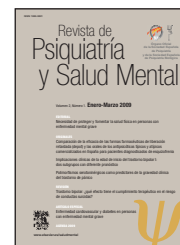


Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Trastorno bipolar: ¿qué efecto tiene el cumplimiento terapéutico en el riesgo de conductas suicidas?

Jorge López-Castroman^{a,*}, Enrique Baca-García^{a,b} y María A. Oquendo^b

^aDepartamento de Psiquiatría, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^bDepartment of Psychiatry at the New York State Psychiatric Institute and Columbia University, Nueva York, Estados Unidos

Recibido el 26 de agosto de 2008; aceptado el 1 de diciembre de 2008

PALABRAS CLAVE

Suicidio;
Cumplimiento;
Comorbilidad;
Litio

Resumen

El trastorno bipolar conlleva un riesgo elevado de conductas suicidas. La falta de cumplimiento terapéutico es uno de los factores que, en parte, puede ser la causa de esta complicación frecuente. Realizamos una búsqueda en MEDLINE con la combinación de las palabras clave “compliance” o “adherence” con “suicide” y “bipolar”, y limitada a los artículos publicados en inglés entre 1990 y julio de 2008. Hemos evaluado la literatura médica existente en la que se ha estudiado la influencia del cumplimiento terapéutico en las tendencias suicidas en estos pacientes. Nuestros resultados muestran un número limitado de estudios en los que se ha abordado esta cuestión, la mayoría de ellos llevados a cabo en pacientes registrados en clínicas en que se usa el litio. Los datos obtenidos indican una relación entre la falta de adherencia y el aumento de riesgo de conducta suicida en los pacientes bipolares. Continúa estando sin resolver la cuestión de si la falta de adherencia conduce a un aumento del riesgo de tendencias suicidas a causa de las propiedades específicas de intervenciones como el tratamiento con litio o ello es simplemente secundario a la estabilización del estado de ánimo.

© 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: jorgecastroman@gmail.com (J. López-Castroman).

KEYWORDS

Suicide;
Compliance;
Comorbidity;
Lithium

Bipolar disorder: What effect does treatment adherence have on risk of suicidal behavior?**Abstract**

Bipolar disorder is associated with high risk for suicidal behavior. Lack of adherence to treatment is one factor that may be partly responsible for this common complication. We searched MEDLINE with the combination of the key words "compliance" or "adherence" with "suicide" and "bipolar", limited to English language papers published between 1990 and July 2008. We evaluate the existent literature studying the influence of treatment adherence on suicidality among these patients. Our findings show a limited number of studies addressing this issue, mostly conducted with patients enrolled in lithium clinics. Results suggest an association between non-adherence and an increased risk of suicidal behavior among bipolar patients. Whether non-adherence leads to increase risk of suicidality due to specific properties of interventions such as lithium treatment or simply is secondary to mood stabilization is still an open question.

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

Introducción

Los episodios maníacos (o hipomaniacos) y depresivos impredecibles y recurrentes caracterizan la forma de presentación habitual del trastorno afectivo bipolar (TB). El TB es una enfermedad grave que persiste durante toda la vida y que tiene una tasa de mortalidad elevada que se debe, en gran medida, a las conductas suicidas^{1,2}. Además, los accidentes y los trastornos comórbidos, como el abuso de sustancias o los trastornos médicos, aumentan la tasa de mortalidad³.

La prevalencia del TB se ha estimado en un 1-2% en los distintos grupos étnicos^{4,5}. Sin embargo, en estudios poblacionales recientes se han observado unas tasas de prevalencia del TB a lo largo de la vida más elevadas que las indicadas por investigaciones anteriores⁶⁻¹⁰, y se estima que su prevalencia podría aproximarse al 5% si se incluyen los trastornos del espectro bipolar¹¹⁻¹³.

