
- Baethge, C., & Cassidy, F. (2013). Fighting on the side of life: a special issue on suicide in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 15(5), 453–456. doi:10.1111/bdi.12097

- Baethge, C., Salvatore, P., & Baldessarini, R. J. (2003). Cyclothymia, a circular mood disorder. *History of psychiatry, 14*(55 Pt 3), 377–399.
- Balázs, J., Benazzi, F., Rihmer, Z., Rihmer, A., Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2006). The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention. *Journal of affective disorders, 91*(2-3), 133–138. doi:10.1016/j.jad.2005.12.049
- Baldessarini, R. J. (2013). *Chemotherapy in psychiatry pharmacologic basis of treatments for major mental illness*. New York, NY: Springer.
- Baldessarini, R. J., Bolzani, L., Cruz, N., Jones, P. B., Lai, M., Lepri, B., ... Vieta, E. (2010b). Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of affective disorders, 121*(1-2), 143–146. doi:10.1016/j.jad.2009.05.030
- Baldessarini, R. J., Finklestein, S., & Arana, G. W. (1983). The predictive power of diagnostic tests and the effect of prevalence of illness. *Archives of general psychiatry, 40*(5), 569–573.
- Baldessarini, R. J., & Hennen, J. (2004). Genetics of suicide: an overview. *Harvard review of psychiatry, 12*(1), 1–13.
- Baldessarini, R. J., Leahy, L., Arcona, S., Gause, D., Zhang, W., & Hennen, J. (2007a). Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatric services (Washington, D.C.), 58*(1), 85–91. doi:10.1176/appi.ps.58.1.85-a
- Baldessarini, R. J., Pompili, M., & Tondo, L. (2006b). Suicidal risk in antidepressant drug trials. *Archives of general psychiatry, 63*(3), 246–248. doi:10.1001/archpsyc.63.3.246
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F. K., & Hennen, J. (2006a). Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders, 8*(5 Pt 2), 625–639. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Strombom, I. M., Dominguez, S., Fawcett, J., Licinio, J., ... Tohen, M. (2007b). Ecological studies of antidepressant treatment and suicidal risks. *Harvard review of psychiatry, 15*(4), 133–145. doi:10.1080/10673220701551102
- Baldessarini, R. J., Vieta, E., Calabrese, J. R., Tohen, M., & Bowden, C. L. (2010a). Bipolar depression: overview and commentary. *Harvard review of psychiatry, 18*(3), 143–157. doi:10.3109/10673221003747955
- Baldessarini, R.J., Henk, H., Sklar, A., Chang, J., & Leahy, L. (2008). Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatric services (Washington, D.C.), 59*(10), 1175–1183. doi:10.1176/appi.ps.59.10.1175

- Baldessarini, R.J., Pompili, M. & Tondo, L. (2012b). Bipolar Disorder. In Simon, R. I., Hales, R. E., & American Psychiatric Publishing. *The American Psychiatric Publishing textbook of suicide assessment and management* (p.159-176). Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vazquez, G. H., Undurraga, J., Bolzani, L., Yildiz, A., ... Tohen, M. (2012a). Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *11*(1), 40–46.
- Bauer, M. S., Simon, G. E., Ludman, E., & Unützer, J. (2005). “Bipolarity” in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *187*, 87–88. doi:10.1192/bjp.187.1.87
- Bauer, M., Beaulieu, S., Dunner, D. L., Lafer, B., & Kupka, R. (2008). Rapid cycling bipolar disorder--diagnostic concepts. *Bipolar disorders*, *10*(1 Pt 2), 153–162. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00560.x
- Bellivier, F., Golmard, J.-L., Rietschel, M., Schulze, T. G., Malafosse, A., Preisig, M., ... Leboyer, M. (2003). Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *The American journal of psychiatry*, *160*(5), 999–1001.
- Belmaker, R. H. (2004). Bipolar disorder. *The New England journal of medicine*, *351*(5), 476–486. doi:10.1056/NEJMra035354
- Benazzi, F. (2007a). Is there a continuity between bipolar and depressive disorders? *Psychotherapy and psychosomatics*, *76*(2), 70–76. doi:10.1159/000097965
- Benazzi, F. (2007b). Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*, *369*(9565), 935–945. doi:10.1016/S0140-6736(07)60453-X
- Benazzi, F., & Akiskal, H. S. (2005). A downscaled practical measure of mood lability as a screening tool for bipolar II. *Journal of affective disorders*, *84*(2-3), 225–232. doi:10.1016/j.jad.2003.09.010
- Berk, M., Dodd, S., Callaly, P., Berk, L., Fitzgerald, P., de Castella, A. R., ... Kulkarni, J. (2007). History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *Journal of affective disorders*, *103*(1-3), 181–186. doi:10.1016/j.jad.2007.01.027
- Berk, M., Ng, F., Dodd, S., Goldberg, J. F., & Malhi, G. S. (2010). Do we need to flick the switch? The need for a broader conceptualization of iatrogenic course aggravation in clinical trials of bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *64*(4), 367–371. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02098.x
- Berrios, G. E. (2004). Of Mania: introduction (Classic text no. 57). *History of psychiatry*, *15*(57 Pt 1), 105–124.

- Berrios, G. E., & Hauser, R. (1988). The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychological medicine, 18*(4), 813–821.
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., & Ibarra, N. (2003). [A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale]. *Medicina clínica, 120*(18), 693–700.
- Bond, D. J., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2010). Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders, 124*(3), 228–234. doi:10.1016/j.jad.2009.11.008
- Bond, D. J., Noronha, M. M., Kauer-Sant'Anna, M., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2008). Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry, 69*(10), 1589–1601.
- Bowden, C. L., Calabrese, J. R., McElroy, S. L., Gyulai, L., Wassef, A., Petty, F., ... Wozniak, P. J. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Archives of general psychiatry, 57*(5), 481–489.
- Calabrese, J. R., Keck, P. E., Jr, Macfadden, W., Minkwitz, M., Ketter, T. A., Weisler, R. H., ... Mullen, J. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *The American journal of psychiatry, 162*(7), 1351–1360. doi:10.1176/appi.ajp.162.7.1351
- Chesin, M., & Stanley, B. (2013). Risk assessment and psychosocial interventions for suicidal patients. *Bipolar disorders, 15*(5), 584–593. doi:10.1111/bdi.12092
- Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., ... Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet, 378*(9799), 1306–1315. doi:10.1016/S0140-6736(11)60873-8
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.), 346*, f3646.
- Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., & Geddes, J. R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American journal of psychiatry, 162*(10), 1805–1819. doi:10.1176/appi.ajp.162.10.1805

- Colom F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., ... Corominas, J. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of general psychiatry*, *60*(4), 402–407. doi:10.1001/archpsyc.60.4.402
- Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J. M., ... Martínez-Arán, A. (2009). Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *194*(3), 260–265. doi:10.1192/bjp.bp.107.040485
- Colom, F. (2011). Keeping therapies simple: psychoeducation in the prevention of relapse in affective disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *198*(5), 338–340. doi:10.1192/bjp.bp.110.090209
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., & Sánchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, *93*(1-3), 13–17. doi:10.1016/j.jad.2006.01.032
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., ... Salamero, M. (2002). [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Medicina clínica*, *119*(10), 366–371.
- Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Keller, M. B., Leon, A. C., & Akiskal, H. S. (1995). Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *The American journal of psychiatry*, *152*(3), 385–390.
- Coryell, W., Solomon, D., Turvey, C., Keller, M., Leon, A. C., Endicott, J., ... Mueller, T. (2003). The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, *60*(9), 914–920. doi:10.1001/archpsyc.60.9.914
- Craney, J. L., & Geller, B. (2003). A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar disorders*, *5*(4), 243–256.
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study. *JAMA psychiatry (Chicago, Ill.)*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1394
- Cruz, N., & Vieta, E. (2011). Antidepressants in acute bipolar depression: an inconclusive meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, *72*(3), 415–416; author reply 416. doi:10.4088/JCP.10lr06638
- Cruz, N., Sanchez-Moreno, J., Torres, F., Goikolea, J. M., Valentí, M., & Vieta, E. (2010). Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-

- analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 13(1), 5–14. doi:10.1017/S1461145709990344
- Cruz, N., Vieta, E., Comes, M., Haro, J. M., Reed, C., & Bertsch, J. (2008). Rapid-cycling bipolar I disorder: course and treatment outcome of a large sample across Europe. *Journal of psychiatric research*, 42(13), 1068–1075. doi:10.1016/j.jpsychires.2007.12.004
- Daban, C., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., García-Amador, M., & Vieta, E. (2006). Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 47(6), 433–437. doi:10.1016/j.comppsy.2006.03.009
- De Dios, C., Ezquiaga, E., Garcia, A., Soler, B., & Vieta, E. (2010). Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. *Journal of affective disorders*, 125(1-3), 74–81. doi:10.1016/j.jad.2009.12.006
- De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., ... Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 10(1), 52–77.
- Deckersbach, T., Nierenberg, A. A., Kessler, R., Lund, H. G., Ametrano, R. M., Sachs, G., ... Dougherty, D. (2010). RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(5), 298–307. doi:10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. (2000). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*. (2013). Amer Psychiatric Pub Incorporated.
- Dilsaver, S. C., Chen, Y. W., Swann, A. C., Shoaib, A. M., Tsai-Dilsaver, Y., & Krajewski, K. J. (1997). Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry research*, 73(1-2), 47–56.
- Dunner, D. L., & Fieve, R. R. (1974). Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Archives of general psychiatry*, 30(2), 229–233.
- Egeland, J. A., & Sussex, J. N. (1985). Suicide and family loading for affective disorders. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 254(7), 915–918.
- Fountoulakis, K. N., & Vieta, E. (2008). Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *The international journal of*

- neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 11(7), 999–1029. doi:10.1017/S1461145708009231
- Fountoulakis, K. N., Kontis, D., Gonda, X., & Yatham, L. N. (2013). A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 15(2), 115–137. doi:10.1111/bdi.12045
- Fountoulakis, K. N., Vieta, E., & Schmidt, F. (2011). Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 133(3), 361–370. doi:10.1016/j.jad.2010.10.018
- Frank, E., Kupfer, D. J., Thase, M. E., Mallinger, A. G., Swartz, H. A., Fagiolini, A. M., ... Monk, T. (2005). Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 62(9), 996–1004. doi:10.1001/archpsyc.62.9.996
- Freedman, R., Lewis, D. A., Michels, R., Pine, D. S., Schultz, S. K., Tamminga, C. A., ... Yager, J. (2013). The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *The American journal of psychiatry*, 170(1), 1–5. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12091189
- Frye, M. A. (2011). Clinical practice. Bipolar disorder--a focus on depression. *The New England journal of medicine*, 364(1), 51–59. doi:10.1056/NEJMcp1000402
- Garcia-Amador, M., Colom, F., Valenti, M., Horga, G., & Vieta, E. (2009). Suicide risk in rapid cycling bipolar patients. *Journal of affective disorders*, 117(1-2), 74–78. doi:10.1016/j.jad.2008.12.005
- Geddes, J. R., Calabrese, J. R., & Goodwin, G. M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 194(1), 4–9. doi:10.1192/bjp.bp.107.048504
- Ghaemi, S. N. (2009). *A Clinician's Guide to Statistics and Epidemiology in Mental Health: Measuring Truth and Uncertainty*. Cambridge University Press.
- Ghaemi, N., Sachs, G. S., & Goodwin, F. K. (2000). What is to be done? Controversies in the diagnosis and treatment of manic-depressive illness. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 1(2), 65–74.
- Ghaemi, S. N., Ostacher, M. M., El-Mallakh, R. S., Borrelli, D., Baldassano, C. F., Kelley, M. E., ... Baldessarini, R. J. (2010). Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized

- clinical trial of long-term effectiveness and safety. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(4), 372–380. doi:10.4088/JCP.08m04909gre
- Ghaemi, S. N., Wingo, A. P., Filkowski, M. A., & Baldessarini, R. J. (2008). Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 118(5), 347–356. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01257.x
- Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., Davis, J., & Mann, J. J. (2012). Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Archives of general psychiatry*, 69(6), 580–587. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2048
- Gijsman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., Nolen, W. A., & Goodwin, G. M. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *The American journal of psychiatry*, 161(9), 1537–1547. doi:10.1176/appi.ajp.161.9.1537
- Goikolea, J. M., Colom, F., Torres, I., Capapey, J., Valentí, M., Undurraga, J., ... Vieta, E. (2013). Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *Journal of affective disorders*, 144(3), 191–198. doi:10.1016/j.jad.2012.07.038
- Goldberg, J. F., & Whiteside, J. E. (2002). The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(9), 791–795.
- Goldberg, J. F., Perlis, R. H., Ghaemi, S. N., Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Wisniewski, S., ... Thase, M. E. (2007). Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *The American journal of psychiatry*, 164(9), 1348–1355. doi:10.1176/appi.ajp.2007.05122032
- González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Alonso, M., Vieta, E., Martínez-Arán, A., ... López, P. (2010). Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *Journal of affective disorders*, 124(3), 250–255. doi:10.1016/j.jad.2009.11.005
- Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, 2nd Edition* (2nd ed.). Oxford University Press, USA.
- Goodwin, F. K., Murphy, D. L., Dunner, D. L., & Bunney, W. E., Jr. (1972). Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 129(1), 44–47.



- Grandjean, E. M., & Aubry, J.-M. (2009). Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: Part I: Clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS drugs*, *23*(3), 225–240.
- Grof, P., & Müller-Oerlinghausen, B. (2009). A critical appraisal of lithium's efficacy and effectiveness: the last 60 years. *Bipolar disorders*, *11 Suppl 2*, 10–19. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00707.x
- Grunze, H. C. R. (2008). Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS spectrums*, *13*(9), 790–795.
- Gyulai, L., Bowden, C. L., McElroy, S. L., Calabrese, J. R., Petty, F., Swann, A. C., ... Wozniak, P. J. (2003). Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *28*(7), 1374–1382. doi:10.1038/sj.npp.1300190
- Hammad, T. A., Laughren, T., & Racoosin, J. (2006). Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of general psychiatry*, *63*(3), 332–339. doi:10.1001/archpsyc.63.3.332
- Hawton, K., & van Heeringen, K. (2009). Suicide. *Lancet*, *373*(9672), 1372–1381. doi:10.1016/S0140-6736(09)60372-X
- Henkel, V., Casaulta, F., Seemüller, F., Krähenbühl, S., Obermeier, M., Hüslér, J., & Möller, H.-J. (2012). Study design features affecting outcome in antidepressant trials. *Journal of affective disorders*, *141*(2-3), 160–167. doi:10.1016/j.jad.2012.03.021
- Himmelhoch, J. M., Thase, M. E., Mallinger, A. G., & Houck, P. (1991). Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *The American journal of psychiatry*, *148*(7), 910–916.
- Jaeger, J., & Vieta, E. (2007). Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar disorders*, *9*(1-2), 1–2. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00441.x
- Jamison, K. R. (2000). Suicide and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *61 Suppl 9*, 47–51.
- Joffe, R. T., MacQueen, G. M., Marriott, M., & Young, L. T. (2005). One-year outcome with antidepressant--treatment of bipolar depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *112*(2), 105–109. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00583.x
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., ... Keller, M. B. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective,

