

ORIGINAL

Implicaciones clínicas de la edad de inicio del trastorno bipolar I: dos subgrupos con diferente pronóstico

Ana González Pinto^{a,*}, Sara Barbeito^a, Francisco José Díaz^b, Patricia Vega^a, Fernando Mosquera^a, Purificación López^a, Susana Alberich^a, Sonia Ruiz de Azua^a, Amaia Ugarte^a, Manuel Martín^c y José de León^b

^aDepartamento de Psiquiatría. Hospital Santiago Apóstol, Sistema Vasco de Salud Mental, Vitoria, España

^bMental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, Kentucky, Estados Unidos

^cClinica Psiquiátrica Padre Menni, Pamplona, España

Recibido el 1 de septiembre de 2008; aceptado el 29 de septiembre de 2008.

PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar;
Enfermedad
maníaco-depresiva;
Edad de inicio;
Distribución normal;
Historia familia

Resumen

Introducción y objetivos: La edad de inicio en el trastorno bipolar es crucial para establecer el pronóstico y el tratamiento. Hay una gran controversia sobre si existen dos o tres subgrupos diferenciados de inicio y si éstos difieren lo suficiente como para clasificar la enfermedad en función de su edad de aparición. Nuestro objetivo es agrupar una muestra representativa en función de su edad de inicio, y comparar características clínicas de subgrupos.

Método: Se incluyó a 169 pacientes bipolares tipo I tras firmar el consentimiento informado. Se realizó un estudio de los grupos de edad de inicio mediante un análisis mixto. Se consideraron antecedentes familiares, intentos de suicidio y síntomas psicóticos. Los grupos obtenidos se compararon con estas variables. El seguimiento duró 6 años.

Resultados: Encontramos 3 subgrupos de edades de inicio. El primero tuvo un inicio a los $18,2 \pm 2$ años (el 34% de los pacientes). El segundo, a los $26,1 \pm 5,5$ años (el 44% de los pacientes); el tercero inició a los $50,9 \pm 9,1$ años (el 22% de los pacientes). Hubo diferencias significativas del tercer subgrupo con respecto a los otros grupos. Los pacientes del primer grupo y el intermedio tuvieron más antecedentes familiares de trastorno bipolar, más síntomas psicóticos e intentos de suicidio y mayor riesgo de historia de consumo de drogas que el grupo de inicio tardío.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que hay tres grupos de edad de inicio de trastorno bipolar, aunque pueden agruparse en dos en cuanto a las características familiares, clínicas y pronósticas. Hay resultados diferenciados en el grupo de inicio tardío.

© 2008 Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.

Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamaria.gonzalez-pintoarrillaga@osakidetza.net (A. González-Pinto).

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Manic depressive
illness;
Age at onset;
Normal distribution;
Family history

Age at onset in bipolar I disorder: two may be better than three subgroups**Abstract**

Introduction and objective: Age at onset in bipolar disorder is related to prognosis and to treatment response. However, it is not clear if there are three or two subgroups in relation to age at onset. The objective of this study is to analyze the number of subgroups in relation to age at the beginning of the disease in a representative sample of bipolar I patients and to compare the subgroups in relation to clinical variables.

Method: We included 169 patients diagnosed with bipolar I disorder. Normal mixture analysis was performed. The subgroups of patients formed above were compared regarding clinical characteristics. Patients were followed-up during six years.

Results: We found three ages at onset subgroups. The early onset group (18.2 ± 2 years) included 34% of the patients. The second group (26.1 ± 5.5 years) included 44% of the patients. The third group (50.9 ± 9.1 years) included 22% of the patients. Early and intermediate onset groups were not significantly different, and had more family history of affective disorders, more psychotic symptoms, more history of suicide attempts and more history of drug abuse history than the late onset group.

Conclusions: Our results suggest that there are three groups of age at onset but early and intermediate groups are similar in relation to clinical variables. The late onset group includes almost a quartile of patients and has different clinical profile.

© 2008 Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La edad de inicio en el trastorno bipolar ha sido ampliamente estudiada debido al posible valor pronóstico de esta variable y su capacidad para predecir subtipos genéticamente determinados. Además, la edad de inicio tiene importancia por las políticas de intervención precoz que hoy en día están siendo llevadas a cabo en todo el sistema sanitario. No obstante, se ha generado una polémica importante sobre qué aspectos son determinantes a la hora de clasificar subgrupos en el trastorno bipolar; para algunos autores lo primordial es la edad de inicio como forma de clasificación del trastorno y para otros, la agrupación de los pacientes debe hacerse en función de las características clínicas. De hecho, hasta la actualidad ningún sistema de clasificación tiene en cuenta la edad de inicio para la agrupación de subtipos clínicos.

