

# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



## ORIGINAL

# Retraso diagnóstico y diferencias por sexo y subtipo clínico en una cohorte de pacientes ambulatorios con trastorno bipolar

Aurelio García López<sup>a,\*</sup>, Elena Ezquiaga<sup>b</sup>, Consuelo de Dios<sup>c</sup>,  
José Luis Agud<sup>d</sup> y Begoña Soler<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Psiquiatría, Centro de Salud Mental distrito de San Blas, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Psiquiatría, Centro de Salud Mental de Fuencarral, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>d</sup>Hospital Severo Ochoa de Leganés, Madrid, España

<sup>e</sup>E-C-Bio Estudios Científicos, Madrid, España

Recibido el 21 de febrero de 2010; aceptado el 24 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 30 de junio de 2010

### PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar;  
Características de la  
muestra;  
Diferencias por sexos;  
Comorbilidad;  
Psicopatología  
asociada

### Resumen

**Introducción:** Descripción de las características clínicas de una cohorte de pacientes bipolares al inicio de un seguimiento en un estudio prospectivo.

**Metodología:** Se incluyen 296 pacientes bipolares ambulatorios (criterios DSM-IV-TR y entrevista MINI). Se recogen datos retrospectivos del curso de la enfermedad y transversales de adaptación social (SASS) y de sintomatología afectiva (eutimia, síntomas subsindrómicos y episodios) según criterios clínicos y psicométricos con las escalas de HAM-D y de Young. Se estudian diferencias entre bipolares I y II y por sexos.

**Resultados:** La edad media es 48,8 años (IC95% 47,2–50,4), 56,8% son mujeres, 65,2% bipolares I y 23,3% bipolares II. 49,8% estaban eutímicos, 32,7% presentaba síntomas subsindrómicos y 17,5% sufría un episodio afectivo. El retraso diagnóstico es de 9,3 años (IC95% 8,2–10,3). La edad media en los bipolares II (54,4 IC95% 50,9–57,9 vs 47,7 IC95% 45,8–49,7,  $p=0,007$ ), la de inicio de la enfermedad (35,7 IC95% 31,8–39,7 vs 29,8 IC95% 28–31,6  $p=0,008$ ) y la de diagnóstico (47,7 IC95% 44–51,3 vs 37,9 IC95% 35,9–39,8,  $p<0,0001$ ) es más elevada que en los bipolares I. En los hombres es más frecuente iniciar la enfermedad con una fase maníaca y haber presentado episodios psicóticos mientras que las mujeres han tenido mayor número de episodios depresivos previos e hipotiroidismo.

**Conclusiones:** Nuestros resultados confirman los datos publicados en nuestro medio en cuanto a las características sociodemográficas y clínicas aunque en nuestro caso el retraso diagnóstico es mayor. En comparación con las muestras americanas, la edad de inicio y de diagnóstico es más tardía y la comorbilidad es mucho menor.

© 2010 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eleaur@yahoo.com (A. García López).

**KEYWORDS**

Bipolar disorder;  
Sample  
characteristics;  
Sex differences;  
Comorbidity;  
Associated  
psychopathology

## Diagnostic delay and differences by sex and clinical subtype in a cohort of outpatients with bipolar disorder

**Abstract**

**Introduction:** We describe the clinical and sociodemographic features at baseline of a cohort of bipolar patients included in a prospective study.

**Methods:** A total of 296 consecutive outpatients with bipolar disorder were recruited. Diagnosis relied on clinical judgment according to DSM-IV-TR criteria and the semi-structured MINI Interview. Retrospective data on the course of the disease and cross-sectional data on social adaptation (Social Adaptation Adjustment Self-Assessment Scale (SASS) and affective symptoms were collected. Affective symptomatology (euthymia, subsyndromal symptoms and episodes) was studied according to clinical criteria and the Hamilton Depression and Young rating scales. Differences between type I and II bipolar patients and between men and women were analyzed.

**Results:** The mean age was 48.8 years (95% CI 47.2–50.4); 56.8% were women and 43.2% were men. A total of 65.2% had a diagnosis of type I bipolar disorder and 23.3% of type II; 49.8% of the sample were euthymic, 32.7% had subsyndromal symptoms and 17.5% had had an affective episode. Diagnostic delay was 9.3 years (95% CI 8.2–10.3). In patients with type II bipolar disorder, the mean age (54.4 years; 95% CI 50.9–57.9 vs. 47.7 years; 95% CI 45.8–49.7,  $p=0.007$ ), age at onset of illness (35.7 years; 95% CI 31.8–39.7 vs. 29.8 years; 95% CI 28–31.6,  $p=0.008$ ) and age at diagnosis (47.7 years; 95% CI 44–51.3 vs. 37.9; 95% CI 35.9–39.8,  $p<0.0001$ ) were higher than in patients with type I bipolar disorder. Manic polarity in the initial episode and psychotic episodes were more frequent in men, while depressive episodes and hypothyroidism were more frequent in women.

**Conclusions:** Our results confirm data published in our environment on sociodemographic and clinical variables but diagnostic delay in our study was longer. Compared with American samples, age at onset and at diagnosis were higher in our sample but comorbidity was much lower.

© 2010 SEP and SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad que afecta a más del 2% de la población<sup>1</sup> y que se caracteriza por presentar episodios de manía e hipomanía y de depresión. La evolución, a pesar de los avances en los tratamientos farmacológicos, se caracteriza por frecuentes recaídas, tendencia a la cronicidad e importante afectación funcional. Por todo ello, la enfermedad bipolar se considera altamente incapacitante en un porcentaje elevado de casos, costosa y asociada a un curso inexorable, incluso con un alto riesgo de muerte, tanto por causas naturales como no naturales<sup>2</sup> y por eso ha sido considerada por la OMS, en su informe sobre la carga de la enfermedad en el mundo<sup>3</sup>, la sexta causa de discapacidad médica.