Según el informe de 2001 de la Organización Mundial de la Salud, el TB es la quinta causa de discapacidad en todo el mundo para el grupo de edad de 15 a 44 años, y la novena causa si se tiene en cuenta todas las edades¹⁴. Es frecuente que el TB comporte complicaciones de discordia familiar, problemas con la justicia y problemas en el ámbito laboral^{4,15}. Dado que se trata de un trastorno psiquiátrico crónico y grave, los costes que conlleva se han situado en el séptimo lugar entre las causas mundiales de costes de enfermedades no mortales. Das Gupta y Guest estimaron el coste de los trastornos bipolares en el Reino Unido en 2002 en 2.000 millones de libras esterlinas; Wyatt y Henter calcularon en 1991 que el coste anual total para los aproximadamente 2 millones de casos de Estados Unidos era de 45.000 millones de dólares^{16,17}. Estos estudios no incluyeron los trastornos del espectro bipolar.

Teniendo en cuenta la relevancia creciente del trastorno bipolar, el objetivo de este artículo es revisar los estudios publicados sobre la influencia del cumplimiento terapéutico en los pacientes con un diagnóstico de TB y el riesgo de conductas suicidas.

Trastornos bipolares y riesgo de suicidio

El TB constituye un factor de riesgo significativo tanto para los intentos de suicidio como para el suicidio en sí^{18,19}. El riesgo de suicidio a lo largo de la vida en los pacientes con TB se ha estimado en entre un 6 y un 15%^{3,20}. Las tasas de suicidio, que son de un promedio del 0,4% anual en los varones y mujeres con un diagnóstico de TB, son al menos 20 veces mayores que las de la población general²¹. Los síntomas y los episodios depresivos dominan a menudo la evolución de la TB y son la causa más frecuente de morbilidad y, ciertamente, de muerte por suicidio²². Las tasas de intentos de suicidio a lo largo de la vida en los pacientes con TB son mayores (29,2-48,4%) que las observadas en el trastorno afectivo unipolar (15,4-15,9%) y en otros trastornos del eje I (2,6-4,2%)^{23,24}, y alcanzan una proporción de 3:1 para los suicidios consumados (30:1 en la población general)²⁵.

Falta de adherencia en el trastorno bipolar

Según la OMS, la adherencia se define como el grado en que la conducta de una persona se corresponde con las recomendaciones del profesional de la salud que ha aceptado²⁶. Por consiguiente, las conductas de falta de adherencia engloban una amplia gama de posibilidades.

En los pacientes bipolares, la falta de adherencia, con las consiguientes repercusiones clínicas y económicas, tiene una importancia especial. Se ha asociado repetidas veces a un mayor riesgo de suicidio²⁷⁻²⁹, un aumento de las tasas de recurrencia²⁹ y de síntomas activos, así como a una reducción de la calidad de vida. Las diferencias observadas en las tasas de eficacia entre los ensayos clínicos y la práctica clínica habitual se han atribuido también a la falta de adherencia³⁰.

La falta de adherencia a la medicación en los pacientes con TB se ha estimado en una tasa media del 41%³¹. Scott et al³² señalaron también que una de cada tres personas con TB deja de tomar al menos un 30% de su medicación. Sin

embargo, los informes sobre el cumplimiento terapéutico indican una amplia gama de resultados, debido principalmente a las diferencias en su definición y evaluación³³. En la actualidad, se ha resaltado la presencia de trastornos de consumo de sustancias comórbidos más frecuentes y de formas atípicas de TB como factores que contribuyen a que la adherencia sea más frecuente³⁴.

