

# LA IMPORTANCIA DE INVESTIGAR LA EDAD DE INICIO DEL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN ESPECIFICADOR DIAGNÓSTICO PARA PENSAR LA ENFERMEDAD

## THE IMPORTANCE OF INVESTIGATING THE AGE OF ONSET OF BIPOLAR DISORDER AS A DIAGNOSTIC SPECIFIER

Mesch, S.; Zito Fontan, L.; Fernández Croce, M.; Romero, F.; Lee, F.; Cevasco, J. <sup>1</sup>

### RESUMEN

El trastorno bipolar involucra fluctuaciones en el estado de ánimo, ritmos biológicos y capacidades cognitivas. La variación en el estado anímico puede oscilar entre una gran activación emocional, y la depresión. Si bien investigación previa destaca diferencias en la presentación del trastorno según la edad de inicio, no se ha tendido a examinar su rol en el pronóstico, comorbilidad, tratamiento y déficits en las capacidades cognitivas. Considerando esta brecha, esta revisión narrativa se propone presentar estudios acerca de las características idiosincráticas del subgrupo de inicio temprano y tardío, variaciones en el curso del mismo, y su relación con el tipo de TB. A partir de este recorrido, se sugerirán recomendaciones para tener en cuenta el rol de este especificador en la práctica clínica, y se destacará la importancia de la realización de nuevos estudios acerca de este tema.

### Palabras clave:

Trastorno bipolar, Edad de inicio, Subtipos, Pronóstico, Afectaciones neuropsicológicas.

### ABSTRACT

Bipolar disorder involves fluctuations in mood states, biological rhythms and cognitive abilities. Mood states can oscillate between intense emotional activation and depression. Even though prior research has highlighted that there are differences in the characteristics of this disorder according to the age of onset, it has not tended to examine its role in the prognosis, comorbidity, treatment and cognitive deficits of patients. Considering this gap, this narrative review aims to present studies that examine specific characteristics of patients according to the age of onset of the disorder, variations in the course of the disorder, and its relation to the type of disorder. The presentation of these studies will allow us to make recommendations for clinical practice, and to highlight the importance of conducting new studies on this issue.

### Keywords:

Bipolar disorder, Age of onset, Subtypes, Prognosis, Neuropsychological deficits.

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Psicología, Instituto de Investigaciones. CONICET. Argentina.  
Email: jazmincevasco@psi.uba.ar

### **La Importancia de Examinar la Edad de Inicio del Trastorno Bipolar como un Especificador Diagnóstico para Pensar la Enfermedad**

Los trastornos bipolares (TB) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas, las cuales se caracterizan por una inestabilidad patológica del estado de ánimo, y tienen como expresión más evidente los episodios de manía y depresión (Grover et al., 2021; McIntyre et al., 2020; Samamé & Strejilevich, 2019). En particular, la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) creó una categoría para 'Trastornos Bipolares y Relacionados', en la que se incluyen el trastorno bipolar tipo I y tipo II, el Trastorno ciclotímico, y categorías residuales atípicas (las cuales no encajan en ninguno de los subtipos mencionados). Los principales subtipos diagnosticados en la práctica clínica del trastorno bipolar son el *tipo I* y *tipo II*. El primero se caracteriza por la alternancia de episodios maníacos y depresivos. El segundo involucra episodios depresivos e hipomaníacos (Chen et al., 2021; McIntyre et al., 2022; Organización Mundial de la Salud, 2016, 2019). Cabe destacar que es habitual encontrar casos de pacientes que han sido diagnosticados erróneamente con Trastorno Depresivo Mayor, ya que su presentación clínica no difiere significativamente de la depresión presentada en el TB (Clark et al., 2022; Hirschfeld, 2014; Vöhringer & Perlis, 2016).

Las personas con TB presentan una desregulación de su estado emocional, lo que impacta sobre su calidad de vida general. Entre las estrategias desadaptativas más frecuentes, se encuentran el foco en lo negativo, la rumiación y la realización de conductas peligrosas (De Prisco et al., 2020). A su vez, este tipo de trastornos cuentan con una afección de los ritmos biológicos y de las capacidades cognitivas. Esto causa distorsiones del pensamiento, la emoción, y el comportamiento. Por su parte, durante períodos de eutimia, se han encontrado repercusiones importantes en la atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y memoria verbal (Cullen et al., 2016; McIntyre et al., 2022). Estas alteraciones cognitivas se han asociado con un peor funcionamiento psicosocial, y si bien se mantendrían estables, los déficits no progresarían a lo largo del tiempo (Martino et al., 2017; Samamé et al., 2014). En otras palabras, los trastornos bipolares afectan de manera significativa la vida cotidiana del paciente, incluso cuando se tratan adecuadamente, y se consigue una recuperación sintomática (Samamé & Strejilevich, 2019; Szmulewicz et al., 2015).

Los estudios realizados han tendido a enfocarse en el diagnóstico de trastorno bipolar, pero no a distinguir entre subtipos o a considerar la edad de inicio. Sin embargo, una serie de investigaciones han sugerido que tendrían un rol en el curso de la enfermedad (Szmulewicz et al., 2017). Considerando estos antecedentes, el objetivo de esta revisión narrativa es presentar estudios que examinaron las diferencias en la presentación clínica entre el trastorno bipolar de inicio temprano y de inicio tardío, a fin de conceptualizar su efecto en la prevalencia del trastorno, las afectaciones neuropsicológicas asociadas, la efectividad del tratamiento farmacológico, y el pronóstico del mismo.

Como se describirá a continuación, las diferencias entre ambos especificadores podrían relacionarse con diferentes factores (tales como una historia familiar de trastornos del ánimo en el trastorno de inicio temprano, y cambios vasculares y comorbilidad con trastornos neurodegenerativos en el de inicio tardío, así como podría haber un interjuego entre la edad de inicio y el desarrollo psicológico). Sin embargo, más allá de estos factores, cabe destacar la importancia de distinguir tanto el subtipo de TB, así como la edad de inicio, considerando que los estudios realizados sugieren que puede contribuir a caracterizar y distinguir el impacto cognitivo en cada caso, y a proponer recomendaciones terapéuticas específicas.