En la última década se han publicado diversos estudios<sup>4–8</sup> que demuestran que la evolución del TB no se ajusta al modelo clásico de episodios afectivos, maníacos o depresivos, recortados en el tiempo con períodos asintomáticos entre episodios sino que lo que ocurre es que los pacientes pasan cerca de la mitad del tiempo de evolución con síntomas que, desgraciadamente, son con mucha más frecuencia de tipo depresivo. El resultado de los estudios de seguimiento demuestra también que la mayor parte del tiempo los pacientes sufren síntomas subsindrómicos que, aunque de menor intensidad, también producen una gran afectación funcional<sup>9</sup>.

Apenas existen estudios evolutivos sobre la presencia de episodios afectivos y síntomas subsindrómicos en muestras europeas en general, y españolas en particular, con pacientes que no procedan de dispositivos sanitarios terciarios. Por ello, nuestro equipo inició en noviembre de 2004 el seguimiento de una cohorte de pacientes bipolares ambulatorios en tratamiento, con el objetivo de evaluar la presencia de sintomatología afectiva en un seguimiento a largo plazo.

En este trabajo se describen las características sociodemográficas, las variables clínicas, la adaptación social y la presencia de sintomatología afectiva de una cohorte de pacientes bipolares ambulatorios, en el momento de la inclusión en el estudio de seguimiento. Asimismo, se analizan las características clínicas de la muestra en función del sexo y del subtipo clínico de trastorno bipolar.

## Metodología

### Reclutamiento de los pacientes

La muestra ha sido reclutada entre los pacientes que acudieron de forma consecutiva a dos CSM y a una consulta especializada de un hospital general y aceptaron participar en un estudio naturalístico de seguimiento prospectivo sobre la evolución de la enfermedad<sup>7,8</sup>. Los pacientes son

derivados desde los centros de atención primaria, desde los servicios de urgencia hospitalaria, de las plantas de hospitalización de los hospitales de referencia y de otros servicios especializados. La recogida de datos se inició en noviembre de 2004 y finalizó en noviembre de 2008.

### Criterios de inclusión:

- Cumplir criterios DSM-IV TR de trastorno afectivo bipolar tipo I, tipo II, bipolar no especificado, trastorno esquizoafectivo tipo bipolar o ciclotimia. El diagnóstico clínico de trastorno bipolar ha de ser confirmado mediante la entrevista estructurada MINI (MINI International Neuropsychiatric Interview), adaptada al español por L. Ferrando et al. (1998).
- Edad superior a 18 años.
- Proporcionar consentimiento informado.

### Criterios de exclusión:

- Retraso mental, daño cerebral u otros trastornos orgánicos que cursen con déficit o deterioro cognitivo.
- Embarazo.

El estudio ha sido autorizado por el Comité Ético del hospital universitario de La Princesa de Madrid y del hospital universitario La Paz de Madrid y se obtuvo en todos los casos el consentimiento informado del paciente para participar en el estudio.

### Recogida de datos e instrumentos de medida

Para la valoración inicial se obtuvo la información de cada paciente y, si era posible, de alguna persona cercana que pudiera aportar información significativa. El diagnóstico clínico se realizó mediante entrevista no estructurada, aplicando criterios DSM-IV-TR y fue validado con la entrevista semiestructurada MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview<sup>10</sup>).

De forma retrospectiva se recogieron diversas variables clínicas y sociodemográficas (tablas 1 y 2).

Se realizó una valoración psicopatológica en el momento basal para determinar la presencia de patología afectiva (episodios o síntomas subsindrómicos) o de eutimia. Para ello se utilizaron criterios clínicos además de una valoración psicométrica mediante las escalas de Hamilton para la depresión (HAM-D-21), la escala de Young para la manía y la Impresión Clínica Global modificada para el trastorno bipolar ICG-BP-M<sup>11</sup>. Para establecer los puntos de corte en las escalas hemos seguido las recomendaciones y puntos de corte establecidos en otros estudios<sup>12-14</sup>, así como las recomendaciones sobre los criterios de remisión<sup>15</sup>. Se consideró episodio depresivo una puntuación en la HAM-D-21 de más de 17 puntos, episodio hipomaniaco de 10 a 20 puntos en la escala de Young y episodio maniaco una puntuación de más de 20. Consideramos síntomas subsindrómicos puntuaciones entre 7-17 en HAM-D-21 y entre 5-10 en la escala de Young.

Para estudiar la polaridad predominante utilizamos los criterios definidos por Colom et al<sup>16</sup> que consideran «polaridad predominante maniaca» cuando al menos 2

tercios de los episodios cumplen criterios DSM-IV para un episodio maniaco o hipomaniaco y «polaridad predominante depresiva» cuando al menos 2 tercios de los episodios cumplen criterios DSM-IV para un episodio depresivo mayor o los criterios DSM IV de investigación para episodio depresivo menor.

Se calculó la fiabilidad interevaluadores en la administración de las escalas, mediante el índice kappa de Cohen con el programa estadístico SPSS 12.0. Los resultados fueron de 0,826 (95% CI: 0,460-0,986) para la escala de Hamilton, de 0,874 (95% CI: 0,552-0,990) para la escala de Young. El índice Kappa global (programa estadístico Epidat 3.1)<sup>17</sup> para la ICG-BP-M de depresión fue 0,67 (95% CI: 0,32-1,01), de 0,90 para la ICG-BP-M de manía y 0,78 para la ICG-BP-M general.

El funcionamiento social se evaluó a través de la escala de Adaptación Social (Social Adaptation Adjustment Self-Assessment Scale) (SASS)<sup>18</sup> en su versión validada en español<sup>19</sup> que fue aplicada cuando el paciente no estaba en episodio afectivo.

Se recogieron también consumo de tóxicos actuales y previos, patrones de curso (estacionalidad, ciclación rápida), polaridad predominante, comorbilidad médica, índice de masa corporal (IMC), escala de evaluación de la actividad global (EEAG) y datos del tratamiento actual y previo.