- comparative, longitudinal study. *Archives of general psychiatry*, 62(12), 1322–1330. doi:10.1001/archpsyc.62.12.1322
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., ... Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 59(6), 530–537.
- Kerwin, R. W., & Bolonna, A. A. (2004). Is clozapine antisuicidal? *Expert review of neurotherapeutics*, 4(2), 187–190. doi:10.1586/14737175.4.2.187
- Kessing, L. V., Hansen, H. V., Hvenegaard, A., Christensen, E. M., Dam, H., Gluud, C., ... Early Intervention Affective Disorders (EIA) Trial Group. (2013). Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 202(3), 212–219. doi:10.1192/bjp.bp.112.113548
- Khalsa, H. M. K., Salvatore, P., Hennen, J., Baethge, C., Tohen, M., & Baldessarini, R. J. (2008). Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: predictive factors. *Journal of affective disorders*, 106(1-2), 179–184. doi:10.1016/j.jad.2007.05.027
- Kiejna, A., Rymaszewska, J., Hadryś, T., Suwalska, A., Łojko, D., & Rybakowski, J. K. (2006). Bipolar or unipolar? - the question for clinicians and researchers. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 177–183. doi:10.1016/j.jad.2006.03.008
- Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A. E., Minnai, G. P., Girardi, P., Pani, L., ... Reginaldi, D. (2003). Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *Journal of affective disorders*, 73(1-2), 75–85.
- Krüger, S., Trevor Young, L., & Bräunig, P. (2005). Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar disorders*, 7(3), 205–215. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00197.x
- Kukopulos, A., Reginaldi, D., Laddomada, P., Floris, G., Serra, G., & Tondo, L. (1980). Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie*, 13(4), 156–167. doi:10.1055/s-2007-1019628
- Kupfer, D. J. (2005). The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 293(20), 2528–2530. doi:10.1001/jama.293.20.2528
- Kupka, R. W., Luckenbaugh, D. A., Post, R. M., Leverich, G. S., & Nolen, W. A. (2003). Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(12), 1483–1494.
- Kupka, R. W., Luckenbaugh, D. A., Post, R. M., Suppes, T., Altshuler, L. L., Keck, P. E., Jr, ... Nolen, W. A. (2005). Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on

- prospective mood ratings in 539 outpatients. *The American journal of psychiatry*, *162*(7), 1273–1280. doi:10.1176/appi.ajp.162.7.1273
- Larsson, S., Lorentzen, S., Mork, E., Barrett, E. A., Steen, N. E., Lagerberg, T. V., ... Andreassen, O. A. (2010). Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *Journal of affective disorders*, *124*(1-2), 174–177. doi:10.1016/j.jad.2009.10.031
- Leboyer, M., Soreca, I., Scott, J., Frye, M., Henry, C., Tamouza, R., & Kupfer, D. J. (2012). Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *Journal of affective disorders*, *141*(1), 1–10. doi:10.1016/j.jad.2011.12.049
- Leon, A. C., Solomon, D. A., Li, C., Fiedorowicz, J. G., Coryell, W. H., Endicott, J., & Keller, M. B. (2011). Antidepressants and risks of suicide and suicide attempts: a 27-year observational study. *The Journal of clinical psychiatry*, *72*(5), 580–586. doi:10.4088/JCP.10m06552
- Leon, A. C., Solomon, D. A., Li, C., Fiedorowicz, J. G., Coryell, W. H., Endicott, J., & Keller, M. B. (2012). Antiepileptic drugs for bipolar disorder and the risk of suicidal behavior: a 30-year observational study. *The American journal of psychiatry*, *169*(3), 285–291. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11060948
- Leonhard, K. (1957). *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin: Akademie-Verlag.
- Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, ... Post, R. M. (2006). Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *The American journal of psychiatry*, *163*(2), 232–239. doi:10.1176/appi.ajp.163.2.232
- Levi, F., La Vecchia, C., Lucchini, F., Negri, E., Saxena, S., Maulik, P. K., & Saraceno, B. (2003). Trends in mortality from suicide, 1965-99. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *108*(5), 341–349.
- Licht, R. W., Gijsman, H., Nolen, W. A., & Angst, J. (2008). Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *118*(5), 337–346. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01237.x
- Lin, P.-I., McClinnis, M. G., Potash, J. B., Willour, V., MacKinnon, D. F., DePaulo, J. R., & Zandi, P. P. (2006). Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, *163*(2), 240–246. doi:10.1176/appi.ajp.163.2.240
- Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R. A., & Hirschfeld, R. M. (1994). The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *Journal of affective disorders*, *31*(4), 281–294.

- Lombardo, I., Sachs, G., Kolluri, S., Kremer, C., & Yang, R. (2012). Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar I depression: did baseline characteristics impact trial outcome? *Journal of clinical psychopharmacology*, *32*(4), 470–478. doi:10.1097/JCP.0b013e31825ccde5
- Malhi, G. S., Adams, D., & Berk, M. (2009). Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy. *Bipolar disorders*, *11 Suppl 2*, 55–76. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00711.x
- Marangell, L. B., Bauer, M. S., Dennehy, E. B., Wisniewski, S. R., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., ... Thase, M. E. (2006). Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar disorders*, *8*(5 Pt 2), 566–575. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00369.x
- Marangell, L. B., Dennehy, E. B., Miyahara, S., Wisniewski, S. R., Bauer, M. S., Rapaport, M. H., & Allen, M. H. (2009). The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *Journal of affective disorders*, *114*(1-3), 58–67. doi:10.1016/j.jad.2008.07.006
- Martinez-Arán, A., Vieta, E., Chengappa, K. N. R., Gershon, S., Mullen, J., & Paulsson, B. (2008). Reporting outcomes in clinical trials for bipolar disorder: a commentary and suggestions for change. *Bipolar disorders*, *10*(5), 566–579. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00611.x
- Mazzarini, L., Pacchiarotti, I., Colom, F., Sani, G., Kotzalidis, G. D., Rosa, A. R., ... Vieta, E. (2009). Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *Journal of affective disorders*, *119*(1-3), 28–33. doi:10.1016/j.jad.2009.03.016
- McElroy, S. L., Weisler, R. H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., ... EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(2), 163–174. doi:10.4088/JCP.08m04942gre
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., ... International Suicide Prevention Trial Study Group. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*, *60*(1), 82–91.
- Melvin, C. L., Carey, T. S., Goodman, F., Oldham, J. M., Williams, J. W., Jr, & Ranney, L. M. (2008). Effectiveness of antiepileptic drugs for the treatment of bipolar disorder: findings from a systematic review. *Journal of psychiatric practice*, *14 Suppl 1*, 9–14. doi:10.1097/01.pra.0000333583.75741.8b

- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, *64*(5), 543–552. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, *68*(3), 241–251. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
- Meyer, R. E., Salzman, C., Youngstrom, E. A., Clayton, P. J., Goodwin, F. K., Mann, J. J., ... Sheehan, D. V. (2010). Suicidality and risk of suicide--definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(8), e1–e21. doi:10.4088/JCP.10cs06070blu
- Miklowitz, D. J. (2008). Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *The American journal of psychiatry*, *165*(11), 1408–1419. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08040488
- Miklowitz, D. J., George, E. L., Richards, J. A., Simoneau, T. L., & Suddath, R. L. (2003). A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, *60*(9), 904–912. doi:10.1001/archpsyc.60.9.904
- Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Frank, E., Reilly-Harrington, N. A., Wisniewski, S. R., Kogan, J. N., ... Sachs, G. S. (2007). Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of general psychiatry*, *64*(4), 419–426. doi:10.1001/archpsyc.64.4.419
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, *340*, c869.
- Möller, H.-J., Baldwin, D. S., Goodwin, G., Kasper, S., Okasha, A., Stein, D. J., ... WPA Section on Pharmacopsychiatry. (2008). Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *258 Suppl 3*, 3–23. doi:10.1007/s00406-008-3002-1
- Mosholder, A. D., & Willy, M. (2006). Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, *16*(1-2), 25–32. doi:10.1089/cap.2006.16.25