Debemos indicar que aunque la edad de inicio se ha estudiado en diversas investigaciones, no hay muchos estudios que realicen una comparación entre los subgrupos y sus características clínicas. Bellivier et al¹ realizan un estudio con 211 pacientes bipolares tipo I procedentes de Francia. Este grupo es el primero que concluye que la edad de inicio del trastorno se puede clasificar en 3 subgrupos diferenciados (precoz, intermedio y tardío). Esta investigación tuvo una importante relevancia, y ha dado lugar a varias investigaciones ulteriores que han intentado aclarar los hallazgos del equipo de investigadores. Posteriormente, ellos mismos realizaron una réplica del primer estudio con 368 pacientes bipolares², considerándolo como una evidencia nueva para la confirmación de estos tres subgrupos de edad de inicio.

Sin embargo, con posterioridad Moorhead et al³ (2003) realizan un estudio con 277 pacientes bipolares y concluyen que los pacientes bipolares tipo I, con una edad de inicio de la enfermedad de más de 50 años, pueden pertenecer a un

diferente subgrupo etiológico. Además, señalan que el grupo sin antecedentes familiares contiene significativamente más sujetos con un primer ingreso después de los 50 años.

En el presente estudio, se aporta información sobre los subgrupos de edad de inicio que encontramos en una muestra representativa de la población bipolar tipo I, incluidos todos los pacientes en tratamiento en la Red de Salud Mental de Álava en el periodo 1994-1996. El objetivo de este estudio es agrupar a los pacientes bipolares tipo I en función de su edad de inicio y de las características clínicas estudiadas durante un seguimiento de 6 años.

Método

Sujetos

Las características de la muestra han sido descritas en estudios previos^{4,5}. Brevemente, se incluyó a 169 pacientes bipolares tipo I, estudiados por primera vez entre febrero de 1994 y mayo de 1996, en 5 centros extrahospitalarios y un hospital general (98 mujeres, 71 varones; media de edad, 46 ± 16 años). La muestra representaba, en aquel momento, a todos los pacientes que se encontraban en tratamiento en el área de la provincia de Álava. El Hospital Santiago recibía a todos los pacientes de un área de 310.000 habitantes y era el único hospital para pacientes agudos del área. Un psiquiatra investigador (AGP) realizó los diagnósticos mediante la entrevista semiestructurada SCID-P para el DSM IV. La información clínica se obtuvo tanto de la entrevista como de los registros hospitalarios, del servicio de urgencias, los psiquiatras responsables del tratamiento de los pacientes y el seguimiento anual de los pacientes y, al menos, un familiar para conocer su evolución. Los pacientes fueron incluidos tras la firma del consentimiento informado.

Las variables clínicas fueron recogidas en un protocolo estructurado extraído de la entrevista diagnóstica SCID-I para el DSM IV⁶ en el que se incluían datos sobre diagnóstico, sexo, consumo de sustancias y alcohol, y síntomas psicóticos. También se recogió información de antecedentes familiares mediante la entrevista clínica estructurada RDC-FH, que considera datos de familiares tanto de primero como de segundo grado⁷. Sólo se incluyó a pacientes que tuvieran, al menos, un familiar para obtener la información. Además, se utilizaron los registros psiquiátricos del área y los servicios de urgencias para completar los datos obtenidos.

Se consideró edad de comienzo la edad del primer tratamiento médico por un trastorno afectivo.

Se definió intentos de suicidio como un acto autodestructivo que se realiza con la intención de acabar con la propia vida. Se incluyeron todos los intentos de suicidio que fueron lo suficientemente graves para necesitar atención en el hospital o por servicios médicos y los que requirieron hospitalización. Se consideraron tanto los intentos violentos como los no violentos, pero en su mayoría fueron intoxicaciones por medio de fármacos psicotrópicos.