Adherencia y riesgo de suicidio: efecto de las intervenciones terapéuticas

Los suicidios consumados por pacientes con trastornos del estado de ánimo son mucho más frecuentes en los que han sido tratados en régimen de hospitalización, como han demostrado Bostwick et al³⁵. De entre los tratamientos farmacológicos, carbonato de litio es el mejor establecido, y se dispone de una evidencia que indica la obtención de una mejora de los resultados a largo plazo. Los estudios atribuyen también a su uso una reducción de las tasas de suicidios consumados e intentos de suicidio^{28,36-39}. Además, se ha descrito que la suspensión del tratamiento con litio da lugar a un aumento rápido del riesgo de suicidio⁴⁰. De hecho, un metaanálisis reciente de estudios naturalísticos, llevado a cabo por Baldessarini et al³⁹, ha indicado que el riesgo general de conductas suicidas fue 5 veces inferior en los pacientes tratados con litio en comparación con los que no recibieron esta medicación.

Aunque la evidencia al respecto es más débil con otros estabilizadores del estado de ánimo, se ha descrito también la eficacia de estos fármacos, especialmente en casos atípicos⁴¹. En un estudio naturalístico, realizado por Yerevanian et al⁴², las tasas de conducta suicida sin resultado mortal (episodios/100 pacientes-años) fueron similares durante la monoterapia con litio (2,49), divalproex (4,67) y carbamazepina (3,8). Yerevanian et al⁴³ han descrito también que las tasas de episodios de conducta suicida en los pacientes bipolares fueron máximas durante el tratamiento con antidepresivos en monoterapia (25,92), mínimas durante el empleo de estabilizadores del estado de ánimo en monoterapia (3,48) e intermedias durante el tratamiento combinado con estabilizador del estado de ánimo y antidepresivo (9,75). En la misma muestra se determinó la influencia del tratamiento antipsicótico en las conductas suicidas, y se observó que las tasas de episodios eran 9,4 veces mayores durante la monoterapia antipsicótica y 3,5 veces mayores durante el empleo de un estabilizador del estado de ánimo junto con un antipsicótico, en comparación con lo que se daba durante la monoterapia con un estabilizador del estado de ánimo⁴⁴. Los autores llegaron a la conclusión de que el tratamiento de los pacientes bipolares con antipsicóticos conllevaba un aumento de las conductas suicidas sin resultado mortal. Conviene señalar que el número creciente de opciones de tratamiento existentes en los últimos años ha llevado a una mayor frecuencia de la polifarmacia, que añade mayor complejidad a las pautas de medicación, y ello puede comprometer aún más el cumplimiento de los tratamientos indicados⁴⁵.

La influencia descrita del conocimiento que tiene el paciente de su enfermedad y de sus expectativas en cuanto al tratamiento farmacológico en la adherencia a la medicación⁴⁶ respalda la conveniencia de complementar la farma-

coterapia con psicoeducación y psicoterapia⁴⁷. Se sabe también que la psicoterapia para el TB mejora la evolución de la enfermedad⁴⁸. La terapia familiar enfocada (*family focused therapy* [FFT]) puede ser útil para reducir el riesgo de suicidio en los pacientes con TB⁴⁹. Miklowitz et al⁵⁰ (2003) señalaron que los pacientes a quienes se aplicaba FFT tenían unas puntuaciones medias de adherencia a la medicación durante el seguimiento mayores que las de los pacientes en los que se utilizaba un tratamiento menos intensivo de las crisis. Sin embargo, no identificamos ningún estudio en el que se hubiera evaluado la influencia de esta mejora en el riesgo de suicidio.

Factores relacionados con la interrupción del tratamiento

Según el sistema de clasificación descrito por Baldessarini et al⁴⁵ (2008), los factores relacionados con la falta de cumplimiento terapéutico de los pacientes bipolares podrían dividirse en demográficos, clínicos, relacionados con el tratamiento y psicológicos. En este estudio, la dependencia alcohólica, seguida de la edad (juventud) y el grado de morbilidad afectiva fueron los factores más significativos en la falta de adherencia, pero no se observó asociación alguna con el sexo, el subtipo diagnóstico y otras comorbilidades. Johnson et al⁵¹ (2007) señalaron que los pacientes bipolares blancos y con mayor nivel de estudios presentaban una mayor adherencia. Esos autores indicaron también que la medicación que reducía los episodios depresivos y con menor probabilidad de causar aumento de peso o de producir efectos cognitivos era la que afectaba de manera más importante a la probabilidad de que los pacientes cumplieran con el tratamiento.