- Müller-Oerlinghausen, B., & Lewitzka, U. (2010). Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology*, *62*(1), 43–49. doi:10.1159/000314309
- Murray CJL & Lopez AD. (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 Projected to 2020*. Cambridge, Mass: Harvard School of Public Health.
- Muzina, D. J. (2009). Pharmacologic treatment of rapid cycling and mixed states in bipolar disorder: an argument for the use of lithium. *Bipolar disorders*, *11 Suppl 2*, 84–91. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00713.x
- Nivoli, A. M. A., Colom, F., Murru, A., Pacchiarotti, I., Castro-Loli, P., González-Pinto, A., ... Vieta, E. (2011). New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, *129*(1-3), 14–26. doi:10.1016/j.jad.2010.05.018
- Nordentoft, M., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2011). Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Archives of general psychiatry*, *68*(10), 1058–1064. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.113
- Novick, D. M., Swartz, H. A., & Frank, E. (2010). Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar disorders*, *12*(1), 1–9. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x
- Nutton, V. (2007). Book Review: Passions and Tempers: A History of the Humours. *New England Journal of Medicine*, *357*(22), 2314–2315. doi:10.1056/NEJMbkrv58899
- Oquendo, M. A., Currier, D., & Mann, J. J. (2006). Prospective studies of suicidal behavior in major depressive and bipolar disorders: what is the evidence for predictive risk factors? *Acta psychiatrica Scandinavica*, *114*(3), 151–158. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00829.x
- Ortiz, A., Bradler, K., Slaney, C., Garnham, J., Ruzickova, M., O'Donovan, C., ... Alda, M. (2011). An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry research*, *188*(1), 34–39. doi:10.1016/j.psychres.2010.10.033
- Osby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekbohm, A., & Sparén, P. (2001). Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of general psychiatry*, *58*(9), 844–850.
- Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *The American journal of psychiatry*. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13020185
- Pacchiarotti, I., Mazarini, L., Kotzalidis, G. D., Valentí, M., Nivoli, A. M. A., Sani, G., ... Colom, F. (2011). Mania and depression. Mixed, not stirred. *Journal of affective disorders*, *133*(1-2), 105–113. doi:10.1016/j.jad.2011.03.037

- Pacchiarotti, I., Valentí, M., Colom, F., Rosa, A. R., Nivoli, A. M. A., Murru, A., ... Vieta, E. (2011). Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug. *Journal of affective disorders*, *129*(1-3), 321–326. doi:10.1016/j.jad.2010.07.036
- Pérez, J., Baldessarini, R. J., Cruz, N., Salvatore, P., & Vieta, E. (2011). Andrés Piquer-Arrufat (1711-1772): contributions of an eighteenth-century spanish physician to the concept of manic-depressive illness. *Harvard review of psychiatry*, *19*(2), 68–77. doi:10.3109/10673229.2011.565251
- Perlis, R. H., Miyahara, S., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Ostacher, M., DelBello, M. P., ... Nierenberg, A. A. (2004). Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry*, *55*(9), 875–881. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.022
- Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., ... Thase, M. E. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *The American journal of psychiatry*, *163*(2), 217–224. doi:10.1176/appi.ajp.163.2.217
- Perris, C. (1966). A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, *194*, 9–14.
- Perugi, G., Micheli, C., Akiskal, H. S., Madaro, D., Socci, C., Quilici, C., & Musetti, L. (2000). 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*(1), 13–18.
- Pichot, P. (2004). [Circular insanity, 150 years on]. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, *188*(2), 275–284.
- Pini, S., Cassano, G. B., Dell'Osso, L., & Amador, X. F. (2001). Insight into illness in schizophrenia, schizoaffective disorder, and mood disorders with psychotic features. *The American journal of psychiatry*, *158*(1), 122–125.
- Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., ... Girardi, P. (2013). Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar disorders*, *15*(5), 457–490. doi:10.1111/bdi.12087
- Pompili, M., Rihmer, Z., Innamorati, M., Lester, D., Girardi, P., & Tatarelli, R. (2009). Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert review of neurotherapeutics*, *9*(1), 109–136. doi:10.1586/14737175.9.1.109

- Popovic, D., Torrent, C., Goikolea, J. M., Cruz, N., Sánchez-Moreno, J., González-Pinto, A., & Vieta, E. (2013). Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta psychiatrica Scandinavica*. doi:10.1111/acps.12179
- Post, R. M. (2009). Myth of evidence-based medicine for bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(9), 1271–1273. doi:10.1586/ern.09.87
- Post, R.M. (2010b). Special issues of research methodology in bipolar disorder clinical treatment trials. In M. Hertzman, & L. Adler (Eds). *Clinical Trials in Psychopharmacology: A Better Brain. Second Edition*. John Wiley & Sons.
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Leverich, G. S., Frye, M. A., Nolen, W. A., Kupka, R. W., ... Mintz, J. (2006). Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 189, 124–131. doi:10.1192/bjp.bp.105.013045
- Post, R. M., Denicoff, K. D., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T. M., ... Nolen, W. A. (2003a). Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(6), 680–690; quiz 738–739.
- Post, R. M., Leverich, G. S., Kupka, R. W., Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Altshuler, L. L., ... Nolen, W. A. (2010a). Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(7), 864–872. doi:10.4088/JCP.08m04994yel
- Post, R. M., Leverich, G. S., Nolen, W. A., Kupka, R. W., Altshuler, L. L., Frye, M. A., ... Stanley Foundation Bipolar Network. (2003b). A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar disorders*, 5(6), 396–406.
- Post, R. M., Uhde, T. W., Roy-Byrne, P. P., & Joffe, R. T. (1986). Antidepressant effects of carbamazepine. *The American journal of psychiatry*, 143(1), 29–34.
- Rea, M. M., Tompson, M. C., Miklowitz, D. J., Goldstein, M. J., Hwang, S., & Mintz, J. (2003). Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *Journal of consulting and clinical psychology*, 71(3), 482–492.
- Read, J., & Bentall, R. (2010). The effectiveness of electroconvulsive therapy: a literature review. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 19(4), 333–347.
- Reed, C., Goetz, I., Vieta, E., Bassi, M., & Haro, J. M. (2010). Work impairment in bipolar disorder patients--results from a two-year observational study (EMBLEM). *European psychiatry: the*



*journal of the Association of European Psychiatrists*, 25(6), 338–344.  
doi:10.1016/j.eurpsy.2010.01.001

Reeves, R. R., & Ladner, M. E. (2010). Antidepressant-induced suicidality: an update. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(4), 227–234. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00160.x

### Referencias

Reinares, M., Rosa, A. R., Franco, C., Goikolea, J. M., Fountoulakis, K., Siamouli, M., ... Vieta, E. (2012). A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 1–12. doi:10.1017/S1461145712000491

Research, C. for D. E. and. (2013). Information by Drug Class - Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults. WebContent. Retrieved January 28, 2013, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm096273.htm>

Research, C. for D. E. and. (2013)b. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - FDA Alerts Health Care Providers to Risk of Suicidal Thoughts and Behavior with Antiepileptic Medications. WebContent. Retrieved August 29, 2013, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100200.htm>

Rosa, A. R., Andreatza, A. C., Kunz, M., Gomes, F., Santin, A., Sanchez-Moreno, J., ... Kapczinski, F. (2008). Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *Journal of affective disorders*, 107(1-3), 45–51. doi:10.1016/j.jad.2007.07.021

Rosa, A. R., Bonnín, C. M., Vázquez, G. H., Reinares, M., Solé, B., Tabarés-Seisdedos, R., ... Vieta, E. (2010). Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *Journal of affective disorders*, 127(1-3), 71–76. doi:10.1016/j.jad.2010.05.014

Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., ... Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 3, 5. doi:10.1186/1745-0179-3-5

Roshanaei-Moghaddam, B., & Katon, W. (2009). Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 60(2), 147–156. doi:10.1176/appi.ps.60.2.147

Roy, A. (1983). Family history of suicide. *Archives of general psychiatry*, 40(9), 971–974.