Los intentos de suicidio se midieron tanto de forma retrospectiva como prospectiva a lo largo de los 6 años de seguimiento. Lo mismo se tuvo en cuenta para la valoración de los síntomas psicóticos, el abuso de drogas y la historia familiar de trastornos afectivos.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de mezclas (*mixture analysis*)⁸ de la edad de inicio, según el método utilizado por Bellivier et al^{1,2}. En un sistema de pasos, en primer lugar buscamos el número de distribuciones normales de la edad de inicio que había en nuestra muestra según técnicas de mezclas univariadas. En un segundo paso, estudiamos las probabilidades de que cada paciente perteneciera a cada uno de los grupos con distribución normal encontrados en el primer paso. Se incluía a los pacientes en el grupo en el que se ajustaban con una probabilidad más alta⁸. Por lo tanto, cada uno de los subgrupos encontrados en el primer paso constituyó un subgrupo de pacientes, y no hubo solapamientos entre grupos, es decir, cada paciente sólo se incluyó en uno de ellos. Para hacer la clasificación sólo se tuvo en cuenta la edad de inicio, y no se consideró ninguna de las características clínicas de los pacientes para su clasificación. Para la realización de los análisis utilizamos el software Normix⁹. Despues de esto, se comparó a los pacientes en función de sus características clínicas. Se utilizaron técnicas de regresión logística múltiple para controlar las comparaciones en función de sexo y duración de la enfermedad.

La asunción de que la edad de inicio es una mezcla de diferentes distribuciones normales se examinó teniendo en cuenta las consecuencias de esa decisión, es decir, que hay varios subgrupos de edad de inicio. Se utilizaron dos pruebas estadísticas para medir si son diferentes con respecto a estas consecuencias. La primera es el test Dip de unimodalidad¹⁰. En esta prueba la hipótesis nula es que sólo hay un grupo de edad de inicio, y la hipótesis alternativa es que hay más de un grupo. Los análisis se realiza-

ron con el programa Fortran¹¹. La segunda prueba utilizada fue el test Silverman de unimodalidad^{4,12}. Para analizar la hipótesis nula de una única distribución frente a la hipótesis alternativa de varias distribuciones, se estudia la ventana \hat{h}_1 de menor tamaño que produce una única distribución de Gauss. Cuanto mayor es \hat{h}_1 , habrá más evidencias frente a la hipótesis nula. La significación de \hat{h}_1 se calculó mediante la estimación *bootstrap*. Se diseño un programa SAS IML¹³ para realizar el test de Silverman. Se utilizaron 500 muestras de *bootstrap* para probar la hipótesis nula.

Resultados

El análisis de mezclas (*mixture analyses*) mostró que hay tres grupos de distribución normal de la edad de inicio (fig. 1; test comparativo de tres y dos subgrupos, $\chi^2 = 15,1$; $df = 3$; $p = 0,002$; cuatro y tres, $\chi^2 = 4,2$; $df = 3$; $p = 0,2$). Por lo tanto, la muestra se clasificó en tres subgrupos (inicio temprano, media \pm desviación estándar, $18,2 \pm 2$ años, el 34% de los pacientes; inicio intermedio, $26,1 \pm 5,5$ años, el 44% de los pacientes, e inicio tardío, $50,9 \pm 9,1$ años, el 22% de los pacientes) (fig. 2). Los porcentajes de mujeres en los grupos de inicio temprano, intermedio y tardío fueron del 55, el 59 y el 61%. Las diferencias en estos porcentajes no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 0,39$; $df = 2$; $p = 0,8$).

Los pacientes de los grupos de inicio temprano e intermedio no fueron significativamente diferentes en ninguna de las variables clínicas estudiadas (tabla 1). Sólo el grupo de inicio tardío fue diferente de los otros dos (tabla 1).