### Métodos estadísticos

Se calculan media, desviación estándar, mediana y rango con sus respectivos intervalos de confianza para variables cuantitativas y porcentajes e intervalos de confianza para variables cualitativas de los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante ANOVA de un factor con ajuste de Bonferroni o Games Howel para comparaciones múltiples, en las variables cuantitativas, o bien mediante la prueba de la *t* de Student para datos independientes. Las comparaciones entre grupos en las variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba de  $\chi^2$ , o bien mediante pruebas *z* cuando se comparan más de dos grupos. El nivel de significación se estableció en 0,05. Se utilizó el programa SPSS 14.0 para la realización de los análisis estadísticos.

### Resultados

Se incluyeron un total de 302 pacientes de los cuales fueron excluidos 6: 3 pacientes por estar embarazadas, 2 en el momento de la evaluación basal y otra más durante el seguimiento, 2 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada grave comórbida y un paciente por cambio de diagnóstico. La muestra final está compuesta por 296 pacientes con una edad media de 48,8 años (IC 95% 47,2-50,4). El 56,8% (168) son mujeres y el 43,2% (128) son hombres. El promedio de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico es de 8,7 años (IC 95% 7,7-9,7).

### Características sociodemográficas (tabla 1)

El 41,6% de los pacientes está casado, un 40% tiene estudios superiores, un 49,8% tiene un trabajo cualificado y un 42,4%

**Tabla 1** Comparación de los datos sociodemográficos con otras cohortes de pacientes bipolares

	De Dios, Ezquiaga, G <sup>a</sup> Lopez et al N=296	Montes et al N=115	EMBLEM N=312	EPIDEP N=368	STEP-BD N=1000	SFBN N=261	TMAP N=409	Collab Dep Study N=146	Paykel et al N=204	Kessing L N=1719
<b>Sexo (%)</b>										
Mujeres	56,8	59,6	55	54,2	58,6	55,6	69,4	55,5	65	54,21
Hombres	43,2	40,4	45	45,8	41,4	44,4	30,6	44,5	35	45,7
<b>Edad años</b>	48,8	49,2	41,3	44,3	41,0	43,1	40,3	39,2	42,0	49,4
(Media-DE)	14,3	14,6	13,39	13	12,6		10,6	13,7	11,0	
<b>Estado civil (%)</b>										
Casado	41,6	43,5	38	46,5	36,2	43,3	25,6	43,2		
Separado	14,8	12,2		17,4	23,5	24,5	42,3	24,0		
Soltero	40,2	37,4		32,9	35,2	30,7	30,9	32,9		
Viudo	3,4	7,0		3,3	1,6	1,5	3,5			
<b>Estudios (%)</b>										
Primarios	29,8	29,2	37	50,5	3,9	2,0	4,0	60,3		
Secundarios	30,4	37,2	41	30,2	13,8	5,4	81,1			
Universitarios	39,9	33,6	20	19,3	82,3	92,6				
<b>Situación laboral (%)</b>										
Activo	42,4	40,0		40,7	49,1	52,5	25,9			
En paro	11,2	8,7		13,3	22	6,5	12,0			
Incapacidad	18	14,8		27,1	15,3	21,1	74,1			

EMBLEM (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication project) muestra española (Montoya et al., 2007).

EPIDEP (Epidemiología del Trastorno Bipolar en población Española) Vieta et al., Póster presentado en el XIII Congreso Nacional de Psiquiatría, Madrid 2009.

STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder, Kogan et al., 2004).

SFBN (Stanley Foundation Bipolar Network, Suppes et al., 2001).

TMAP (Texas Medication Algorithm Project, Rush et al., 2003).

Collab. Dep. Study (Collaborative Depression Study, Judd et al., 2002).

están trabajando en el momento de la evaluación. Más de la mitad de la muestra vive con familia propia (53,6%) mientras que el 22% vive con los padres. Solo 2 pacientes, menos del 1%, viven institucionalizados. En la [tabla 1](#) se presentan los datos sociodemográficos, en comparación con los publicados en otros estudios prospectivos.

### Características clínicas ([tabla 2](#))

Las 2 terceras partes presentaban un trastorno bipolar tipo I (65,2%), 23,3% un trastorno bipolar tipo II, 5,1% un trastorno bipolar no especificado, 4,4% un trastorno esquizoafectivo y el 2% una ciclotimia. La muestra tiene una elevada comorbilidad en todos los ejes (32% en el eje I, 23,3% en el eje II y 47,6% en el eje III). Entre la patología médica, los problemas endocrinos fueron los más frecuentes. Más de las dos terceras partes de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad (68%), con un IMC medio de 27,40 (IC 95% 26,8–28). Asimismo, 20,6% sufría hipotiroidismo.

Desde que aparecen los primeros síntomas de la enfermedad a los 31 años (DE 13,8), hasta que se hace el diagnóstico (40,2 años DE 15,5), transcurren una media de 9,3 años (DE 9,2). Es destacable también el retraso desde que se realiza el diagnóstico de la enfermedad bipolar hasta el inicio del tratamiento con estabilizadores 13,2 meses después.

El número medio de episodios desde el inicio de la enfermedad es 12,7 (DE 10,8) de los cuales 3,14 son de de manía, 5,2 de hipomanía, 4,9 de depresión mayor y 2,1 mixtos. El tipo de fase inicial más frecuente es un episodio depresivo en el 64,9% frente a un 23% que inicia la

enfermedad con una fase maníaca y un 6,8% con un episodio hipomaniaco. El 46% de los pacientes presenta una polaridad predominante definida, que en el 24% de los pacientes es maníaca y en el 22% es depresiva.

Más de las dos terceras partes de la muestra (69,1%) habían tenido ingresos hospitalarios, con 4 ingresos de media y una edad media del primer ingreso de 36,1 años (DE 14,3). El 53,9%, tenían antecedentes de síntomas psicóticos y casi una cuarta parte (24,1%) había realizado algún intento de suicidio.

El 2,7% de los casos presentó un patrón de ciclación rápida en el último año y el 13,6% un patrón de estacionalidad.

Los antecedentes familiares psiquiátricos están presentes en el 56,8% de la muestra, de los cuales, 48,1% son antecedentes afectivos.