Rucci, P., Frank, E., Kostelnik, B., Fagiolini, A., Mallinger, A. G., Swartz, H. A., ... Kupfer, D. J. (2002). Suicide attempts in patients with bipolar I disorder during acute and maintenance

- phases of intensive treatment with pharmacotherapy and adjunctive psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 159(7), 1160–1164.
- Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L., ... Thase, M. E. (2007). Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *The New England journal of medicine*, 356(17), 1711–1722. doi:10.1056/NEJMoa064135
- Sadock, B. J. (2012). Inevitable suicide: a new paradigm in psychiatry. *Journal of psychiatric practice*, 18(3), 221–224. doi:10.1097/01.pra.0000415080.51368.cf
- Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Centorrino, F., Egli, S., Albert, M., Gerhard, A., & Maggini, C. (2002). Weygandt's On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harvard review of psychiatry*, 10(5), 255–275.
- Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Khalsa, H.-M. K., Sanchez-Toledo, J. P., Zarate, C. A., Jr, ... Maggini, C. (2009). McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(4), 458–466.
- Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Khalsa, H.-M. K., Sanchez-Toledo, J. P., Zarate, C. A., Jr, ... Maggini, C. (2011). McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of ICD-10 diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(2), 183–193. doi:10.4088/JCP.09m05311yel
- Sánchez-Gistau, V., Colom, F., Mané, A., Romero, S., Sugranyes, G., & Vieta, E. (2009). Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 120(1), 30–36. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01341.x
- Schürhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Siméoni, M. C., Bouvard, M., Allilaire, J. F., & Leboyer, M. (2000). Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *Journal of affective disorders*, 58(3), 215–221.
- Scott, J. (1995). Psychotherapy for bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 167(5), 581–588.
- Scott, J., Colom, F., & Vieta, E. (2007). A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 10(1), 123–129. doi:10.1017/S1461145706006900

- Scott, Jan, Colom, F., Popova, E., Benabarre, A., Cruz, N., Valenti, M., ... Vieta, E. (2009). Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(3), 378–386.
- Scott, Jan, Paykel, E., Morriss, R., Bentall, R., Kinderman, P., Johnson, T., ... Hayhurst, H. (2006). Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 188, 313–320. doi:10.1192/bjp.188.4.313
- Shimazu, K., Shimodera, S., Mino, Y., Nishida, A., Kamimura, N., Sawada, K., ... Inoue, S. (2011). Family psychoeducation for major depression: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 198(5), 385–390. doi:10.1192/bjp.bp.110.078626
- Sidor, M. M., & Macqueen, G. M. (2011). Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(2), 156–167. doi:10.4088/JCP.09r05385gre
- Sidor, M. M., & Macqueen, G. M. (2012). An update on antidepressant use in bipolar depression. *Current psychiatry reports*, 14(6), 696–704. doi:10.1007/s11920-012-0323-6
- Solé, B., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Bonnin, C. M., Reinares, M., Popovic, D., ... Vieta, E. (2011). Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychological medicine*, 41(9), 1791–1803. doi:10.1017/S0033291711000018
- Spanemberg, L., Massuda, R., Lovato, L., Paim, L., Vares, E. A., Sica da Rocha, N., & Ceresér, K. M. M. (2012). Pharmacological treatment of bipolar depression: qualitative systematic review of double-blind randomized clinical trials. *The Psychiatric quarterly*, 83(2), 161–175. doi:10.1007/s11126-011-9191-1
- Stone, M., Laughren, T., Jones, M. L., Levenson, M., Holland, P. C., Hughes, A., ... Rochester, G. (2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ (Clinical research ed.)*, 339, b2880.
- Strejilevich, S. A., Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Fassi, G., Whitham, E. A., & Ghaemi, S. N. (2011). Long-term worsening of bipolar disorder related with frequency of antidepressant exposure. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 23(3), 186–192.
- Suppes, T., Datto, C., Minkwitz, M., Nordenhem, A., Walker, C., & Darko, D. (2010). Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of

- acute bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 121(1-2), 106–115. doi:10.1016/j.jad.2009.10.007
- Swann, A. C., Lafer, B., Perugi, G., Frye, M. A., Bauer, M., Bahk, W.-M., ... Suppes, T. (2013). Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *The American journal of psychiatry*, 170(1), 31–42. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12030301
- Thase, M. E., Jonas, A., Khan, A., Bowden, C. L., Wu, X., McQuade, R. D., ... Owen, R. (2008). Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(1), 13–20. doi:10.1097/jcp.0b013e3181618eb4
- Thase, M. E., Macfadden, W., Weisler, R. H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., ... BOLDER II Study Group. (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(6), 600–609. doi:10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C. L., Colom, F., Ghaemi, S. N., Yatham, L. N., ... Berk, M. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar disorders*, 11(5), 453–473. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00726.x
- Tohen, M., Goldberg, J. F., Gonzalez-Pinto Arrillaga, A. M., Azorin, J. M., Vieta, E., Hardy-Bayle, M.-C., ... Breier, A. (2003b). A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1218–1226. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1218
- Tondo, L., Lepri, B., & Baldessarini, R. J. (2007). Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 116(6), 419–428. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01066.x
- Tondo, L., Albert, M. J., & Baldessarini, R. J. (2006). Suicide rates in relation to health care access in the United States: an ecological study. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(4), 517–523.
- Tondo, L., Isacsson, G., & Baldessarini, R. (2003). Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS drugs*, 17(7), 491–511.
- Tondo, L., Lepri, B., & Baldessarini, R. J. (2008). Suicidal status during antidepressant treatment in 789 Sardinian patients with major affective disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 118(2), 106–115. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01178.x

- Tondo, L., Lepri, B., Cruz, N., & Baldessarini, R. J. (2010). Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *121*(6), 446–452. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01523.x
- Tondo, L., Vázquez, G., & Baldessarini, R. J. (2010). Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *121*(6), 404–414. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01514.x
- Torrent, C., Bonnin, C. D. M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B. L., González-Pinto, A., ... Vieta, E. (2013). Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *The American journal of psychiatry*, *170*(8), 852–859. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070971
- Trede, K., Salvatore, P., Baethge, C., Gerhard, A., Maggini, C., & Baldessarini, R. J. (2005). Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883-1926. *Harvard review of psychiatry*, *13*(3), 155–178. doi:10.1080/10673220500174833
- Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2012). Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *37*(4), 851–864. doi:10.1038/npp.2011.306
- Undurraga, J., Tondo, L., Schalkwijk, S., Vieta, E., & Baldessarini, R. J. (2013). Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. *Journal of affective disorders*, *147*(1-3), 451–454. doi:10.1016/j.jad.2012.10.032
- Valentí, M., Pacchiarotti, I., Bonnín, C. M., Rosa, A. R., Popovic, D., Nivoli, A. M. A., ... Vieta, E. (2012). Risk factors for antidepressant-related switch to mania. *The Journal of clinical psychiatry*, *73*(2), e271–276. doi:10.4088/JCP.11m07166
- Valentí, M., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Bonnín, C. M., Popovic, D., Nivoli, A. M. A., ... Vieta, E. (2011). Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar disorders*, *13*(2), 145–154. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00908.x
- Van Lieshout, R. J., & MacQueen, G. M. (2010). Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *196*(4), 266–273. doi:10.1192/bjp.bp.108.057612
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2013). Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, *16*(7), 1673–1685. doi:10.1017/S1461145713000023