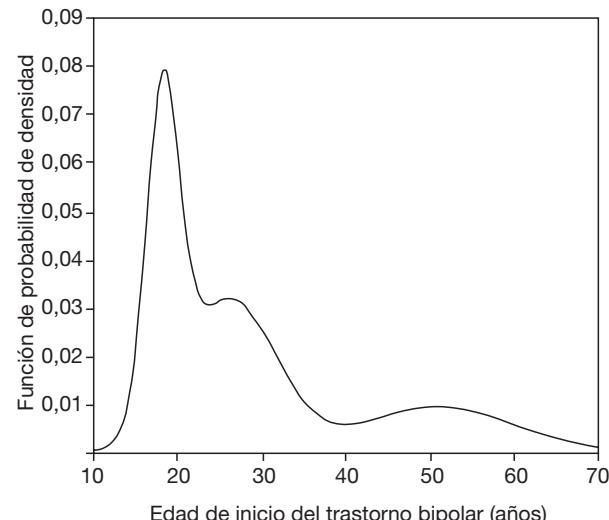


Figura 1 Probabilidad de distribución de la edad de inicio de los pacientes bipolares, bajo la presunción de que la edad de inicio tiene una distribución normal mixta. El gráfico indica que la edad de inicio se distribuye de acuerdo a 3 modelos. Sin embargo, las pruebas estadísticas encuentran que no hay evidencia de la existencia de más de un modelo, y no se da apoyo a esta asunción y, por lo tanto, a la distribución.

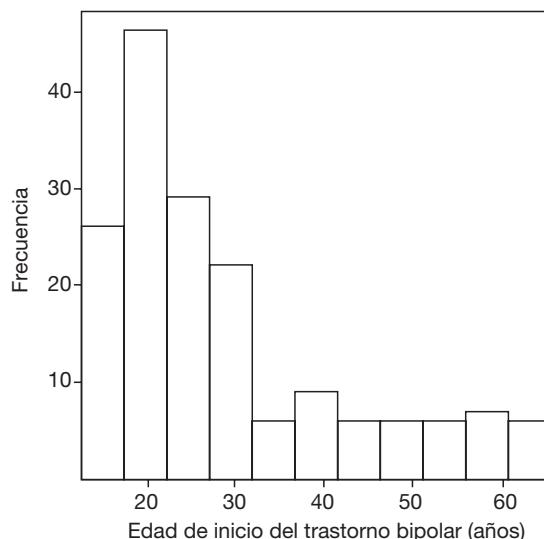


Figura 2 Histograma de frecuencias para la edad de inicio de los 169 pacientes bipolares.

Las tres formas de edad de inicio encontradas con el análisis de mezclas no alcanzan evidencia estadísticamente significativa con el test Dip ni con el test Silverman ($Dip = 0,035503$; $p > 0,05$. Test Silverman, $\hat{h}_1 = 5,3432387$; $p = 0,312$). Por lo tanto, no es posible confirmar la hipótesis de que haya tres grupos con una distribución normal de la edad de inicio en el trastorno bipolar tipo I.

Discusión

Encontramos que la edad de inicio del trastorno bipolar se distribuye en tres grupos relativamente similares a los que encontraron Bellivier et al^{1,2}. Las medias de edades que encontramos en nuestra área (18,2, 26,1 y 50,9) son relativamente similares a las descritas por Bellivier, tanto en su primer estudio¹ (16,9, 26,9 y 46,2) como en el segundo² (17,6, 24,6 y 39,2). Sin embargo, aunque los datos de edad de inicio coinciden en estos dos puntos distintos de Europa, las pruebas estadísticas que estudian las consecuencias de esta asunción no apoyan la existencia de tres grupos con distribución normal en nuestro estudio. Estos resultados coinciden parcialmente con los encontrados por Lin et al¹⁴ (2006) que, al igual que Bellivier, hallan tres grupos de edad de inicio en una gran muestra de pacientes bipolares (16,6, 26 y 34,7). En este caso dividieron posteriormente la muestra en dos grupos tomando como referencia los 21 años, y encontraron que el grupo menor de 21 tenía mayor riesgo de abuso de drogas y alcohol.

Además, es importante hacer mención a las pruebas estadísticas utilizadas en los estudios sobre edad de inicio. Los análisis de mezclas asumen que la edad de inicio de una población se compone de varias submuestras con distribuciones normales. Esta asunción no siempre está justificada en la búsqueda de subtipos biológicos^{15,16}. Por ello, es necesario comprobar si esta asunción es correcta o no, algo que con frecuencia no se ha realizado.