### **Diagnóstico diferencial**

Los trastornos bipolares no son fáciles de reconocer, dado que muchos síntomas se superponen con otros trastornos. Es decir, la comorbilidad es común (tanto psiquiátrica como somática) (McIntyre et al., 2020), los pacientes a menudo no conocen su enfermedad (Camelo et al., 2019; Ibrahim et al., 2020), y se encuentran inmersos en entornos sociales estigmatizantes (Carreño Gutiérrez, 2021; Hirschfeld, 2014; Perich et al., 2022). Por su parte, la identificación de episodios hipomaníacos no es una tarea fácil, dado que los pacientes no suelen presentar un deterioro funcional. Sin embargo, la hipomanía se acompaña de un alto riesgo de comportamiento suicida y deterioro social, y tiende a seguirse de episodios maníacos (Chen et al., 2021; McIntyre et al., 2020).

### **Trastorno Bipolar Subtipos I & II**

Para diagnosticar el trastorno bipolar tipo I (TB-I), se requiere la presencia de al menos un episodio maníaco durante la vida de la persona (Samamé & Strejilevich, 2019). Estos episodios suelen estar caracterizados por períodos de hiperactividad, aumento de la autoestima, reducción de la necesidad de dormir, estado de ánimo elevado, presencia de pensamientos de grandiosidad, comportamiento expansivo y síntomas psicóticos (Vieta et al., 2018).

Por su parte, el criterio diagnóstico para el trastorno bipolar tipo II (TB-II) incluye la presencia de al menos un episodio hipomaníaco, seguido por uno o varios episodios depresivos mayores (Samamé & Strejilevich, 2019). La hipomanía es una forma de manía más leve y breve, lo cual la vuelve relativamente difícil de distinguir clínicamente. Este desafío se presenta, especialmente, porque muchos pacientes con TB-II no perciben a la hipomanía como un problema, y no acuden a una consulta clínica (Tondo et al., 2022). El curso sintomático longitudinal de TB-II es crónico, y está dominado por síntomas depresivos más que hipomaníacos o cíclicos/ mixtos (Tondo et al., 2022).

### **Edad de Inicio**

Más allá de la distinción entre TB tipo I y II, la edad de inicio de los síntomas del trastorno bipolar puede ser considerada como un criterio útil para pensar diferencias en la patogénesis, características neuropsicológicas, heterogeneidad genética subyacente, y necesidades de tratamiento (Arnold et al., 2021; Wang et al., 2023). Puede ser concep-

tualizada como el primer episodio afectivo que cumple con los criterios de diagnóstico. En la actualidad, se considera que existe una distribución bimodal de la edad de inicio del TB: *inicio temprano* e *inicio tardío*. La edad promedio de inicio se encuentra entre los 17 y 21 años (Bolton et al., 2020; Kroon et al., 2013; Leboyer et al., 2005; Lin et al., 2006; Stamm et al., 2020).

El TB de inicio temprano se caracteriza por ser la forma más clásica de presentación clínica, y se relaciona fuertemente con una historia familiar de trastornos del ánimo (Post et al., 2018). Los pacientes han tenido un primer episodio maníaco o hipomaníaco en la adolescencia o adultez temprana, y presentan más síntomas psicóticos, episodios maníacos, comorbilidad con trastornos de conducta, abuso de alcohol, adicción a las drogas y trastornos alimentarios que aquellos con trastorno de inicio tardío (Kalman et al., 2021).

La aparición temprana de la enfermedad se asocia, a su vez, con un retraso del tratamiento, mayor gravedad de la depresión, y niveles más altos de ansiedad comórbida. Por el contrario, el TB de inicio tardío es menos prevalente y ha sido asociado a cambios vasculares y comorbilidad con trastornos neurodegenerativos (Beunders et al., 2023; Bolton et al., 2020; Yatham et al., 2018). A pesar de esto, existen investigaciones que indican que no existirían diferencias clínicas o adaptativas entre el TB de inicio tardío y el TB de inicio temprano (Lavin et al., 2022).

En relación con el TB de inicio tardío, debe tenerse en cuenta que, debido a su complejidad diagnóstica, frecuentemente los pacientes no reciben un diagnóstico temprano. Considerando esto, se puede plantear la pregunta: *¿es realmente un paciente con TB de inicio tardío o ha habido un retraso en el diagnóstico?*

### Prevalencia

La prevalencia del TB en adultos en la actualidad se estima alrededor del 2,8% (NIMH, 2023). Los estudios realizados sugieren que, siguiendo los criterios del DSM-5, los episodios hipomaníacos/maníacos detectados se reducen en un 48% en comparación con el criterio A del DSM-IV (Machado Vieira et al., 2017), así como la detección de episodios hipomaníacos/maníacos con estado de ánimo irritable, ya que se asocia en menor medida con un aumento de la actividad en contraste con el estado de ánimo elevado (Fredskild et al., 2020). En relación con la prevalencia a lo largo de la vida, la investigación actual sugiere que la sensibilidad para la detección del TB no varía significativamente entre las distintas versiones de los manuales diagnósticos, tanto para el DSM como para el CIE (Angst et al., 2020; Gordon Smith et al., 2017).

Considerando la edad de inicio, el primer episodio de trastorno bipolar generalmente ocurre antes de los 30 años. En un estudio de más de 1000 pacientes, más del 60% experimentaron un inicio antes de los 18 años (es decir, un inicio temprano). Específicamente, la media de la edad del primer episodio de TB es 14.9 (14.6 para depresión y 15.6 para hipomanía), y aproximadamente un 15% de los individuos refieren haber experimentado su primer episodio antes de los 13 años (Barton et al., 2023; Cichoń et al., 2020; Perlis et al., 2004). Por su parte, el TB de inicio temprano

suele cursar con síntomas más graves, tasas más bajas de recuperación, y más altas de búsqueda de tratamiento en comparación con el de inicio tardío (Joslyn et al., 2016; Sala et al., 2013). A su vez, se han observado niveles más altos de irritabilidad, labilidad anímica, y comorbilidad con trastornos psiquiátricos, del desarrollo y del aprendizaje, tales como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (Cichoń, 2020).

### Pronóstico

Los pacientes con Trastorno Bipolar pueden lograr una remisión, y tener períodos libres de síntomas. Sin embargo, en muchos casos, los síntomas residuales y subumbrales persisten de forma generalizada, lo que dificulta la recuperación funcional, especialmente después del segundo, tercer y posteriores episodios (Vieta et al., 2018).

Los estudios realizados sugieren que el pronóstico de la enfermedad también se ve afectado por la edad de inicio (es decir, el momento en el que tiene lugar la primera descompensación). Siguiendo esta línea, se pueden establecer dos franjas etarias: *TB de inicio temprano* (la sintomatología comienza antes de los 18 años), y *TB de inicio tardío* (la sintomatología comienza al final de la década de los 40 y comienzo de los 50 años, Joslyn et al., 2016). Sin embargo, aún no hay un consenso acerca de una edad específica que sirva como criterio de demarcación entre un trastorno bipolar de inicio temprano o tardío (Samamé & Strejilevich, 2019).