Se han realizado otros estudios en pacientes tratados con profilaxis de litio. Nilsson et al⁵² (1989) observaron que los efectos secundarios del litio eran la principal razón clínica para la interrupción del tratamiento, mientras que las actitudes respecto a la medicación tenían escasa importancia. Schumann et al²⁹ (1999), en un seguimiento retrospectivo de 6 años en pacientes con trastornos afectivos, indicaron que la principal razón para la falta de adherencia era la resistencia a la idea de que el trastorno requiere un tratamiento a largo plazo para la profilaxis. González-Pinto et al⁵³ (2006) han señalado recientemente que la falta de adherencia al tratamiento se relaciona con el abuso de sustancias, el hecho de no estar casado, ser varón y tener más episodios hipomaniacos-maniacos y hospitalizaciones.

Un presunto factor que influye en la falta de adherencia al tratamiento en los pacientes con TB es la alteración de la función neurocognitiva^{54,55}. Los individuos a los que se diagnostica un trastorno bipolar, tanto en la fase aguda como en la fase eutímica de la enfermedad, presentan déficit en toda una gama de tareas neuropsicológicas. Estos déficits podrían afectar al cumplimiento terapéutico, a través de la percepción de la enfermedad⁵⁶, y la tendencia al suicidio. Son pocos los estudios que han examinado estas cuestiones en el TB. Yen et al⁵⁵ (2008) no describieron diferencias de la función neurocognitiva entre los pacientes bipolares en remisión que habían referido ideas o intentos de suicidio en el año anterior y los que no.

TABLA 1 Estudios sobre el cumplimiento terapéutico y las tendencias suicidas en pacientes bipolares

Autores	Año	Diseño	Período de estudio	Muestra	Parámetro	Criterio principal de adherencia	Riesgo de conducta suicida
Yerevanian et al	2007	Retrospectivo	3 años (seguimiento medio)	405 pacientes con TB	Revisión de historias clínicas, tratamientos y episodios de suicidio	Continuación del tratamiento	16 veces superior tras la interrupción
González-Pinto et al	2006	Prospectivo	10 años	72 pacientes con TB I	Tratamiento de mantenimiento con litio a largo plazo	$\geq 0,5$ mEq/l en el 90% de las determinaciones bimensuales del litio sérico	5,2 veces mayor (IC del 95%, 1,5-18,6) para pacientes con mala adherencia
Isometsa	2005	Retrospectivo	2 años	31 suicidios de pacientes con TB I	Autopsia psicológica	Media de las últimas 3 determinaciones de litio en suero $\geq 0,6$ mmol/l	Solamente un 6% de los casos cumplía el tratamiento
Kessing et al	2005	De cohorte observacional	5 años	13.186 pacientes que compraron litio	Registros de base poblacional	Compra de litio en 2 o más ocasiones	Disminución de 0,44 veces en pacientes con buena adherencia
Brodersen et al	2000	Prospectivo de cohorte	16 años	133 pacientes con enfermedad afectiva (61 con TB)	Programa de tratamiento profiláctico con litio	Toma ininterrumpida de litio y asistencia al programa	Riesgo de suicidio consumado 4 veces mayor en los pacientes sin adherencia ($p = 0,06$)

IC: intervalo de confianza; TB: trastorno bipolar.