- Vieta, E. (2008). Antidepressants in bipolar depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *118*(5), 335–336. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01233.x
- Vieta, E. (2011). Bipolar units and programmes: are they really needed? *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *10*(2), 152.
- Vieta, E., & Suppes, T. (2008). Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar disorders*, *10*(1 Pt 2), 163–178. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00561.x
- Vieta, E., & Valentí, M. (2013). Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS drugs*, *27*(7), 515–529. doi:10.1007/s40263-013-0073-y
- Vieta, E., Angst, J., Reed, C., Bertsch, J., Haro, J. M., & EMBLEM advisory board. (2009b). Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *Journal of affective disorders*, *118*(1-3), 118–123. doi:10.1016/j.jad.2009.02.007
- Vieta, E., Berk, M., Wang, W., Colom, F., Tohen, M., & Baldessarini, R. J. (2009a). Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *Journal of affective disorders*, *119*(1-3), 22–27. doi:10.1016/j.jad.2009.02.028
- Vieta, E., Gastó, C., Otero, A., Nieto, E., & Vallejo, J. (1997). Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Comprehensive psychiatry*, *38*(2), 98–101.
- Vieta, E., Martínez-Arán, A., Goikolea, J. M., Torrent, C., Colom, F., Benabarre, A., & Reinares, M. (2002). A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *The Journal of clinical psychiatry*, *63*(6), 508–512.
- Vieta, E., Pacchiarotti, I., Valentí, M., Berk, L., Berk, M., Scott, J., & Colom, F. (2009c). A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Current psychiatry reports*, *11*(6), 494–502.
- Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Bulbena, A., Chamorro, L., Ramos, J. L., Artal, J., ... EDHIPO (Hypomania Detection Study) Group. (2007). Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *Journal of affective disorders*, *101*(1-3), 43–55. doi:10.1016/j.jad.2006.09.040
- Vieta, E. (2011). Bipolar units and programmes: are they really needed? *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *10*(2), 152.

- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ... Aboyans, V. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, *380*(9859), 2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Wehr, T. A., Sack, D. A., Rosenthal, N. E., & Cowdry, R. W. (1988). Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *The American journal of psychiatry*, *145*(2), 179–184.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., ... Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *276*(4), 293–299.
- WHO | International Classification of Diseases (ICD). (n.d.). *WHO*. Retrieved August 16, 2013, from <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
- WHO | World report on violence and health. (n.d.). *WHO*. Retrieved August 26, 2013, from [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/violence/world\\_report/en/](http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/)
- Winokur, G., Clayton, P.J., & Reich, T. (1969). *Manic Depressive Illness*. St. Louis: CV Mosby.
- Winokur, G., Coryell, W., Endicott, J., & Akiskal, H. (1993). Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *The American journal of psychiatry*, *150*(8), 1176–1181.
- Winokur, G., Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., & Leon, A. (1995). A family study of manic-depressive (bipolar I) disease. Is it a distinct illness separable from primary unipolar depression? *Archives of general psychiatry*, *52*(5), 367–373.
- Xenitidis, K., Campbell, C., & Eppel, A. B. (2013). Antidepressants in rapid-cycling bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *203*, 75. doi:10.1192/bjp.203.1.75
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., ... Berk, M. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*, *15*(1), 1–44. doi:10.1111/bdi.12025
- Yerevanian, B. I., & Choi, Y. M. (2013). Impact of psychotropic drugs on suicide and suicidal behaviors. *Bipolar disorders*, *15*(5), 594–621. doi:10.1111/bdi.12098
- Yerevanian, B. I., Koek, R. J., Mintz, J., & Akiskal, H. S. (2007). Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior Part 2. The impact of antidepressants. *Journal of affective disorders*, *103*(1-3), 13–21. doi:10.1016/j.jad.2007.05.017

- Yildiz, A., & Sachs, G. S. (2003). Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *The Journal of clinical psychiatry*, *64*(7), 814–818.
- Yildiz, A., Vieta, E., Tohen, M., & Baldessarini, R. J. (2011). Factors modifying drug and placebo responses in randomized trials for bipolar mania. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, *14*(7), 863–875. doi:10.1017/S1461145710001641
- Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., Philips, N., Chang, W., Olausson, B., ... EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(2), 150–162. doi:10.4088/JCP.08m04995gre
- Youngstrom, E. A., Birmaher, B., & Findling, R. L. (2008). Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar disorders*, *10*(1 Pt 2), 194–214. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00563.x
- Zhang, Z.-J., Kang, W.-H., Tan, Q.-R., Li, Q., Gao, C.-G., Zhang, F.-G., ... Yang, G.-D. (2007). Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of psychiatric research*, *41*(3-4), 360–369. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.06.002





## 8. RESUMEN (INGLÉS)

### 8.1. Introduction:

Bipolar disorder is a disabling condition, associated with somatic and psychiatric comorbidity and premature mortality (Vázquez et al. 2013). It usually affects young patients, with onset age averaging approximately 23 years (Baldessarini et al. 2012a). Moreover, it may have devastating consequences regarding social and occupational functionality, even after the first episode (Reed et al. 2010). In addition, patients have 20-30 times more suicide risk than the general population, and death by suicide accounts for 15-20% of their overall mortality (Tondo et al. 2003; Goodwin and Jamison, 2007; Pompili et al. 2013).

Bipolar depression and subsyndromic depressive states contribute importantly to the total illness-burden of bipolar disorder. Depressive states account for  $\frac{3}{4}$  of total time ill, which corresponds approximately to 50% of follow-up time in long term studies (Judd et al. 2002; Post et al. 2003a; Joffe et al. 2005; Baldessarini et al. 2010a; De Dios et al. 2010). Nevertheless, the evidence regarding the treatment of bipolar depression is limited and inconsistent. One of the most widely used treatments for bipolar depression are antidepressants, even though, evidence-based information on their efficacy is weak and inconsistent (Baldessarini et al. 2007; Vázquez et al. 2013). In addition, antidepressant use has been associated with more clinical instability in the form of treatment emergent affective switches (TEAS), more mixed episodes, rapid cycling and higher suicide risk, though evidence in this matter comes mainly from open studies and is contradictory (Pacchiarotti et al. 2013). As a consequence, antidepressant use is a matter of controversy and harsh debate and more studies are needed in this area.

As previously mentioned, suicide is one of the most striking outcomes associated with antidepressant use in bipolar depression. Studying suicide is difficult, as its prevalence is low (in statistical, but not in clinical terms) and methodological and ethical aspects pose important limits. Several risk factors have been associated to suicide risk in bipolar patients, and genetic factors seem to have a prominent role (Sadock et al. 2012).