En cuanto al Trastorno Bipolar de inicio temprano, los estudios realizados lo han relacionado con una mala evolución clínica (García Jiménez et al., 2021). Esto se debería a que los pacientes tienden a experimentar mayor retraso hasta ser diagnosticados (Scott et al., 2022). En consecuencia, la probabilidad de hospitalizaciones es mayor, se presentan síntomas depresivos en mayor medida, y el impacto en la funcionalidad se asocia a tasas más elevadas de desempleo (Joslyn et al., 2016; Post et al., 2020). A su vez, los síntomas psicóticos (van Bergen et al., 2019; Yildiz et al., 2003), la ciclación rápida (Azorín et al., 2013), el suicidio (Tondo et al., 2021), y la comorbilidad con otras psicopatologías son más frecuentes.

El TB de inicio temprano también se ha asociado con una peor respuesta al litio, mayores tasas de disfunción neuropsicológica, más episodios mixtos e historial de abuso de sustancias (Martínez Hernández et al., 2019). Kalman et al. (2021) observaron que se asocia a mayor gravedad, lo que contribuye a destacar la relevancia clínica de estos fenotipos.

Por el contrario, el grupo de inicio tardío presenta menor sintomatología psicótica, menos antecedentes familiares y menos intentos de suicidio. En consecuencia, puede proponerse que el pronóstico es más favorable (González Pinto et al., 2009; Joslyn et al., 2016; Tondo et al., 2021).

### Afectaciones Neurocognitivas Asociadas

Numerosos estudios han indicado que los individuos con TB presentan déficits en varios dominios cognitivos. Uno de ellos es la memoria (en especial la episódica), tanto en la codificación como en la recuperación de información. Esto

puede afectar su capacidad para recordar eventos, y aprender nueva información Jones et al., 2023; Keramatian et al., 2021; McIntyre et al., 2020). A su vez, suelen experimentar dificultades en la atención selectiva y las funciones ejecutivas (tales como planificación, razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva, Keramatian et al., 2021). Por su parte, se han observado déficits en la velocidad de procesamiento, lo que puede resultar en retrasos en el procesamiento de la información y la toma de decisiones (Jones et al., 2023; McIntyre et al., 2020). Estos déficits se han observado tanto durante la fase aguda de la enfermedad, así como durante la remisión (Keramatian et al., 2021). Durante la fase de eutimia, se han observado déficits en las funciones ejecutivas, la memoria declarativa (Robinson et al., 2006), la atención y la memoria episódica (Jones et al., 2023; Sparding et al., 2017). El deterioro cognitivo de los pacientes con TB tanto en fase de eutimia, como durante episodios agudos, es similar al que presentan los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (Vöhringer & Perlis, 2016).

Utilizando datos de estudios de revisiones sobre déficits cognitivos y TB, (según 11 medidas incluidas en el California o Rey Verbal Learning Task, Trail Making Test, Digit Span y Wisconsin Card Sorting Task), Bourne y colaboradores (2013) realizaron un meta análisis independiente de datos de pacientes individuales. Encontraron déficits para las 11 medidas de prueba en el grupo bipolar, controlando por edad, coeficiente intelectual y sexo ( $ps \leq 0,001$ ,  $E.S. = 0,26-0,63$ ). Con respecto a las habilidades relacionadas con la cognición social, estudios de metaanálisis encontraron un tamaño del efecto bajo, pero significativo, en tareas que requieren reconocimiento de caras con emociones e inteligencia emocional (Samamé, 2011; Szmulewicz et al., 2015), y una deficiencia moderada a severa en tareas de mentalización y teoría de la mente en estos pacientes (Samamé, 2014).

Por otro lado, Post y colaboradores (2012) realizaron una revisión, a partir de la cual sugirieron que el deterioro cognitivo aumenta en función del número de episodios previos en TB. Si bien algunas investigaciones han intentado establecer una asociación negativa entre el número de episodios, especialmente maníacos, y el funcionamiento neurocognitivo (Cardoso et al., 2015; Hellvin et al., 2012; López-Jaramillo et al., 2010), se ha tratado principalmente de estudios de tipo transversal. En relación con esto, estudios de metaanálisis que evalúan estudios de tipo longitudinal, ponen en tela de juicio la hipótesis sobre la progresión de los déficits cognitivos en el TB (Samamé et al., 2014; Szmulewicz et al., 2020). Por su parte, los déficits emotivos y cognitivos en el TB de inicio temprano podrían explicarse por una actividad espontánea irregular, según pudo observarse en imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo. Si bien son prometedores, estos hallazgos cuentan con limitaciones relacionadas al tamaño de la muestra, el uso de medicamentos y presencia de comorbilidades (Cattarinussi et al., 2022). A pesar de esto, existen trabajos que establecen diferencias significativas en ciertos dominios cognitivos (tales como atención selectiva, memoria verbal, fluidez verbal, flexibilidad mental), entre los grupos de inicio temprano del trastorno

y los de inicio tardío (Martino et al., 2018; Szmulewicz et al., 2019).

Por su parte, Martino y colaboradores (2012) compararon el rendimiento neurocognitivo y los síntomas extrapiramidales en pacientes adultos con TB. Los resultados indicaron que los pacientes con TB de con inicio temprano exhibieron un rendimiento significativamente más bajo en tareas de memoria verbal y funciones ejecutivas que los controles sanos. A su vez, el subgrupo de inicio tardío exhibió alteraciones cognitivas, y síntomas extrapiramidales más extensos y graves que los de inicio temprano y los controles sanos. Sin embargo, cabe destacar que Szmulewicz y colaboradores (2020) realizaron una revisión sistemática sobre trabajos de corte longitudinal que analizaron el desempeño cognitivo en pacientes con TB de inicio temprano y tardío, y no encontraron evidencia que respaldara la hipótesis de deterioro cognitivo progresivo en la mayoría de los pacientes con TB. Estos resultados también fueron validados por un metaanálisis de estudios de tipo longitudinal, entre pacientes TB y controles sanos (Samamé et al., 2021).