A diferencia de lo publicado en otros estudios, no es tan frecuente en nuestra muestra el consumo de tóxicos, ya que en la visita inicial solamente el 7,2% de los pacientes consumían tóxicos, la mitad de los cuales consumía cannabis. Además el 8,9% de los pacientes cumplía con los criterios de abuso o dependencia al alcohol y 47,5% de los pacientes eran fumadores.

Hasta su inclusión en el estudio los pacientes habían recibido, en promedio, 6,5 fármacos, con una mediana de 6, siendo los estabilizadores, en general (89%) y el litio en particular (64,8%), los más utilizados.

### Funcionamiento global (escala EEAG)

En más de la mitad de los pacientes (62,8%) la puntuación en el EEAG fue igual o superior a 70, es decir, tenían solamente

Tabla 2 Características clínicas de la muestra

	Media (IC95%) o n (%)
<b>Diagnóstico</b>	
Bipolar I	193 (65,2%)
Bipolar II	69 (23,3%)
Bipolar no especificado	15 (5,1%)
Esquizoafectivo	13 (4,4%)
Ciclotimia	6 (2,0%)
<b>Comorbilidad (Eje I)</b>	94 (31,8%)
<b>Comorbilidad (Eje II)</b>	69 (23,3%)
<b>Comorbilidad (Eje III)</b>	136 (47,6%)
<b>Estrés Psicosocial (Eje IV)</b>	
Ninguno	177 (62,8%)
Problemas relativos al grupo primario de apoyo	47 (16,7%)
Problemas relativos al ambiente social	3 (1,1%)
Problemas laborales	16 (5,7%)
Problemas económicos	11 (3,9%)
Problemas relativos a la interacción con el sistema legal o con el crimen	1 (0,4%)
Otros problemas psicosociales y ambientales	27 (9,6%)
<b>Edad de inicio patología afectiva (años)</b>	31,1 (IC95% 29,5–32,7)
<b>Edad de diagnóstico T Bipolar (años)</b>	40,2 (IC95% 38,6 a 41,9)
<b>Tiempo de evolución de enfermedad psiquiátrica (años)</b>	18 (IC95% 16,7–19,2)
<b>Tiempo hasta el diagnóstico (años)</b>	9,3 (IC95% 8,2–10,3)
<b>Tiempo entre inicio patología e inicio del tratamiento (años)</b>	2,3 (IC95% 1,7–3)
<b>Nº episodios previos</b>	
Total	12,7 (IC95% 11,5–13,9)
Manía	3,1 (IC95% 2,7–3,6)
Hipomanía	5,2 (IC95% 5,2–4,6)
Depresión mayor	4,9 (IC95% 4,9–4,3)
Depresión menor	5,4 (IC95% 4,4–6,5)
Mixtos	2,1 (IC95% 1,6–2,6)
<b>Tipo de episodios previos</b>	
Manía	196 (66,2%)
Hipomanía	210 (70,9%)
Depresión mayor	242 (81,8%)
Depresión menor	131 (44,3%)
Mixtos	69 (23,3%)
<b>Polaridad predominante</b>	
Indiferenciada	160 (54,1%)
Maníaca	71 (24%)
Depresiva	65 (22%)
<b>Pacientes con episodios en el año previo</b>	
Manía	68 (23%)
Hipomanía	97 (32,8%)
Depresión mayor	102 (34,5%)
Depresión menor	57 (19,3%)
Mixtos	28 (9,5%)
De cualquier tipo	221 (74,7%)
<b>Ciclación rápida en el año previo</b>	8 (2,7%)
<b>Número de ingresos previos</b>	4 (IC95% 3,4–4,6)
<b>Presencia de síntomas psicóticos previos</b>	158 (53,9%)
<b>Antecedentes de intentos de suicidio</b>	70 (24,1%)
<b>Antecedentes familiares psiquiátricos</b>	
De cualquier tipo	166 (56,8%)
Afectivos	139 (48,1%)
Suicidio	37 (13,8%)

síntomas leves y buen funcionamiento. La puntuación media fue 74,6 (IC 95% 72,8–76,4).

### Adaptación Social

La puntuación media de la escala de adaptación social (SASS) es de 38,9 (IC 95% 37,9–39,9), en el límite de lo considerado como adaptación social normal.

### Situación psicopatológica en la evaluación basal (fig. 1)

En la evaluación basal 49,8% de los pacientes está en eutimia, 32,7% tiene síntomas subsindrómicos y 17,5% se encuentra en episodio. Lo más frecuente es la presencia de sintomatología de tipo depresivo, sea en forma subsindrómica que aparece en el 20,2%, o como episodio de depresión mayor en el 9,8%. Menos

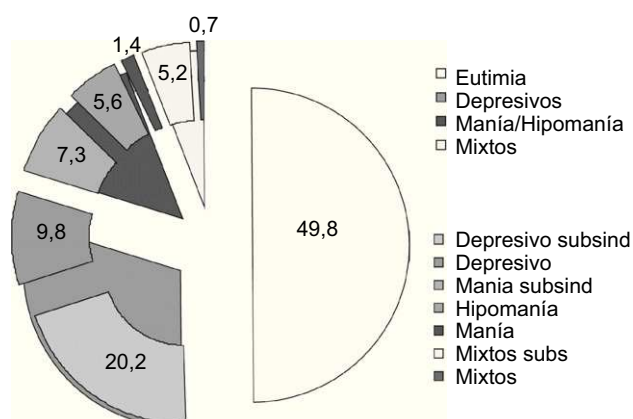


Figura 1 Estado afectivo en el momento basal.

frecuente es la sintomatología hipomaniaca de tipo subsindrómico que se detectó en el 7,3%, la sintomatología hipomaniaca que aparece en el 5,6% o la manía franca diagnosticada en el 1,4% de los pacientes. El 5,2% tienen sintomatología mixta subsindrómica y el 0,7% cumple criterios de episodio mixto.

La puntuación media en la HAM-D-21 es de 6,9 puntos (IC 95% 6,1–7,7), en la escala de Young de 2,8 (IC95% 2,3–3,3) y en la ICG-BP-M global de 3,4 (IC 95% 3,3–3,6).