Other risk factors such as bipolar depression and mixed states, previous suicide attempts, drug and alcohol abuse, feelings of hopelessness or hostility, anxiety disorders, personality disorders, somatic comorbidity, early sexual abuse, etc. have been identified, though results vary widely between studies (Roy, 1983; Egeland y Sussex, 1985; Osby et al. 2001; Baldessarini y Hennen, 2004; Balázs et al., 2006; Marangell et al., 2006; Tondo et al. 2006; Garcia-Amador et al. 2009; Sánchez-Gistau et al. 2009). The association between antidepressant use and suicide is not clear enough; however, the FDA (U.S. Food and Drug Administration) and the EMA (European Medicines Agency) have decided to include warnings on its use in patients  $\leq 24$  years. Clearly, the relationships of risk factors to suicidal ideation or behaviour require further clarification, including its association to antidepressant use and, specifically, comparisons between subgroups such as bipolar I and II disorder patients.

Predominant polarity is another way of classifying patients from a clinical (psychopathological) perspective. It was proposed by Colom and other members from our team (2006) in the search of different ways of characterizing the course and prognosis of bipolar disorder, in order to define more suitable treatment strategies for each type of patient. It is based on at least a two-fold excess ( $\geq 2:1$ ) of one polarity over the opposite (i.e. depression vs hypomania/mania). The most salient characteristics, described in previous publications, regarding predominant depression are: ever psychotic, depressive first time episodes, suicidal acts, ever rapid cycling, ever married and female sex (Colom et al. 2006; Mazzarini et al. 2009; Rosa et al. 2008; Vieta et al. 2009a; González-Pinto et al. 2010). It is a subject that requires more attention, specially the validity of the concept in prognostic and therapeutic terms and importantly, its relationship with suicide risk and prevention.

## 8.2. Hypothesis

### **Study I**

- Patients with bipolar depression that have been exposed to antidepressant drugs, have different clinical course and characteristics than non-exposed patients.
- Patients with bipolar depression that have been exposed to antidepressant drugs, have a higher proportion of treatment emergent affective switches (TEAS), mixed episodes and rapid cycling than non-exposed patients.
- Patients exposed to antidepressant drugs during an acute bipolar depressive episode have different response to treatment depending on clinical subtype (bipolar type I vs II).

### **Study II**

- Patients with bipolar depression that have been exposed to antidepressant drugs, have higher risk of suicidal thoughts and acts.
- Suicidal risk and clinical factors associated to suicide are different for bipolar I and bipolar II subtypes.

### **Study III**

- Predominant polarity differentiates subgroups of bipolar disorder patients with different clinical, demographic and prognostic characteristics.
- Predominant polarity is a useful tool to predict suicide risk in bipolar disorder patients.

## 8.3. Objectives

### 8.3.1. Primary

- Characterize clinical and demographic factors associated with antidepressant use in patients with bipolar depression
- Characterize clinical and demographic factors associated with suicidal acts and thoughts.
- Evaluate the association between antidepressant use and suicidal behaviour.
- Identify suicide risk predictors in bipolar disorder.

### 8.3.2 Secondary

- Compare the clinical results and adverse effects of an acute index episode of bipolar depression during a 12 week follow up period, treated with or without antidepressants, using a naturalistic design.
- Compare suicide risk and clinical differences between bipolar I and II patients.
- Test the replicability and usefulness of the predominant polarity concept and its association with the course of the disorder in an international multicentre sample.
- Evaluate effects of including mixed-states with predominant-depressive rather than predominant-mania-like recurrences, and its usefulness as a predictor of suicidal risk.

### 8.3 Main Results.

**Study I.** Undurraga, J., Baldessarini, R. J., Valentí, M., Pacchiarotti, I., Tondo, L., Vázquez, G., & Vieta, E. (2012). Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. *Journal of affective disorders*, 139(1), 89–93.

We analysed clinical and demographic characteristics of 290 adult patients, diagnosed with BP-I (71.4%) or BP-II (28.6%) disorder, in index episodes of major depression. 80% of the sample received antidepressants in combination with other medicines, and 20% were treated with other medicines only. Mood-stabilizers were given to both groups, without statistically significant differences.

Bivariate analyses showed that AD-treatment was associated with the following factors: 18.6-times more predominant ( $\geq 2:1$  episodes/year) depressive polarity of previous episodes; 8.23-times more melancholia in the index episode; 3.6 times longer latency to diagnosis of BPD; 3.40-times less BP-I diagnosis; 2.8 times greater likelihood of a depressive first-lifetime episode. Differences in suicidability were not statistically significant between groups (AD  $n=56$  [24%] vs no AD  $n=7$  [12,5%];  $p=0,06$ ), neither was rapid cycling (AD  $n=44$  [18,9%] vs no AD  $n=5$  [8,8%];  $p=0,07$ ), nor mixed episodes/year (AD 0,031 vs no AD 0,019;  $p=0,26$ ).

In multivariate logistic regression modeling, factors that remained significantly and independently associated with AD treatment ranked (by significance): more years ill; more depressions/year; depressive first-lifetime episode; melancholic current episode, and less affective illness among first-degree relatives.

Regarding responses to treatment at 8 weeks follow-up of the index depressive episode, the AD-use group was associated with less clinical response to treatment (64,4%; 38,6% when subtracting patients who switched) versus the non-AD group (82,1%; 78,6% when subtracting patients who switched). In addition, TEAS was 25,8% for the AD group versus 3,5% in the non-AD group ( $p<0,001$ ). We also found a higher response in bipolar type II patients, though not statistically significant, when correcting it using the Bonferroni method.

**Study II.** Undurraga, J., Baldessarini, R. J., Valenti, M., Pacchiarotti, I., & Vieta, E. (2012). Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(6), 778–782.

We analysed clinical and demographic characteristics of 204 bipolar I and 86 bipolar II disorder adult patients, followed at the study site for a mean of 9.3 years. Factors associated with *suicidal ideation* included: (1) suicidal acts, (2) more antidepressant trials, (3) depressive predominant polarity, (4) more mixed episodes/y, (5) depressive first episode, (6) ever given electroconvulsive therapy, (7) longer latency from onset to bipolar disorder diagnosis, (8) being unemployed, (9) having had melancholic features of depression, (10) comorbid Axis II disorder, (11) previous rapid cycling, (12) more depressions/y.

Factors associated with *suicidal acts* included: (1) suicidal ideation; (2) more mixed manic-depressive episodes/y; (3) axis II disorder; (4) female sex; (5) more antidepressant trials; (6) previous rapid cycling; (7) depressive predominant polarity; (8) history of mood disorders among first-degree relatives; (9) ever being psychiatrically hospitalized.

Factors associated with *suicidal ideation* based on multivariate modeling of factors were: (1) depressive predominant polarity, (2) more mixed episodes/y, (3) melancholic features identified previously. Factors associated with *suicidal acts* based on multivariate modeling of factors were: (1) more mixed-episodes/y, (2) female sex, (3) predominant depressive polarity, (4) more years from onset to diagnosis of bipolar disorder.

Regarding differences between bipolar type I and type II patients, lifetime rates of suicidal ideation were significantly greater among bipolar II than bipolar I disorder patients (53.5% vs 36.7%;  $p < 0.02$ ), but rates of suicidal acts were very similar (20.1% and 19.7%, respectively). There were no significant differences in the suicidability model between bipolar I and II patients. However, bipolar type I patients had a greater risk of hospitalizations and unemployment, and type II have a higher risk of depressive predominant polarity during the course of the illness.

**Study III.** Baldessarini, R. J., Undurraga, J., Vázquez, G. H., Tondo, L., Salvatore, P., Ha, K., Khalsa, H.M., Lepri, B., Ha, T.H., Chang, J.S., Tohen, M., Vieta, E. (2012). Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 293–302.