## Psicofarmacología

### Tratamiento estándar

El objetivo del tratamiento del TB es reducir la frecuencia, gravedad y consecuencias psicosociales de los episodios (American Psychiatric Association, 2013; Organización Mundial de la Salud, 2016, 2019). La elección del tratamiento farmacológico puede ser difícil, dado que los medicamentos tienen efectos adversos significativos, las interacciones farmacológicas son comunes, y ningún medicamento es universalmente efectivo. En consecuencia, debe basarse en lo que ya ha sido eficaz para el paciente. Si no hay experiencia previa, en el historial médico del paciente (frente a los efectos adversos del estabilizador del estado de ánimo específico), y la gravedad de los síntomas. Entre los medicamentos más utilizados, se encuentran los estabilizadores del estado de ánimo (tales como litio, valproato y carbamazepina). En ocasiones, también se combinan con neurolépticos (clorpromazina) y benzodiazepinas (Köhler-Forsberg et al., 2022).

Si bien es importante que el paciente con TB reciba medicación adecuada y seguimiento por parte de un psiquiatra, se ha observado que realizar, a su vez, un tratamiento psicológico mejora significativamente los resultados (McIntyre et al., 2020; Miklowitz, 2021; Rothbaum & Astin, 2000). Es decir, da lugar a mayor cumplimiento de la toma de la medicación, a una reducción en el número y duración de las hospitalizaciones, y a mejoras en el funcionamiento familiar y social, y la productividad laboral.

### Tratamientos indicados para trastorno bipolar de inicio temprano

Actualmente, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) aprueba seis medicamentos para el tratamiento del trastorno bipolar en adolescentes: aripiprazol, asenapina, olanzapina, risperidona, quetiapina y litio. Un ensayo aleatorizado y controlado respalda el uso

clínico del litio en el tratamiento agudo del trastorno bipolar en niños de 7 a 17 años, mientras que los antipsicóticos atípicos no están aprobados para el tratamiento de niños y niñas por debajo de los 10 años (olanzapina por debajo de los 13 años, Conno et al., 2017; Cichoń et al., 2020).

A través de la realización de un estudio de metaanálisis, Yatham et al. (2018), sugirieron que el tratamiento de primera línea para el trastorno bipolar de edad temprana para manía sería el litio, risperidona, aripiprazol, y quetiapina. La risperidona sería preferentemente elegida antes que el litio para jóvenes no obesos y con TDAH. A causa de problemas de tolerancia y seguridad, los tratamientos de segunda línea constan de olanzapina y ziprasidona. También se recomienda como segunda línea, un tratamiento adjunto con quetiapina. No se recomienda la oxcarbazepina, por haber sido inferior al placebo en un extenso ensayo aleatorio controlado. Por otro lado, para la depresión bipolar en el inicio temprano, se recomienda la lurasidona, ya que fue superior al placebo en mejorar los síntomas depresivos en niños y adolescentes con depresión bipolar severa. Como tratamiento de segunda línea, se recomienda el litio y la lamotrigina. Sin embargo, no se recomienda la carbamazepina, ya que en un estudio aleatorizado controlado se encontró que no fue superior al placebo, aunque fue efectiva en el grupo más joven de pacientes, pero no en los adolescentes mayores.

#### **Tratamientos indicados para trastorno bipolar de inicio tardío**

Cuando se trata de pacientes mayores, es importante considerar los cambios relacionados con el envejecimiento en la farmacocinética y la farmacodinámica, así como condiciones médicas concurrentes y sus tratamientos (ya que pueden aumentar el riesgo de eventos adversos e interacciones farmacológicas). A diferencia de las guías para pacientes más jóvenes, es posible que se requiera neuroimagen (Yatham et al., 2018). Por lo tanto, el divalproato y el litio podrían considerarse como fármacos de primera elección para tratar la manía en estos pacientes, en tanto que la carbamazepina puede presentar más interacciones farmacológicas. La quetiapina puede considerarse un tratamiento de segunda línea, seguido por la asenapina, el aripiprazol, la risperidona y la carbamazepina como tratamiento de tercera línea. El uso de antipsicóticos típicos en ancianos puede plantear problemas, debido al riesgo de problemas cardiovasculares y trastornos del movimiento. En relación con esto, se ha observado un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con psicosis relacionada con la demencia que reciben antipsicóticos atípicos. No obstante, informes preliminares sugieren que podrían desempeñar un papel en adultos mayores con trastorno bipolar, aunque los posibles beneficios deben ser sopesados frente a los riesgos asociados. Si la monoterapia no tiene éxito, puede ser útil añadir un antipsicótico atípico, un anticonvulsivo o litio al régimen de tratamiento.

En cuanto al tratamiento de la depresión bipolar, es razonable considerar la monoterapia con un estabilizador del estado de ánimo, especialmente lamotrigina y lurasidona (Arnold et al., 2021; Strawbridge et al., 2022). También

se ha visto efectividad en la combinación de olanzapina y fluoxetina, así como el uso de quetiapina. Los estabilizadores del estado de ánimo, en lugar de antipsicóticos de segunda generación, son el tratamiento de elección para el mantenimiento. Es también importante tener en cuenta que en pacientes bipolares, el uso de antidepresivos conlleva el riesgo de inducir manía. En consecuencia, se recomienda utilizar antidepresivos en combinación con estabilizadores del estado de ánimo o antipsicóticos para prevenir esta conversión. En este sentido, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y el bupropión parecen mejor tolerados (Strawbridge et al., 2022). Si la medicación falla, se recomienda la terapia electroconvulsiva para la manía, los estados mixtos y la depresión, y como tratamiento de continuación y mantenimiento (Arnold et al., 2021).

#### **Psicoeducación**

La psicoeducación es una intervención psicoterapéutica basada en el modelo médico biopsicosocial (Gumus et al., 2015). Proporciona un acercamiento teórico y práctico hacia la comprensión del trastorno, y el afrontamiento de sus consecuencias. Entre los temas sobre los que se le brinda información, se encuentran la recurrencia, medicación y efectos adversos, adherencia al tratamiento, manejo de síntomas, manejo de estrés y riesgo suicida. El principal objetivo es que se conviertan en colaboradores activos en el manejo de su enfermedad (Penna & Venturini et al., 2018). Es decir, que adquieran herramientas (capacidad para identificar el inicio de síntomas, mantenimiento de un estilo de vida saludable, adherencia al tratamiento, manejo de crisis y cambios en la actitud respecto de su condición). La efectividad de la psicoeducación, en tanto práctica profiláctica, se puede observar sobre todo cuando los pacientes se encuentran eutímicos. Por el contrario, puede no resultar útil e incluso presentar efectos secundarios, cuando están experimentando una fase aguda.