### Diferencias clínicas según subtipo diagnóstico (tabla 3)

La edad media de los pacientes con trastorno bipolar tipo II (54,4 años DE 14,6) es mayor que en los tipo I (47,7 años DE 14) ( $p < 0,007$ ) y que en los esquizoafectivos (38,3 años DE 6,8) ( $p = 0,001$ ). Los pacientes con trastorno bipolar II tienen mayor edad cuando aparecen los primeros síntomas afectivos que los tipo I (35,7 años DE 16,4) vs (29,7 años DE 12,5) ( $p = 0,008$ ), y también cuando se realiza el diagnóstico de enfermedad bipolar (media: 47,6 años, DE 15,2) vs (37,8 DE 13,5) ( $p < 0,0001$ ). Asimismo, el retraso en realizarse el diagnóstico de la enfermedad es mayor en los bipolares II (12,1 años DE 9,7) que en los bipolares I (8,2 años DE 8,9) ( $p = 0,023$ ), y también el retraso en iniciar un tratamiento (3,4 años, DE 6,6 vs 1,9 DE 5,1) ( $p = 0,024$ ).

No hay diferencias en el número total de episodios previos entre bipolares I y II, pero sí las hay en cuanto a que los bipolares II tienen una mayor proporción de episodios de hipomanía ( $p = 0,005$ ), de depresión mayor ( $p = 0,005$ ) y depresión menor ( $p = 0,09$ ). También hay diferencias significativas en cuanto a la polaridad predominante que, como era previsible, es más frecuentemente maniaca entre los bipolares I ( $p < 0,05$ ) mientras que la polaridad depresiva es más frecuente entre los bipolares tipo II ( $p < 0,05$ ).

Tabla 3 Diferencias clínicas entre Bipolar tipo I y Bipolar tipo II

	T. Bipolar I	T. Bipolar II	P
	Media (IC95%) o n (%)	Media (IC95%) o n (%)	
Edad (años)	47,7 (45,8–49,7)	54,4 (50,9–57,9)	0,007
Edad inicio primeros síntomas afectivos (años)	29,8 (28–31,6)	35,7 (31,8–39,7)	0,008
Edad diagnóstico trastorno bipolar (años)	37,9 (35,9–39,8)	47,7 (44–51,3)	<0,0001
Retraso diagnóstico (años)	8,2 (6,9–9,5)	12,1 (9,8–14,5)	0,023
Tiempo entre inicio patología e inicio del tratamiento (años)	1,9 (1,2–2,7)	3,5 (1,9–5)	0,024
Primer episodio afectivo con depresión	100 (51,8%)	67 (97,1%)	<0,05
Porcentaje pacientes con ingresos previos	164 (86,3%)	21 (30,9%)	<0,0001
Edad del primer ingreso hospitalario	34,9 (32,9–37,1)	47,9 (41–54,9)	<0,0001
Síntomas psicóticos previos	131 (68,9%)	11 (15,9%)	<0,05
Antecedentes familiares de trastornos afectivos	80 (42,6%)	43 (64,2%)	0,032
Estado afectivo en visita basal			
Eutimia	98 (52,7%)	34 (50,7%)	NS
SS depresivos	35 (18,8%)	16 (23,9%)	NS
Episodio depresivo	12 (6,5%)	9 (13,4%)	NS
Polaridad predominante			
Maníaca/hipomaniaca	63 (32,6%)	2 (2,8%)	<0,05
Depresiva	29 (15%)	29 (44,6%)	<0,05

El porcentaje de pacientes que ha precisado ingreso hospitalario es mayor en los bipolares I (86,3%) y en los esquizoafectivos (100%) que en los bipolares II (30,9%)  $p<0,0001$ , probablemente en relación con la mayor proporción en los tipo I de antecedentes de síntomas psicóticos (68,9% frente a 15,9%) y de fases de manía.

La edad media del primer ingreso es más temprana en los bipolares tipo I (34,9 años DE 13,5) que en los bipolares II (47,9 años DE 16) ( $p<0,0001$ ), aunque en los esquizoafectivos los ingresos son todavía más precoces (26,8 años DE 6,8) ( $p<0,001$ ).

Los antecedentes psiquiátricos familiares son más frecuentes en los bipolares II, en especial los de tipo afectivo, 64,2% frente al 42,6% de los bipolares I ( $p=0,03$ ).

En la evaluación psicopatológica basal no hay diferencias significativas según el tipo de trastorno bipolar en el porcentaje de pacientes en eutimia o con sintomatología maniaca e hipomaniaca o depresiva.

Tampoco hay diferencias en cuanto al nivel de funcionamiento según lo mide el EEAG en los diferentes subtipos diagnósticos.

### Diferencias por sexos (tabla 4)

No encontramos diferencias significativas en las variables sociodemográficas (edad media, estado civil, tipo de convivencia, nivel de estudios, cualificación laboral y situación laboral) entre mujeres y hombres, excepto que en los varones es más frecuente un trabajo cualificado (60,3%) que en las mujeres (41,8%)  $p<0,05$ .

No hay tampoco diferencias significativas en la frecuencia del tipo de trastorno bipolar I y II entre hombres y mujeres, sin embargo, el número de episodios de depresión mayor que han sufrido las mujeres a lo largo de la enfermedad es

mayor que en los varones (5,5 DE 5,7 vs 4,1, DE 3,9) ( $p=0,02$ ); por el contrario, los episodios de manía fueron más frecuentes en los varones (29,7% vs 17,9%,  $p=0,017$ ). En la misma línea, observamos que la polaridad predominante maniaca es más frecuente en hombres que en mujeres ( $p<0,05$ ).

Como era esperable la altura y el peso es mayor en los hombres de forma muy significativa, pero también es mayor el IMC (IMC medio 28,19 DE 4,09 en los hombres frente a 26,86 DE 4,9 en las mujeres) ( $p=0,02$ ).

El hipotiroidismo es claramente más frecuente en las mujeres que en los varones, 28% frente a 10,9% ( $p<0,0001$ ).