Aún más, al analizar la edad de inicio en trastornos crónicos, como en el caso del bipolar, es absolutamente necesario controlar los años de duración de la enfermedad al

TABLA 1 Comparación de subgrupos obtenidos de un análisis de mezcla normal de la edad de comienzo en 169 pacientes bipolares

Grupo (n)	Al menos 1 intento de suicidio (%) ^{a,b,c}	Historia de consumo de drogas (%) ^{b,d}	Síntomas psicóticos durante episodios de humor (%) ^{b,e}	Historia familiar de trastornos del humor (%) ^f	Ratio de predisposición genética media ± DE) ^{g,h}
1. Comienzo temprano (67)	45	15	87	60	7,6 ± 13,8
2. Comienzo intermedio (66)	36	12	88	53	5,6 ± 8,7
3. Comienzo tardío (36)	19	0	64	39	3,7 ± 6,3

DE: desviación estándar; df: grados de libertad; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

^aComienzo temprano frente a intermedio, $\chi^2 = 0,89$; df = 1; $p = 0,3$. Combinado comienzo temprano e intermedio frente a comienzo tardío, OR = 2,8; IC, 1,1-6,9.

^bValores de p y OR ajustando por sexo y duración de la enfermedad.

^cLos datos de suicidio fueron recogidos durante 6 años adicionales, lo cual asegura un periodo de seguimiento de al menos 6 años desde el comienzo en todos los pacientes.

^dComienzo temprano frente a intermedio, $\chi^2 = 0,11$; df = 1; $p = 0,7$. Combinado comienzo temprano e intermedio frente a comienzo tardío, OR = 11; IC, 1,7 + INF.

^eComienzo temprano frente a intermedio, $\chi^2 = 0,005$; df = 1; $p = 0,9$. Combinado comienzo temprano e intermedio frente a comienzo tardío, OR = 5,4; IC, 2,1-13,9.

^fComienzo temprano frente a intermedio, $\chi^2 = 0,6$; df = 1; $p = 0,4$. Combinado comienzo temprano e intermedio frente a comienzo tardío, OR = 2, $\chi^2 = 3,5$; df = 1; $p = 0,06$.

^gComienzo temprano frente a intermedio, Mann-Whitney, $p = 0,4$. Combinado comienzo temprano e intermedio frente a comienzo tardío, Mann-Whitney, $p = 0,05$.

^hRatio de predisposición genética = número de familiares con trastorno del humor dividido por el número de familiares conocidos y multiplicado por 100.

comparar las variables clínicas. Eso es especialmente relevante para variables como los intentos de suicidio, ya que evidentemente los pacientes con menor evolución tienen menos probabilidades de haberlos intentado. En ese sentido, los estudios transversales o de seguimiento corto es difícil que detecten intentos de suicidio en pacientes con inicio tardío, lo que puede alterar notablemente los resultados de la investigación. Nuestro estudio ha controlado el tiempo de enfermedad, y ha seguido a los pacientes durante 6 años para mejorar la calidad de la investigación.

El análisis clínico por subgrupos apoyaría mejor la existencia de dos edades de inicio diferentes. En realidad, el grupo de inicio temprano y el intermedio son muy similares en todas las variables estudiadas. Esto mismo ocurría en el estudio de Bellivier et al^{1,2}. Sin embargo, el grupo de inicio tardío presenta menos sintomatología psicótica, menos antecedentes familiares y menos intentos de suicidio. Nuestros resultados coinciden también con los encontrados por Moorhead et al³. En una muestra de 237 pacientes con trastorno bipolar tipo I encontraron que el trastorno bipolar no familiar incluía a más sujetos mayores de 50 años³. No encontramos diferencias a este respecto entre varones y mujeres, tal y como sucedió en el estudio inglés³ y a diferencia de lo encontrado en una muestra alemana de pacientes bipolares I. En ese estudio, realizado con 217 pacientes alemanes, encontraron que las mujeres sin antecedentes familiares tenían edades de inicio de enfermedad más tardía, sin diferencias en los varones¹⁷.

La edad de inicio temprana-intermedia representa un grupo de pacientes más severo que el de inicio tardío. De hecho, previamente ya se había descrito que la edad de inicio temprana conllevaba mayor riesgo de suicidio y más consumo de sustancias⁵ y síntomas psicóticos incongruentes¹⁸.