En relación con esto, los pacientes deprimidos suelen tender a retener únicamente aspectos negativos de la información, y las dificultades cognitivas en estos periodos pueden interferir con el aprendizaje de materiales de psicoeducación. A su vez, los pacientes maníacos suelen presentar distractibilidad y trastornos de la conducta, los cuales pueden interferir en la percepción y aplicación de la información presentada. Por lo tanto, la psicoeducación debe realizarse cuando el paciente se encuentra en estado eutímico (Lemos Rabelo et al., 2021). En relación con esto, Rabelo et al. (2021) examinaron 47 investigaciones sobre intervenciones psicoeducativas en pacientes con TB y sus familias, y observaron que la psicoeducación, dirigida tanto al paciente como a su entorno y cuidadores primarios, conducía a una reducción en la frecuencia de episodios del estado de ánimo, la duración de la estancia hospitalaria y la adherencia a la terapia farmacológica. Estos resultados coinciden con los de otras investigaciones (Joas et al., 2019).

Como indican los estudios mencionados, resulta importante trabajar con la familia del paciente, ya que a menudo los cuidadores presentan "carga del cuidador". Es decir, consecuencias psicológicas (principalmente emocionales), físicas, sociales y económicas que se generan en un

familiar o amigo que se dedica a la atención y el cuidado de un paciente con un trastorno (Gutierrez Rojas et al., 2013; Vinacour et al., 2018). Este fenómeno puede precipitar conductas desadaptativas en los cuidadores, quienes pueden reaccionar en función de sus estados emocionales, y no de las necesidades del paciente (Dos Santos et al., 2017; Madigan et al., 2012). Por ejemplo, la expresividad emocional puede traducirse en críticas, estigmatización y comentarios hostiles, y representar un factor de riesgo. Considerando esto, la psicoeducación a familiares se orienta a reducir la expresividad emocional, y enseñar habilidades relacionadas a la comunicación asertiva y manejo del estrés, en pos de que el ambiente del paciente sea percibido como contenedor y seguro (Bonnín et al., 2019). Por último, diversas investigaciones señalan que la Psicoeducación en modalidad grupal tiene mejores efectos que en la individual (Bond et al., 2015). Esto se daría, a partir de que el trabajo en grupo promueve conciencia de enfermedad, permite la colaboración entre pares y el aprendizaje de estrategias de afrontamiento, así como el modelado (Penna & Venturini et al., 2019). A pesar de la realización de estas investigaciones, cabe destacar que no se ha tendido a delimitar programas de tratamiento psicoeducativo de acuerdo con la edad de inicio del TB.

### Recomendaciones y Futuras Direcciones

Considerando las investigaciones presentadas, puede proponerse que resulta importante que futuros estudios continúen examinando el rol de las diferencias en la presentación clínica del TB según la edad de inicio, así como posibles diferencias genéticas subyacentes a cada subgrupo. Es decir, sería interesante profundizar nuestra comprensión acerca de las diferencias entre los perfiles psicopatológicos y neurocognitivos y su evolución, teniendo en cuenta la edad de inicio como criterio diferencial. Por ejemplo, sería importante examinar si hay diferencias en la respuesta clínica al tratamiento farmacológico o historia familiar de enfermedad bipolar, en relación con este especificador. Con este fin, sería interesante que futuros estudios realizaran nuevas revisiones sobre estos temas, en este caso sistemáticas o estudios de metaanálisis (los cuales permitirían estimar el tamaño del efecto). Entre las limitaciones destacadas por los trabajos revisados, se pueden mencionar dificultades para comparar entre cohortes de Trastorno Bipolar de inicio temprano y tardío, a partir de diferencias en la definición de la edad de inicio del trastorno, en la realización del diagnóstico, así como diferencias socioculturales entre los pacientes. Otra limitación se relaciona con que los fenotipos de inicio de la enfermedad se evalúan de manera retrospectiva, por lo que pueden haberse producido errores de medición en los casos analizados. Por ejemplo, es posible que un episodio de hipomanía no se declarara, sesgando la identificación de cierta comorbilidad. Considerando estas limitaciones, sería importante que estudios futuros recopilaran datos más homogéneos desde el punto de vista clínico, y más armonizados desde el punto de vista fenotípico. Entre ellos, sería recomendable

el desarrollo de tratamientos terapéuticos basados en las diferencias fenotípicas de cada subgrupo de edad de inicio. A su vez, sería interesante la estandarización de programas de psicoeducación, los cuales consideraran las diferencias descritas en la presentación clínica, dado que podrían tener un impacto positivo en el tratamiento, desarrollo y evolución del TB.

### Conclusiones

El objetivo de este trabajo fue revisar estudios acerca del Trastorno Bipolar, examinando el rol de la edad de inicio en relación con el pronóstico, tratamiento y afectaciones neurocognitivas asociadas.

La investigación revisada sugiere que, debido a que el trastorno bipolar tiende a diagnosticarse erróneamente como depresión unipolar, se requiere una atención especial a los síntomas que sugieren depresión bipolar versus depresión unipolar (McIntyre et al., 2019). Considerando esto, se ha hecho hincapié en la necesidad de hacer una distinción precisa entre TB I y II. Por otro lado, se ha puesto el foco en la edad de inicio de la enfermedad, con el fin de destacar la importancia de que se realice un diagnóstico oportuno y acertado, que permita realizar un tratamiento adecuado. En ese sentido, la evaluación crítica de los síntomas de presentación puede mejorar la precisión diagnóstica, y prevenir la implementación de tratamientos inadecuados. De hecho, a partir de los trabajos consultados, puede proponerse que la edad de inicio del TB puede tener implicaciones en la presentación clínica, y el curso de la enfermedad. En relación con la efectividad del tratamiento, las investigaciones analizadas no son concluyentes. En consecuencia, se requieren más estudios que analicen la relación entre la edad de inicio del TB y la respuesta al tratamiento. A su vez, los resultados sugieren que los pacientes con inicio temprano pueden presentar mayor desafío en el manejo y respuesta al tratamiento, por lo que puede resultar importante adaptar las intervenciones terapéuticas a las necesidades de cada paciente. Por último, es importante resaltar que la psicoeducación puede producir grandes beneficios, dado que se ha observado que promueve la adherencia al tratamiento, y brinda herramientas tanto a los pacientes como a sus familias.

### REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.)*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Angst, J., Ajdacic-Gross, V., & Rössler, W. (2020). *Bipolar disorders in ICD-11: current status and strengths. International Journal Of Bipolar Disorders, 8*, 1-5.
- Arnold, I., Dehning, J., Grunze, A., & Hausmann, A. (2021). Old age bipolar disorder-epidemiology, aetiology and treatment. *Medicina (kaunas, lithuania), 57*(6), 587. <https://doi.org/10.3390/medicina57060587>
- Asociación Estadounidense de Psicología. (2013). *Trastorno bipolar*. En: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ta ed., DSM-5, pp. 123-154)*. Editorial Médica Panamericana.