Comorbilidad

Hay una amplia comorbilidad, que con frecuencia se estima en más del 50%, que complica a menudo el tratamiento y contribuye a producir la carga del TB. Se ha descrito un aumento de los abandonos del tratamiento en los pacientes bipolares con un trastorno comórbido de consumo de sustancias⁵⁷, trastornos de ansiedad⁵⁸ o trastornos de la personalidad⁵⁹ que, junto con el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, son las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con TB. Colom et al⁵⁹ (2000) han propuesto que la comorbilidad, en especial en lo relativo a los trastornos de la personalidad, es el principal predictor de la falta de cumplimiento terapéutico de los pacientes con TB. Además, se ha descrito un mayor número de intentos de suicidio en los pacientes con TB con comorbilidad en diferentes estudios^{60,61}. Continúa sin estar claro si la comorbilidad actúa como factor intermedio que lleva de la falta de adherencia al tratamiento a la tendencia suicida en los pacientes bipolares.

Publicaciones sobre la adherencia y el riesgo de suicidio en los pacientes bipolares

Una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, llevada a cabo con la combinación de palabras clave “compliance” o “adherence”, junto con “suicide” y “bipolar”, y limitada a los artículos publicados en inglés entre 1990 y julio de 2008, identificó un total de 34 artículos (14 revisiones). Se seleccionaron para la inclusión los artículos en los que el riesgo asociado a la falta de adherencia al tratamiento en relación con las tendencias suicidas de los pacientes con TB se estimaban cuantitativamente. Siguiendo estos criterios se seleccionaron 5 artículos.

González-Pinto et al⁵³ llevaron a cabo un estudio prospectivo de hasta 10 años de duración en 72 pacientes con trastorno bipolar I, en el que se investigó la asociación entre las conductas suicidas y la adherencia al tratamiento de mantenimiento con litio a largo plazo. La adherencia al tratamiento se consideró adecuada cuando al menos el 90% de las determinaciones de litio sérico bimensuales se mantenía en valores $\geq 0,5$ mEq/l y se verificó mediante entrevistas semiestructuradas realizadas semestralmente con un familiar cercano y con el propio paciente. Los pacientes con una mala adherencia presentaron un riesgo de conductas suicidas 5,2 veces superior (intervalo de confianza del 95%, 1,5-18,6) al de los pacientes con una adherencia elevada (11,4/2,2 actos/100 personas-años). En un análisis multivariable, el efecto de la falta de adherencia al tratamiento en el riesgo de futuras conductas suicidas sólo fue superado por el efecto de los intentos de suicidio previos.

En un estudio de Isometsa⁶² (2005), se analizaron 31 suicidios de pacientes con trastorno bipolar I en un análisis de autopsias psicológicas de ámbito nacional ($n = 1.397$) llevado a cabo en Finlandia entre 1987 y 1988. A la mayor parte de los pacientes no se les había prescrito un tratamiento suficiente y no habían tenido una adherencia adecuada a pesar del contacto previo con la asistencia psiquiátrica. El criterio principal para definir la adherencia fue una concentración sérica media de litio $> 0,6$ mmol/l en las últimas 3

determinaciones obtenidas. Solamente en 5 de los 31 pacientes (16%) se observó una adherencia al tratamiento según las determinaciones de la concentración en sangre, pero según la autopsia psicológica solamente 2 (6%) pacientes habían recibido un tratamiento de litio suficiente y cumplían con él. De los pacientes con depresión, un 11% había recibido un tratamiento antidepresivo suficiente.

Kessing et al²⁸ (2005) llevaron a cabo un estudio de cohorte observacional en el que examinaron todos los casos de prescripción de litio y de suicidios registrados en Dinamarca durante un periodo de 5 años. Un total de 13.186 personas de edad ≥ 18 años adquirieron litio al menos en una ocasión durante el periodo de estudio. El tratamiento con litio continuado se definió por el hecho de adquirir litio en dos o más ocasiones y ello se asoció a una reducción de 0,44 veces en el riesgo de suicidio en ambos sexos.

Yerevanian et al⁴²⁻⁴⁴ (2007) han completado recientemente un estudio retrospectivo de 405 pacientes con trastornos bipolares, con una media de seguimiento de 3 años, en el que se examinó el efecto beneficioso antisuicidio de los estabilizadores del estado de ánimo. Esos autores indicaron una tasa de episodios de conducta suicida (episodios/100 años-paciente) 16 veces superior tras la interrupción del tratamiento en comparación con la observada durante la monoterapia con un estabilizador del estado de ánimo (55,89 frente a 3,48).