En conclusión, aunque encontramos que hay tres edades diferentes de inicio, no hay evidencias de que se trate de tres subgrupos con distribución normal. Además, todavía es más relevante que no hay diferencias clínicas que apoyen la clasificación en tres subgrupos, sino que parece que sería más adecuado trabajar con dos grupos de edad de inicio, uno temprano e intermedio y un segundo de inicio tardío, con un inicio al final de la década de los 40 o principios de los 50. Este grupo es diferente en cuanto a la clínica (menos síntomas psicóticos, menos historia de consumo de sustancias), el pronóstico (menos intentos de suicidio) y la etiología (menor carga familiar). Nuestro estudio tiene varias fortalezas y limitaciones. La principal diferencia con estudios previos es que el grupo representa a los pacientes bipolares de un área y que tenemos datos de seguimiento prospectivo de las variables clínicas. En cuanto a las limitaciones, probablemente hay un grupo importante de pacientes bipolares que no se encuentran en tratamiento psiquiátrico en un periodo concreto, y que, por lo tanto, no fueron incluidos en el estudio. Es posible que esos pacientes no tratados tengan trastornos más leves, que no estarían representados en la mayoría de los estudios realizados con muestras clínicas. No obstante, nuestros datos nos permiten afirmar, con suficiente seguridad, que la edad de inicio es una variable fundamental con respecto a la clínica y el pronóstico del trastorno bipolar, y que dos subgrupos pueden ser mejor que tres.

Agradecimientos

A todos los profesionales de salud mental de Álava por su colaboración.

Financiación

Preparation of this report was supported by Health Research Funds from the Spanish Government (FIS: PI052761; PI061416; RD06/0011/0014; FI05/00763, RETICS RD06/0011 (REM-TAP) Network, CIBER CB07/09/0024; EC07/90435; EC07/90666), European Regional Development Funds (FEDER), and by local grants (200411016; 2006111025; 2007/04 and Caja Vital 2006). Dra. González Pinto has been awarded by a Specific collaborative agreement between Spanish Government (SCIII) and Basque Government to stabilize and intensify research in the National Health System (Boe n.º 21 de 24 de enero de 2007). The research psychiatric department in Santiago Apóstol Hospital is supported by the Stanley Research Foundation (03-RC-003).

Bibliografía

1. Bellivier F, Golmard J-L, Henry C, Leboyer M, Schürhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:510-2.
2. Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: Further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry*. 2003;160:999-1001.
3. Moorhead SJR, Young AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group after 50 years. *J Affect Disord*. 2003;73: 271-7.
4. González-Pinto A, Gutiérrez M, Mosquera F, Ballesteros J, López P, Ezcurra J, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord*. 1998;50:41-4.
5. López P, Mosquera F, De León J, Gutiérrez M, Ezcurra J, Ramírez F, et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:963-6.
6. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. SCID I. Version 2.0 for DSM IV. American Psychiatric Press; 1996.
7. Endicott J, Andreasen NC, Spitzer RL. FH-RDC. Criterios diagnósticos de investigación. Historia familiar. Versión castellana por Humbert MS. Barcelona: Instituto de medicina Psicológica.
8. Gibbons RD. Identifying biological subtypes in psychiatric research. En: Gibbons RD, Dysken MW, editores. *Statistical and Methodological Advances in Psychiatric Research*. New York: Spectrum Publications; 1983.
9. Wolfe JH. PC-NORMIX, Cluster and Pattern Analysis of Normal Mixtures. 1998. Disponible en: <http://alumnus.caltech.edu/~wolfe>
10. Hartigan JA, Hartigan PM. The dip test of unimodality. *Annals Stat*. 1985;13:70-84.
11. Hartigan PM. Computation of the dip statistic to test for unimodality, algorithm AS 217. *Applied Stat*. 1985;34:320-5.
12. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the bootstrap*. New York: Chapman & Hall; 1993.
13. SAS Institute Inc. *SAS/IML User's Guide, Release 6.03 Edition*. Cary: SAS Institute Inc; 1988.
14. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;2:175-6.

15. Jackson PR, Tucker GT, Woods HF. Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism-histograms and probit plots. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;28:647-53.
16. Jackson PR, Tucker GT, Woods HF. Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism-hypothesis testing. *Br J Clin Pharmacol.* 1989; 28:655-62.
17. Grigoroiu-Serbanescu M, Markus M, Ohlraun S, Propping P, Maier W, Wickramaratne P, et al. Family history influences age of onset in bipolar I disorder in females but not in males. *Am J Med Gen.* 2005 Part B (Neuropsychiatric Genetics); 133B:6-11.
18. González-Pinto A, Van Os J, Pérez de Heredia JL, Mosquera F, Aldama A, Lalaguna B, et al. Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res.* 2003; 2-3:157-62.