- Azarin J.M., Kaladjian A., Adida M., & Fakra E. (2012). Late-onset bipolar illness: the geriatric bipolar type VI. *CNS Neuroscience Therapy*; 18(3):208-13. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00255.x. Epub 2011 Jun 7. PMID: 22070456; PMCID: PMC6493355.
- Barton, J., Mio, M., Timmins, V., Mitchell, R.H., & Goldstein, B.I. (2023). Prevalence and correlates of childhood-onset bipolar disorder among adolescents. *Early Intervention in Psychiatry*, 17(4), 385-393. <https://doi.org/10.1111/eip.13335>
- Bearden, C.E., Hoffman, K.M., Cannon, T.D. (2001). The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders*, 3, 106-150.
- Beunders, A.J., Klaus, F., Kok, A.A., Schouws, S.N., Kupka, R.W., Blumberg, H.P., ... & Dols, A. (2023). Bipolar I and bipolar II subtypes in older age: results from the global aging and geriatric experiments in bipolar disorder (GAGE-BD) project. *Bipolar Disorders*, 25(1), 43-55.
- Bolton, S., Warner, J., Harriss, E., Geddes, J., Saunders, K.E.A. (2021). Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution. *Bipolar Disorders*. 23(4):341-356. doi: 10.1111/bdi.13016. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33030292; PMCID: PMC8359178.
- Bonnín, C.D.M., Reinares, M., Martínez-Arán, A., Jiménez, E., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., Montejo, L., Vieta, E. (2019). Improving functioning, quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22: 467-477 [PMID: 31093646 DOI: 10.1093/ijnp/pyz018]
- Camelo, E., Mograbi, D.C., de Assis da Silva, R., Santana, C.M., Ferreira do Nascimento, R.L., de Oliveira e Silva, A.C., ... & Cheniaux, E. (2019). Clinical and cognitive correlates of insight in bipolar disorder. *Psychiatric Quarterly*, 90, 385-394. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09627-2>
- Cardoso, T., Bauer, I.E., Meyer, T.D., Kapczinski, F., & Soares, J.C. (2015). Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. *Current Psychiatry Reports*, 17, 1-24. DOI: 10.1007/s11920-015-0605-x
- Carreño Gutiérrez, M.F. (2021). *Estigmatización del Trastorno Afectivo Bipolar e Impacto en la Calidad de Vida. Una perspectiva bioética hacia su desestigmatización*. [Tesis de Doctorado, Pontificia Universidad Javeriana]. Repositorio Institucional – Pontificia Universidad Javeriana.
- Chen, Y.L., Tu, P.C., Huang, T.H., Bai, Y.M., Su, T.P., Chen, M.H., & Wu, Y.T. (2021). Identifying subtypes of bipolar disorder based on clinical and neurobiological characteristics. *Scientific reports*, 11(1), 17082.
- Ching, C.R.K., Hibar, D.P., Gurholt, T.P., Nunes, A., Thomopoulos, S.I., Abé, C., ... Zwarte, S.M.C. (2020). What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Human Brain Mapping*. doi:10.1002/hbm.25098
- Cichoń, L., Janas-Kozik, M., Siwiec, A., & Rybakowski, J.K. (2020). Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents. *Obraz kliniczny i leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej u dzieci i młodzieży*. *Psychiatria Polska*, 54(1), 35-50. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/92740>
- Clark, C.T., Sit, D.K., Zumpf, K.B., Ciolino, J.D., Yang, A., Fisher, S.D., & Wisner, K.L. (2022). A comparison of symptoms of bipolar and unipolar depression in postpartum women. *Journal of Affective Disorders*, 303, 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.064>
- Connor, D.F., Ford, J.D., Pearson, G.S., Scranton, V.L., & Dusad, A. (2017). Early-Onset Bipolar Disorder: Characteristics and Outcomes in the Clinic. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(10), 875-883. doi:10.1089/cap.2017.0058
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N.A., Deary, I.J., Pell, J.P., Smith, D.J., & Evans, J.J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 205, 165-181. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>
- Deckersbach, T., Savage, C.R., Reilly-Harrington, N., Clark, L., Sachs, G., Rauch, S.L., & Fava, M. (2004). Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: The role of memory strategies. *Bipolar Disorders*, 6(3), 233-244. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00116.
- Depp, C.A., Jeste, D.V. (2004). Trastorno bipolar en adultos mayores: una revisión crítica. *Trastorno Bipolar*. 6 :343-367. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00139.x.
- De Prisco, M., Oliva, V., Fico, G., Fornaro, M., De Bartolomeis, A., Serretti, A. & Murru, A. (2022). Defining clinical characteristics of emotion dysregulation in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104914.
- Dols, A., Kupka, R.W., van Lammeren, A., Beekman, A.T., Sajatovic, M., Stek, M.L. (2014). *La prevalencia de la manía en la vejez: una revisión*. *Trastorno Bipolar*. 16 :113-118. doi: 10.1111/bdi.12104.
- Dos Santos, G.D., Forlenza, O.V., Ladeira, R.B., Aprahamian, I., Almeida, J.G., Lafer, B., & Nunes, P.V. (2017). Caregiver burden in older adults with bipolar disorder: relationship to functionality and neuropsychiatric symptoms. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 17(5), 317-323. <https://doi.org/10.1111/psyg.12241>
- Evans, D.L. (2000). Trastorno bipolar: desafíos diagnósticos y consideraciones de tratamiento. *J Clin Psiquiatría*. 61 suplemento 13 ): 26-31 .
- Frank, E., Swartz, H.A., Mallinger, A.G., Thase, M.E., Weaver, E.V. y Kupfer, D.J. (1999). Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: Effects of changing treatment modality. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 579-587.
- Fredskild, M.U., Stanislaus, S., Coello, K., Melbye, S.A., Kjærstad, H.L., Sletved, K.S.O., & Kessing, L.V. (2021). Impact of modification to DSM-5 criterion A for hypomania/mania in newly diagnosed bipolar patients: findings from the prospective BIO study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 9(1), 1-10.
- García Jiménez, J. (2022). *Nuevos especificadores diagnósticos del trastorno bipolar*. Granada: Universidad de Granada. [<http://hdl.handle.net/10481/74970>].
- Geoffroy, P.A., Etain, B., Scott, J., Henry, C., Jamain, S., Leboyer, M., & Bellivier, F. (2013). Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *Journal of Physiology, Paris*, 107(4), 278-285. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.006>
- Godard, J., Grondin, S., Baruch, P., & Lafleur, M.F. (2011). Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 190(2-3), 244-252.
- González Pinto, A., Barbeito, S., José Díaz, F., Vega, P., Mosquera, F., López, P., ... de León, J. (2009). RImplicaciones clínicas de la edad de inicio del trastorno bipolar I: dos subgrupos con diferente pronóstico. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 2(1), 29-34. doi:10.1016/s1888-9891(09)70711-6