No hay diferencias significativas en cuanto a la edad del primer ingreso hospitalario entre hombres y mujeres, ni en el número total de ingresos o el número de ingresos por manía, depresión mayor o episodios mixtos.

Un 28,9% de los varones debuta con una fase maniaca frente a un 18,5% en las mujeres ( $p<0,05$ ) y un 29,7% de hombres frente a un 17,9% de mujeres presentaron una fase maniaca en el último año.

En los antecedentes psiquiátricos es más frecuente en los varones la presencia de síntomas psicóticos (63% vs 47%) ( $p=0,006$ ) pero no hay diferencias, sin embargo, en los antecedentes de intentos de suicidio.

Tanto el abuso como la dependencia al alcohol ( $p<0,0001$ ) y a otras drogas ( $p=0,025$ ) en el momento de la valoración y en el pasado es más frecuente en varones.

No hay diferencias significativas en cuanto al nivel de funcionamiento según lo mide el EEAG entre hombres y mujeres ni tampoco en la adaptación social según la puntuación de la escala SASS.

Sí existen diferencias significativas en la puntuación de la escala de Hamilton que es mayor en las mujeres (8 DE 7,5 vs 5,6 DE 5,6  $p=0,003$ ).

**Tabla 4** Diferencias por sexos

	Hombres Media (IC95%) o n (%)	Mujeres Media (IC95%) o n (%)	P
IMC	28,2 (27,4–29)	26,9 (26,1–27,7)	0,02
Trabajo cualificado	76 (60,3%)	69 (41,8%)	<0,05
Consumo de tóxicos			
Actual	14 (11%)	7 (4,2%)	0,025
Pasado	36 (28,3%)	19 (11,4%)	0,0001
Consumo de alcohol			
Actual	20 (15,9%)	6 (3,6%)	<0,0001
Pasado	48 (47,5%)	12 (12,4%)	<0,0001
Hipotiroidismo	14 (10,9%)	47 (28%)	<0,0001
Antecedentes síntomas psicóticos	80 (63%)	78 (47%)	0,006
Tipo fase inicial maniaca	37 (28,9%)	31 (18,5%)	<0,05
Polaridad predominante			
Maníaca	38 (29,7%)	33 (19,6%)	<0,05
Depresiva	25 (19,5%)	40 (23,8%)	NS
Nº episodios previos			
Depresión mayor	4,1 (3,3–4,9)	5,5 (4,6–6,5)	0,024
Episodios maniacos último año	38 (29,7%)	30 (17,9%)	0,017
Puntuación HAM-D-21	5,6 (4,6–6,6)	8 (6,8–9,1)	0,003
Episodio depresivo en la evaluación basal.	7 (5,6%)	21 (13%)	<0,05

## Discusión

Describimos los datos sociodemográficos y las características clínicas de una muestra de 296 pacientes recogidos en dos centros de salud mental y una consulta especializada de Hospital General que atienden pacientes bipolares de forma ambulatoria, derivados por los médicos de Atención Primaria, las urgencias hospitalarias y las unidades de hospitalización de las áreas sanitarias que cubren dichos centros. Esto marca una diferencia importante con la mayoría de las cohortes publicadas hasta la fecha que proceden de centros terciarios y centros de investigación.

Sin embargo, en nuestra muestra las características sociodemográficas son similares a las de otras muestras clínicas (tabla 1), tanto americanas<sup>4,20-22</sup> como europeas<sup>23,24</sup>. En comparación con otros datos publicados en España, las diferencias son todavía menores<sup>25-27</sup>. En todos los casos hay un predominio del sexo femenino, a pesar de que los datos epidemiológicos en población general muestran una afectación similar en ambos sexos, al menos en los pacientes bipolares tipo I<sup>28</sup>, lo que se podría interpretar como que muchos hombres no están adecuadamente diagnosticados o no acuden a los servicios psiquiátricos para tratamiento. Destaca también el alto porcentaje de pacientes con estudios superiores (40%), pero en otras muestras como la del STEP-BD<sup>20</sup> o la de la Stanley Foundation Bipolar Network<sup>21</sup>, el porcentaje es todavía más elevado (82 y 92% respectivamente).

Dos tercios de nuestros pacientes fueron diagnosticados de trastorno bipolar tipo I (65,2%), aunque el predominio de este trastorno es aún más elevado en otras muestras<sup>20,21,26,29</sup>, sólo en la de Montes et al<sup>26</sup> se obtiene un porcentaje muy similar al nuestro. La inclusión de distintos subtipos clínicos del espectro bipolar como trastorno esquizoafectivo, trastorno no especificado, y ciclotimia, no incluidos en otras muestras, por ejemplo en el estudio EPIDEP, puede explicar que tengamos un menor porcentaje de trastorno bipolar tipo I.

Habría que destacar el tiempo tan elevado que pasa en nuestra muestra, desde que aparecen los primeros síntomas, hasta que se realiza el diagnóstico de trastorno bipolar (9,3 años), que es todavía mayor que el recogido en otros trabajos<sup>26,30</sup>, quizás porque en nuestro caso existe una mayor proporción de pacientes con trastorno bipolar tipo II, subtipo en el que se ha observado mayor retraso diagnóstico. Dicho retraso diagnóstico se ha asociado a una peor respuesta al tratamiento<sup>31</sup> y pone de manifiesto las dificultades que siguen existiendo para realizar un correcto diagnóstico en las fases iniciales de la enfermedad. La utilización de instrumentos de despistaje de fases hipomaniacas en pacientes depresivos, como el HCL-32 o el MDQ, fáciles de aplicar y con parámetros predictivos satisfactorios, podrían ser de gran ayuda clínica<sup>32,33</sup> para poder acortar este lapso de tiempo tan elevado.

Por otra parte, las tasas de comorbilidad de nuestra muestra, que están referidas a la prevalencia a lo largo de la vida, aun siendo elevadas (la tercera parte tiene otro diagnóstico en el eje I y casi un 20% en el eje II), son muy inferiores a las publicadas en las muestras americanas<sup>1</sup>. Los datos recientes de muestras españolas, aunque están referidos a la comorbilidad puntual durante la evaluación transversal, sí son similares a los encontrados por nosotros<sup>34</sup>.