We used clinical data from 928 adult, bipolar disorder type I patients from 5 different mood disorders research sites in Argentina, Spain, South Korea, Italy and United States.

A total of 52,7% (n=489) of the sample could be classified according to the predominant polarity definition. We found a robust association between the polarity at onset and the predominant polarity in long term follow-up. Moreover, we found that the proportion of patients classified as one type of predominant polarity during the first years of the disorder remained stable during follow up.

Factors associated preliminary with depressive predominant polarity (using the Bonferroni correction  $p < 0.004$ ) ranked: (1) longer latency from onset to diagnosis of BPD, (2) first lifetime major episode depressive or mixed, (3) suicide attempted, (4) ever being in a mixed-state, (5) ever married. Factors associated preliminary with mania/hypomania predominant polarity ranked: (1) first lifetime episode manic, hypomanic, or psychotic, (2) drug abuse, (3) more education, (4) more family history of affective illness.

Logistic regression modeling showed that depressive predominant polarity is significant and independently associated with longer latency from onset to diagnosis of BPD and more risk of suicide acts.

Unclassified subjects, had intermediate risks for all the variables, and changing the definition of predominant polarity for a more inclusive one ( $\geq 51\%$ ) added little.

Regarding suicide risk, patients with depressive predominant polarity have a RR of 2.5 (CI 95% 0.4-14.8) when compared to mania-like predominant polarity. This risk almost doubled when shifting mixed-states from mania-like predominant polarity to depressive predominant polarity (RR 4.62 (CI95% 2.16–9.89)). Furthermore, we carried out a random effects meta-analysis of findings provided previously published reports, and found very



strong association of suicidal acts with predominant-depression with a pooled risk ratio of 1.98 (95% CI: 1.51–2.60). In addition, we tested for a continuous association of the proportion of depressive or mixed-state episodes with rates of suicide attempts, and found a strong, continuous relationship of increasing proportions of depressive or mixed episodes among all recurrences per year with higher risk of suicidal acts.

## 8.4. Conclusions

The following conclusions can be drawn from studies I (1-2), II (3-4) and III (5-7):

1. Despite the scarce evidence available, the proportion of patients receiving antidepressants for the treatment of bipolar depression is strikingly high and its use is associated with more severe depressive morbidity.
2. Regarding acute complications associated with treatment, the risk of TEAS in the antidepressant group was seven times higher. In addition, risk for suicidal thoughts/behaviour and rapid cycling was two times higher in the antidepressant group, although the difference was not statistically significant. These results suggest that antidepressant use may be related with a higher proportion of adverse outcomes in bipolar depression.
3. Risk factors associated with suicidal thoughts and acts in bipolar disorder, are associated with a more severe illness and depressive morbidity, such as the presence of mixed symptoms, depressive predominant polarity and longer delay between illness onset and the diagnosis of bipolar disorder.
4. Suicidal thoughts and acts in bipolar disorder type II are as prevalent as in type I. This strongly suggests that bipolar type II is not a milder form of disorder, but clinically different.

5. Predominant polarity is a relevant and useful way of classifying bipolar disorder patients, with different clinical course and prognosis.
6. Depressive predominant polarity is associated with a depressive or mixed episode at onset, the presence of more mixed episodes during the clinical course of the disorder and a two-fold increase in suicidal risk, when compared to manic/hypomanic predominant polarity.
7. Including mixed-states with predominant depressions markedly increased association with suicidal risk (two-fold), which confirms mixed symptoms as an important risk factor.

## 9. ANEXO

### 9.1. Criterios para el especificador “con síntomas mixtos” en el trastorno bipolar, según el DSM-V (2013).

*Especificar si:*

#### Con síntomas mixtos:

El especificador “con síntomas mixtos” puede aplicarse a los episodios maníaco, hipomaníaco o depresivo tanto en el trastorno bipolar tipo I como en el II.

#### **I. Episodio maníaco o hipomaníaco, con síntomas mixtos:**

- A. Se cumplen criterios para un episodio maníaco o hipomaníaco, y al menos tres de los siguientes síntomas se encuentran presentes la mayoría de los días durante el episodio actual o en el episodio maníaco o hipomaníaco más reciente.
1. Elevada disforia o ánimo depresivo, indicado por el reporte subjetivo del paciente (por ejemplo, se siente triste o vacío) o la observación hecha por terceros (por ejemplo, se le ve lloroso).
  2. Disminución del interés o de la sensación de placer relacionada a todas o la mayoría de la actividades (indicado por el reporte subjetivo del paciente u observación hecha por terceros).
  3. Presenta retardo psicomotor la mayoría de los días (observado por terceros: no sólo la sensación subjetiva de estar más enlentecido).
  4. Fatiga o pérdida de energía
  5. Sentimientos de minusvalía o culpa excesivos o inapropiados (no sólo autoreproches o sentimientos de culpa por estar enfermo).
  6. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o algún intento de suicidio o un plan específico para suicidarse.

- B. Los síntomas mixtos son observables por terceros y representan un cambio en relación al comportamiento habitual de la persona.
- C. Para los individuos cuyos síntomas cumplen los criterios para un episodio de manía y depresión simultáneamente, el diagnóstico deberá ser episodio maníaco con síntomas mixtos, tomando en cuenta la gran discapacidad y/o disfunción y la severidad clínica que están asociadas a los episodios de manía.
- D. Los síntomas mixtos no son atribuibles al efecto fisiológico de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, medicación u otro tratamiento).

## **II. Episodio Depresivo con Síntomas Mixtos:**

- A. Se cumplen criterios para un episodio depresivo mayor, y al menos tres de los siguientes síntomas se encuentran presentes la mayoría de los días durante el episodio actual o en el episodio depresivo más reciente.
  1. Ánimo elevado o expansivo.
  2. Autoestima excesivamente alta o grandiosidad.
  3. Más hablador que lo normal o necesita hablar continuamente.
  4. Fuga de ideas o sensación subjetiva de que los pensamientos van muy rápidos.
  5. Aumento de la actividad dirigida hacia un objetivo (social, laboral, escolar, académico, o sexual)
  6. Implicación excesiva en actividades con una alta posibilidad de consecuencias negativas (por ejemplo, gastar dinero de manera excesiva y descontrolada, indiscreciones sexuales o invertir en negocios absurdos)
  7. Disminución de la necesidad de sueño (Sentirse descansado a pesar de haber dormido menos de lo habitual; contratándose con el insomnio).
- B. Los síntomas mixtos son observables por terceros y representan un cambio en relación al comportamiento habitual de la persona.
- C. Para los individuos cuyos síntomas cumplen los criterios para un episodio de manía y depresión simultáneamente, el diagnóstico deberá ser episodio maníaco con síntomas mixtos
- D. Los síntomas mixtos no son atribuibles al efecto fisiológico de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, medicación u otro tratamiento).

**Nota:** Los síntomas mixtos asociados a un episodio depresivo mayor, han sido identificados como un factor de riesgo significativo para el posterior desarrollo de un trastorno bipolar tipo I o tipo II.

Como resultado de esto, es útil clínicamente notar la presencia de este especificador para la planificación del tratamiento y la monitorización de la respuesta a éste.

*Otros especificadores para trastorno bipolar incluidos en el DSM-V:*

Con distress ansioso.

Con ciclación rápida.

Con síntomas melancólicos.

Con síntomas atípicos.

Con síntomas psicóticos.

    Con síntomas psicóticos congruentes.

    Con síntomas psicóticos no congruentes.

Con catatonia.

Con inicio en el periparto.

Con patrón estacional.