Brodersen et al² realizaron un estudio para estimar las tasas de mortalidad de una cohorte de 133 pacientes con enfermedades afectivas (61 con TB) que iniciaron un tratamiento con litio, a lo largo de un periodo de observación de 16 años. Se compararon las tasas de mortalidad por cualquier causa en los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron con el tratamiento de litio durante 2 años y con las tasas de mortalidad de la población general danesa. Las tasas de mortalidad de los pacientes bipolares fueron el doble de las de la población general de origen, debido principalmente al número de suicidios. El cociente de mortalidad estandarizado para el suicidio fue casi 4 veces mayor en los pacientes con un mal cumplimiento (CME, 30,7) en comparación con los pacientes con un buen cumplimiento (CME, 8,1). Sin embargo, la diferencia no era estadísticamente significativa ($p = 0,06$). Debe señalarse que tan sólo uno de los pacientes suicidas presentaba TB.

Comentario

Las conductas suicidas son mucho más frecuentes (> 20 veces) en los pacientes con TB que en la población general. De entre las diversas evoluciones de la enfermedad, el riesgo de suicidio ha mostrado un aumento en el contexto de falta de cumplimiento terapéutico, situación que es especialmente frecuente en los pacientes bipolares.

Son pocos los estudios que han examinado específicamente el impacto de la falta de cumplimiento terapéutico en el riesgo de suicidio en los pacientes bipolares. Además, la mayor parte de los estudios se han realizado en muestras de pacientes bipolares en tratamiento de mantenimiento con litio^{2,28,42,53,62}. Sin embargo, los resultados obtenidos indican de manera uniforme que el cumplimiento terapéutico reduce las conductas suicidas, pero dada la heterogeneidad

de la metodología, no es fácil realizar comparaciones. El riesgo de suicidio es entre 4 y 16 veces mayor en los individuos con falta de adherencia^{2,42,53}, lo cual respalda lo indicado por informes previos de una mejora de los resultados y una disminución de las tasas de suicidio^{33,63} con el cumplimiento terapéutico. Parece claro que hay una urgente necesidad de desarrollar estrategias para potenciar el cumplimiento terapéutico.

Bibliografía

1. Sachs GS. Unmet clinical needs in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23 3 Suppl 1:S2-8.
2. Brodersen A, Licht RW, Vestergaard P, Olesen AV, Mortensen PB. Sixteen-year mortality in patients with affective disorder commenced on lithium. *Br J Psychiatry*. 2000;176:429-33.
3. Sharma R, Markar HR. Mortality in affective disorder. *J Affect Disord*. 1994;31:91-6.
4. Sajatovic M. Bipolar disorder: disease burden. *Am J Manag Care*. 2005;11 Suppl 3:80-3.
5. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276:293-9.
6. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:627.
7. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998;50:143-51.
8. Ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in the Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord*. 2002;68:203-13.
9. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1205-15.
10. Bijl RV, Ravelli A, Van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33:581-6.
11. Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disorders*. 2003;5:456-63.
12. Hirschfeld RM. Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:5-9.
13. Carta MG, Angst J. Epidemiological and clinical aspects of bipolar disorders: controversies or a common need to redefine the aims and methodological aspects of surveys. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;1:1-4.
14. World Health Organization. The World Health Report 2001; Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
15. Hirschfeld RM, Vornik LA. Bipolar disorder — costs and comorbidity. *Am J Manag Care*. 2005;11 Suppl 3:85-90.
16. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:425-34.
17. Chisholm D, van Ommeren M, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;187:559-67.
18. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253:236-40.
19. Courtet P, Jollant F, Castelnaud D, Astruc B, Buresi C, Malafosse A. Implication of genes of the serotonergic system on vulnerability to suicidal behavior. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29:10.
20. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*. 2003;160:765-72.
21. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs*. 2003;17:491-511.
22. Emilien G, Septien L, Brisard C, Corruble E, Bourin M. Bipolar disorder: how far are we from a rigorous definition and effective management? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:975-96.
23. Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry*. 1996;39:896-9.
24. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997;27:1079-89.
25. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectr*. 2006;11:465-71.
26. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
27. Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ. Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;836:339-51.
28. Kessing LV, Søndergård L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:860-6.
29. Schumann C, Lenz G, Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res*. 1999;89:247-57.
30. Gussott R, Taylor L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency. *Br J Psychiatry*. 1994;164:741-6.
31. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:164-72.
32. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:384-90.
33. Colom F, Vieta E, Tacchi MJ, Sánchez-Moreno J, Scott J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 5:24-31.
34. Schou M. The combat of non-compliance during prophylactic lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:361-3.
35. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1925-32.
36. Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders? *J Affect Disord*. 1991;23:1-7.
37. Greil W, Kleindienst N. Concepts in the treatment of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;418:41-6.
38. Müller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251 Suppl 2:II72-5.
39. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorders*. 2006;8:625-39.
40. Müller-Oerlinghausen B, Muser-Causemann B, Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord*. 1992;25:261-9.

41. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology*. 2000;42 Suppl 1:2-10.
42. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I: Lithium, divalproex and carbamazepine. *J Affect Disord*. 2007;103:5-11.
43. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J, Akiskal HS. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behaviour Part 2. The impact of antidepressants. *J Affect Disord*. 2007;103:13-21.
44. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior Part 3: impact of antipsychotics. *J Affect Disord*. 2007;103:23-8.
45. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:95-105.
46. Kleindienst N, Greil W. Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? *J Clin Psychiatry*. 2004;65:966-74.
47. Vieta E, Rosa AR. Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8:4-11.
48. Swartz HA, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression: a phase-specific treatment strategy? *Bipolar Disord*. 2001;3:11-22.
49. Miklowitz DJ. Psychotherapy in combination with drug treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16 2 Suppl 1:S56-66.
50. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:904-12.
51. Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, Hauber AB, Burch SP, Thompson TR. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care*. 2007;45:545-52.
52. Nilsson A, Axelsson R. Factors associated with discontinuation of long-term lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80:221-30.
53. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, Baldessarini RJ. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2006;8:618-24.
54. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*. 2002;180:320-6.
55. Yen CF, Cheng CP, Ko CH, Yen JY, Huang CF, Chen CS. Suicidality and its association with insight and neurocognition in taiwanese patients with bipolar I disorder in remission. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196:462-7.
56. Amador XF, Friedman JH, Kasapis C, Yale SA, Flaum M, Gorman JM. Suicidal behavior in schizophrenia and its relationship to awareness of illness. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1185-8.
57. Mazza M, Mandelli L, Di Nicola M, Harnic D, Catalano V, Tedeschi D et al. Clinical features, response to treatment and functional outcome of bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorder: 1-year follow-up. *J Affect Disord* 2008 Oct 7 (Epub ahead of print).
58. Kilbane EJ, Gokbayrak NS, Galynker I, Cohen L, Tross S. A review of panic and suicide in bipolar disorder: Does comorbidity increase risk? *J Affect Disord* 2008 Nov 8 (Epub ahead of print).
59. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:549-55.
60. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disorders*. 2001;3:253-8.
61. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE Jr, McElroy SL, et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:506-15.
62. Isometsa E. Suicide in bipolar I disorder in Finland: psychological autopsy findings from the National Suicide Prevention Project in Finland. *Arch Suicide Res*. 2005;9:251-60.
63. Sajatovic M, Biswas K, Kilbourne AK, Fenn H, Williford W, Bauer MS. Factors associated with prospective longterm treatment adherence among individuals with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*. 2008;59:753-9.