Así, el estudio EPIDEP<sup>29</sup> encuentra un 27,6% de comorbilidad psiquiátrica. Lo mismo ocurre con los datos de consumo de tóxicos, que en nuestra muestra eran del 16%, cifra parecida al 14,7% del estudio EPIDEP o incluso superiores a los de la amplia muestra de Kessing<sup>24</sup>, que estudia a toda la población atendida en Dinamarca y diagnosticada de trastorno bipolar, pero muy inferiores a los datos de muestras americanas<sup>1</sup>.

Habría que destacar una vez más la elevada prevalencia en los pacientes bipolares de patología médica en general, y más en particular los problemas relacionados con el exceso de peso. El IMC medio de 27,4 prácticamente es idéntico al publicado recientemente por García Portilla et al<sup>35</sup>. En nuestra muestra, al igual que en otros estudios<sup>36</sup>, el sobrepeso es mayor en los hombres, a diferencia de lo que ocurre en población general y en otras patologías psiquiátricas en que el sobrepeso suele ser más elevado en mujeres<sup>37</sup>.

La edad media a la que aparecen los primeros síntomas (31 años) y a la que se realiza el diagnóstico definitivo (40,2 años), vuelve a confirmar que en poblaciones europeas<sup>23,24,26</sup> el inicio y el diagnóstico de la enfermedad es más tardío que en poblaciones americanas<sup>38</sup>. El grupo de Post<sup>38</sup> plantea que, sin poder descartar sesgos en relación con el reclutamiento, con la recogida de información (habitualmente retrospectiva) o con la disponibilidad de recursos, estas diferencias se podrían deber a la mayor incidencia en las muestras americanas de antecedentes familiares de trastorno bipolar y, por tanto, a una mayor carga genética pero también a la presencia de más riesgos psicosociales acumulados, como antecedentes de abusos en la infancia o mayor consumo de drogas.

Algunos datos evolutivos como el elevado número de ingresos previos (12,7 de media) y el tiempo de evolución de la enfermedad (18 años), son también muy similares a los recogidos en otros estudios (tabla 5). Sin embargo, en nuestro caso hay que destacar que un tercio de los pacientes no tiene ingresos psiquiátricos previos, bien porque padezcan formas menos graves de la enfermedad o porque sean diagnosticados y tratados antes de sufrir graves complicaciones.

Asimismo, es una muestra con una aceptable adaptación social y buen funcionamiento global. Sin embargo, en la evaluación psicométrica, la mitad de la muestra no está en eutimia, dato similar (48%) al presentado en el estudio STEP-BD<sup>20</sup> y en la muestra de la Comunidad de Madrid (53%)<sup>26</sup>, mientras que el grupo de Paykel obtiene un mayor porcentaje de pacientes eutímicos (65%)<sup>23</sup>.

Comparando pacientes con trastorno bipolar I y II, nuestros resultados confirman los obtenidos a partir de datos agrupados recientemente publicados<sup>39</sup>, en el sentido de que los pacientes bipolares I son más jóvenes cuando entran en el estudio, inician antes la enfermedad y tardan menos en ser diagnosticados y tratados. Asimismo, los pacientes con un trastorno bipolar tipo I sufrieron más ingresos y más síntomas psicóticos previos, probablemente en relación con el mayor número de fases maníacas previas.

Por otra parte, lo más frecuente es que la primera fase de la enfermedad en todos los subtipos del trastorno bipolar, sea de depresión y especialmente en el trastorno bipolar tipo II, como ya señalan otros autores<sup>40</sup>.

Entre las escasas diferencias observadas por sexos está que las mujeres tienen trabajos menos cualificados, un hecho con un claro condicionamiento cultural, los hombres

**Tabla 5** Comparación de los datos clínicos con otras cohortes de pacientes bipolares

	De Dios, Ezquiaga, G <sup>a</sup> Lopez et al N= 296	Montes et al N= 115	EPIDEP N= 368	STEP-BD N= 1000	SFBN N= 261
Bipolar I	65,2%	66,1%	71,3%	71%	81%
Bipolar II	23,3%	28,7%	28,7%	23,9%	16%
Años de evolución	18 (11,5)	21,1 (12,4)		23,6	20,2
Retraso diagnóstico (años)	9,3 (9,2)	7,6 (8,8)	5,8 (7,6)		
Polaridad primer episodio	Manía 23% Depresión 65%	Manía 28,1% Hipomanía 2,6% Depresión 66,7% Mixta 2,6%	Manía 25,5% Depresión 62% Mixta 2,7%	Manía o hipomanía 26,1% Depresión 52% Mixta 21%	Manía o hipomanía 19% Depresión 52% Mixta 28%
Nº total episodios	12,7 (10,8)	16,7 (23,6)	7,25		
Nº ingresos	3,99	3,1 (4,3)			
Ciclación rápida actual	2,7%	12,2%	9%	20%	18%
Hª intentos de suicidio	24,1%	0,7 (1,7)		35,7%	30%
Antecedentes Familiares afectivos	48,1%	54%			
Valores presentados en forma de Media (IC95%) o n (%).					
EPIDEP (Epidemiología del Trastorno Bipolar en población Española) Vieta et al., Póster presentado en el XIII Congreso Nacional de Psiquiatría, Madrid 2009.					
STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder, Kogan et al., 2004).					
SFBN (Stanley Foundation Bipolar Network, Suppes et al., 2001).					

empiezan la enfermedad con más frecuencia con una fase maníaca y las mujeres sufren más episodios depresivos a lo largo de la evolución, a pesar de lo cual no hemos encontrado diferencias en los antecedentes de intentos de suicidio. En la misma línea que otras publicaciones, observamos mayor prevalencia de hipotiroidismo entre las mujeres y mayor consumo de tóxicos entre los hombres.

Una limitación del trabajo es la recogida retrospectiva de los datos evolutivos, lo que supone un sesgo prácticamente inevitable en muestras clínicas, que hemos pretendido minimizar obteniendo la información clínica también a través de familiares y personas cercanas al paciente.

En resumen, presentamos los datos basales de una muestra amplia de pacientes con trastorno bipolar que inició en 2004 un seguimiento prospectivo. Los pacientes fueron reclutados desde dispositivos asistenciales especializados habituales en el abordaje del trastorno bipolar en nuestro medio. Se señalan las diferencias clínicas y evolutivas en relación con otras muestras de la literatura. Se subraya el retraso tan elevado que existe para realizar el diagnóstico de trastorno bipolar desde el inicio de la enfermedad, en especial en el grupo de pacientes con trastorno bipolar tipo II, así como la frecuencia alta de síntomas afectivos subsindrómicos, especialmente depresivos, en pacientes que no están en episodio. Se muestran las diferencias clínicas y evolutivas por subtipos clínicos y por sexos.

## Conflicto de intereses

Para realizar el análisis estadístico se utilizó una beca de AstraZeneca Pharmaceuticals.

El Dr. Aurelio García ha recibido fondos y ha impartido conferencias para AstraZeneca, Lilly y Böehringer-Ingelheim.

La Dra. Elena Ezquiaga ha recibido fondos y ha impartido conferencias para AstraZeneca, Lundbeck, Sanofi Aventis, y Böehringer-Ingelheim.

La Dra. Consuelo De Dios ha recibido fondos, ha sido consultora y ha impartido conferencias para AstraZeneca, Bristol-Myers-Otsuka, Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Wyeth y Böehringer-Ingelheim.

El Dr. Agud ha impartido conferencias para los siguientes laboratorios: Bristol-Myers-Otsuka, Eli Lilly and GSK.

La Dra. Begoña Soler no declara ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543–52.
- McIntyre RS, Konarski JZ. Bipolar disorder: a national health concern. *CNS Spectr*. 2004;9(11 Suppl 12):6–15.
- Murray C, Lopez A. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:530–7.

5. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, 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: 261–269.
6. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Trevor Young L. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disord*. 2004;6:62–6.
7. De Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, Soler B, Vieta E. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: A prospective, 18-month follow-up study. *J Affect Disord*. 2009 (doi:10.1016/j.jad.2009.12.006).
8. De Dios C. Evaluación de la presencia de síntomas afectivos en una cohorte de pacientes con Trastorno Bipolar: un estudio de seguimiento prospectivo hasta 18 meses, Tesis Doctoral. Departamento de Psiquiatría. Madrid: Universidad Autónoma; 2009.
9. Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck Jr PE, Nolen WA, Frye MA, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67: 1551–60.
10. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 20):22–33 [quiz 34–57].
11. Vieta Pascual E, Torrent Font C, Martinez-Aran A, Colom Victoriano F, Reinares Gabnepén M, Benabarre Hernandez A, et al. A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30:301–4.
12. Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T, et al. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1721–8.
13. Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, Lin D, Forrester TD, Sachs GS, et al. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br J Psychiatry*. 2006;189: 515–9.
14. Gopal S, Steffens DC, Kramer ML, Olsen MK. Symptomatic remission in patients with bipolar mania: results from a double-blind, placebo-controlled trial of risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1016–20.
15. Berk M, Ng F, Wang WV, Calabrese JR, Mitchell PB, Malhi GS, et al. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;106: 153–8.
16. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93:13–7.
17. PAHO, Epidat 3.1: Epidemiological analysis from tabulated data. 2006, Washington, DC. 20037: Pan American Health Organization Regional Office of the World Health Organization.
18. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7(Suppl 1):S57–70 [discussion S71–3].
19. Bobes J, Gonzalez MP, Bascaran MT, Corominas A, Adan A, Sanchez J, et al. Validation of the Spanish version of the social adaptation scale in depressive patients. *Actas Esp Psiquiatr*. 1999;27:71–80.
20. Kogan JN, Otto MW, Bauer MS, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Zhang HW, et al. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Disord*. 2004;6:460–9.
21. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67: 45–59.
22. Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, Trivedi MH, et al. Texas Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): rationale and study design. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:357–69.
23. Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J. Subsyndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189: 118–123.
24. Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord*. 2006;8:56–64.
25. Montoya A, Perez Sanchez Toledo J, Gilaberte I, Gonzalez-Pinto A, Haro JM, Vieta E, et al. Patterns of drug treatment for manic episode in the clinical practice. Outcomes of the Spanish sample in the EMBLEM Study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35:315–22.
26. Montes JM, Saiz J, De Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, Argudo I, et al. Profile of bipolar disorder outpatients: a cross-sectional study in the Madrid Community. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:277–84.
27. Vieta E, Angst J, Reed C, Bertsch J, Haro JM. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *J Affect Disord*. 2009;118: 118–23.
28. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:393–6 [quiz 397].
29. Vieta E, Montes JM, Gonzalez Pinto A, Majadas S, Diez T, Leon I. Estudio EPIDEP: Epidemiología del trastorno bipolar en población española, in póster. 2009: XIII Congreso Nacional de Psiquiatría, Madrid 2009.
30. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Floris G. Latency and episodes before treatment: response to lithium maintenance in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*. 1999; 1:91–7.
31. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:985–91.
32. De Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, Montes JM, Avedillo C, Soler B. Usefulness of the Spanish version of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder in routine clinical practice in outpatients with major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008;4:14.
33. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck Jr PE, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*. 2000;157: 1873–5.
34. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord*. 2001;3:253–8.
35. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;106: 197–201.
36. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck Jr. PE, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63: 207–13.
37. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. A comparison of schizophrenia outpatients treated with

- antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res.* 2008; 104:1–12.
38. Post RM, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, et al. Incidence of childhood-onset bipolar illness in the USA and Europe. *Br J Psychiatry.* 2008;192:150–1.
39. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, et al. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord.* 2009.
40. Vieta E, Berk M, Wang W, Colom F, Tohen M, Baldessarini RJ. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord.* 2009;119:22–7.