- Gordon-Smith, K., Jones, L.A., Forty, L., Craddock, N., & Jones, I. (2017). Changes to the diagnostic criteria for bipolar disorder in DSM-5 make little difference to lifetime diagnosis: findings from the UK Bipolar Disorder Research Network (BDRN) Study. *American Journal of Psychiatry*, 174(8), 803-803.
- Grover, S., Avasthi, A., Chakravarty, R., Dan, A., Chakraborty, K., Neogi, R., Desouza, A., Nayak, O., Praharaaj, S., Menon, V., Ramandeep, Bathla, M., Subramanyam, A.A., Nebhinani, N., Ghosh, P., Lakdawala, B., & Bhattacharya, R. (2021). Predominant polarity in bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study). *Comprehensive Psychiatry*, 109(152249), 152249. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152249>
- Gumus, F., Buzlu, S., Cakir, S. (2015). Eficacia de la psicoeducación individual en la recurrencia en el trastorno bipolar; Un estudio controlado. *Archivos de Enfermería Psiquiátrica (Internet)*. 29(3): pp. 174-9. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001717>
- Gutiérrez-Rojas, L., Martínez-Ortega José, M., Rodríguez-M.F., D. (2013). La sobrecarga del cuidador en el trastorno bipolar. *Anales de Psicología* 29( 2 ): 624-632.
- Hirschfeld, R.M. (2014). Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 169, S12-S16. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04994yel>
- Hirschfeld, R.M., Calabrese, J.R., Weissman, M.M., Reed, M., Davies, M.A., Frye, M.A., Keck, P.E., Jr, Lewis, L., McElroy, S.L., McNulty, J.P., & Wagner, K.D. (2003). Screening for bipolar disorder in the community. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(1), 53–59. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0111>
- Ibrahim, S.U., Kalyanasundaram, V.B., Ramanathan, S.A., & Ramasamy, S. (2020). Trajectory of insight on various dimensions among bipolar disorder in-patients. *Industrial Psychiatry Journal*, 29(2), 285. [https://doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_22\\_20](https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_22_20)
- Joas, E., Bäckman, K., Karanti, A., Sparding, T., Colom, F., Pålsson, E., Landén, M. (2020). Psychoeducation for bipolar disorder and risk of recurrence and hospitalization - a within-individual analysis using registry data. *Psychological Medicine*, 50: 1043-1049 [PMID: 31057138 DOI: 10.1017/S0033291719001053].
- Jones, B.D.M., Fernandes, B.S., Husain, M.I., Ortiz, A., Rajji, T.K., Blumberger, D.M., Butters, M.A., Gildengers, A.G., Shablinski, T., Voineskos, A., & Mulsant, B.H. (2023). A cross-sectional study of cognitive performance in bipolar disorder across the lifespan: the cog-BD project. *Psychological Medicine*, 53(13), 6316-6324. <https://doi.org/10.1017/S0033291722003622>
- Joslyn, C., Hawes, D.J., Hunt, C. y Mitchell, P.B. (2016). ¿La edad de inicio está asociada con la gravedad, el pronóstico y las características clínicas del trastorno bipolar? Una revisión metaanalítica. *Trastornos Bipolares*, 18, 389-403. doi: 10.1111/bdi.12419
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J.D., ...& Keller, M.B. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(3), 261-269.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D.A., ...& Keller, M.B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 530-537.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S. (2003). La prevalencia y la discapacidad de los trastornos del espectro bipolar en la población de EE.UU.: nuevo análisis de la base de datos de la ECA teniendo en cuenta los casos por debajo del umbral. *Journal of Affective Disorders*. 73, 123-31. DOI: 10.1016/S0165-0327(02)00332-4
- Kalman, J.L., Olde Loohuis, L.M., Vreeker, A., McQuillin, A., Stahl, E.A., Ruderfer, D., Grigoriou-Serbanescu, M., Panagiotaropoulou, G., Ripke, S., Bigdeli, T.B., Stein, F., Meller, T., Meinert, S., Pelin, H., Streit, F., Papiol, S., Adams, M.J., Adolfsson, R., Adorjan, K., Agartz, I., ... & Ophoff, R.A. (2021). Characterisation of age and polarity at onset in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science*, 219(6), 659–669. <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.102>
- Keramatian, K., Torres, I.J., & Yatham, L.N. (2021). Neurocognitive functioning in bipolar disorder: what we know and what we don't. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 23(1), 29-38.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E. (2015). *Distribuciones de prevalencia de por vida y edad de inicio de los trastornos del DSM-IV en la Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad*. Arco. General de Psiquiatría. 62 :593–602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593.
- Köhler-Forsberg, O., Sylvia, L.G., Thase, M., Calabrese, J.R., Tohen, M., Bowden, C.L., McInnis, M., Iosifescu, D.V., Kocsis, J.H., Friedman, E.S., Ketter, T.A., McElroy, S.L., Shelton, R.C., Fung, V., Ostacher, M.J., & Nierenberg, A.A. (2023). Lithium plus antipsychotics or anticonvulsants for bipolar disorder: Comparing clinical response and metabolic changes. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 57(1), 93–103. <https://doi.org/10.1177/00048674221077619>
- Kroon, J.S., Wohlfarth, T.D., Dieleman, J., Sutherland, A.L., Storosum, J.G., Denys, D., ...& Sturkenboom, M.C. (2013). *Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study*. *Bipolar Disorders*, 15(3), 306-313.
- Kupfer, D.J. y Frank, E. (1997). Forty years of lithium treatment (commentary). *Archives of General Psychiatry*, 54, 14-15.
- Lavin, P., Buck, G., Almeida, O.P., Su, C.L., Eyler, L.T., Dols, A., ... & GAGE-BD Investigators. (2022). Clinical correlates of late-onset versus early-onset bipolar disorder in a global sample of older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 37(12).
- Leboyer, M., Henry, C., Paillere-Martinot, M.L., & Bellivier, F. (2005). *Age at onset in bipolar affective disorders: a review*. *Bipolar disorders*, 7(2), 111-118.
- Lin, P.I., McInnis, M.G., Potash, J.B., Willour, V., MacKinnon, D.F., DePaulo, J.R., & Zandi, P.P. (2006). Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 240-246.
- Machado-Vieira, R., Luckenbaugh, D.A., Ballard, E.D., Henter, I.D., Tohen, M., Suppes, T., & Zarate Jr, C.A. (2017). Increased activity or energy as a primary criterion for the diagnosis of bipolar mania in DSM-5: findings from the STEP-BD study. *American Journal of Psychiatry*, 174(1), 70-76.
- Madigan, K., Egan, P., Brennan, D., Hill, S., Maguire, B., Horgan, F., Flood, C., Kinsella, A., O'Callaghan, E., et al. (2012). A randomized controlled trial of carer-focussed multifamily group psychoeducation in bipolar disorder. *European Psychiatry*, 27, 281–284.

- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Reinares, M., Goikolea, J.M., & Salamero, M. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, 6(3), 224-232. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00115
- Martínez-Hernández, O., Montalván-Martínez, O., Betancourt-Izquierdo, Y. Trastorno Bipolar. Consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. 2019 [citado 14 Sep 2023]; 41 (2) :[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3157>.
- Martino, D.J., Igoa, A., Scápola, M., Marengo, E., Samamé, C., & Strejilevich, S.A. (2017). Functional outcome in the middle course of bipolar disorder: a longitudinal study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(3), 203-206.
- Martino, D.J., Marengo, E., Igoa, A., & Strejilevich, S.A. (2018). Neurocognitive heterogeneity in older adults with bipolar disorders. *Psychiatry Research*, 262, 510-512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.035>
- Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Manes, F. (2013). Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(2), 142-8. doi: 10.1002/gps.3801. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22451354.
- McIntyre, R.S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B.I., López-Jaramillo, C., Kessing, L.V., Malhi, G.S., Nierenberg, A.A., Rosenblatt, J.D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A.H., & Mansur, R.B. (2020). *Bipolar disorders*. *Lancet* (London, England), 396(10265), 1841-1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- McIntyre, R.S., Alda, M., Baldessarini, R.J., Bauer, M., Berk, M., Correll, C.U., ... & Maj, M. (2022). The clinical characterization of the adult patient with bipolar disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry*, 21(3), 364-387.
- Merikangas, K.R. et al. (2011). *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 241-251.
- Miklowitz, D.J., Efthimiou, O., Furukawa, T.A., Scott, J., McLaren, R., Geddes, J.R., & Cipriani, A. (2021). Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 78(2), 141-150. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2993>
- NIMH. (2023, 12 de junio). Estadísticas sobre el trastorno bipolar. Recuperado de <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/bipolar-disorder>
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud conexos (10ª ed.)*. <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados (11ª ed.)*. <https://icd.who.int/>
- Penna M, Venturini D. (2018). *Psicoeducación en Trastorno Bipolar, Hospital de Agudos Dr. Teodoro Álvarez*. Monografía (internet) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Disponible en: [https://egsoftware.s3.amazonaws.com/fubipa/archivos/Biblioteca/Monograf%C3%ADa\\_Melina\\_Y\\_Dante.pdf](https://egsoftware.s3.amazonaws.com/fubipa/archivos/Biblioteca/Monograf%C3%ADa_Melina_Y_Dante.pdf)
- Perich, T., Mitchell, P.B., & Vilus, B. (2022). Stigma in bipolar disorder: A current review of the literature. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 56(9), 1060-1064. <https://doi.org/10.1177/00048674221080708>
- Perlis, R.H., Miyahara, S., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Ostacher, M., DelBello, M.P., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., & STEP-BD Investigators (2004). Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry*, 55(9), 875-881. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.022>
- Phillips, M.L., & Kupfer, D.J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*, 381(9878), 1663-1671.
- Post, R.M., Altshuler, L.L., Kupka, R., McElroy, S.L., Frye, M.A., Rowe, M., ... & Nolen, W.A. (2020). Double jeopardy in the United States: early onset bipolar disorder and treatment delay. *Psychiatry Research*, 292, 113274.
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Kupka, R., McElroy, S. L., Frye, M. A., Rowe, M., ... & Nolen, W. A. (2018). Multigenerational transmission of liability to psychiatric illness in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(5), 432-440.
- Post, R.M., Leverich, G.S., Kupka, R.W., Keck, P.E., Jr, McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Luckenbaugh, D.A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., & Nolen, W.A. (2010). Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(7), 864-872. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04994ye1>
- Post, R.M., Leverich, G.S., Kupka, R.W., Keck, P.E., Jr, McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Prabhakar, D., Balon, R. (2010). *Trastorno bipolar de inicio tardío: un caso para una evaluación cuidadosa*. *Psiquiatría*, 7, 34-37.
- Psiquiatría, M.B.M.E., de Residentes, J., & de Psiquiatría, R. (s/f). *Psicoeducación en Trastorno Bipolar*. Amazonaws.com. Recuperado el 24 de mayo de 2023, de [https://egsoftware.s3.amazonaws.com/fubipa/archivos/Biblioteca/Monograf%C3%ADa\\_Melina\\_Y\\_Dante.pdf](https://egsoftware.s3.amazonaws.com/fubipa/archivos/Biblioteca/Monograf%C3%ADa_Melina_Y_Dante.pdf)
- Quraishi, S., Frangou, S., 2002. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, 72, 209-226.
- Rabelo, J.L., Cruz, B.F., Ferreira, J.D.R., de Mattos Viana, B., & Barbosa, I.G. (2021). Psychoeducation in bipolar disorder: a systematic review. *World Journal of Psychiatry*, 11(12), 1407.
- Reinares, M., Sánchez-Moreno, J., & Fountoulakis, K.N. (2014). Psychosocial interventions in bipolar disorder: What, for whom, and when. *Journal of Affective Disorders*, 156, 46-55. doi:10.1016/j.jad.2013.12.017
- Rihmer, Z., Dome, P. (2017). *Suicide and Bipolar Disorder*. In *Bipolar Depression: Molecular Neurobiology, Clinical Diagnosis, and Pharmacotherapy*, 2nd ed.; Zarate, C.A.J., Manji, H.K., Eds.; Springer: Bern, Switzerland, 2017. 2. Rihmer, Z.; Gonda, X.; Dome, P. The Assessment and Management of Suicide Risk in Bipolar Disorder. In *The Treatment of Bipolar Disorder: Integrative Clinical Strategies and Future Directions*; Carvalho, A.F., Vieta, E., Eds.; Oxford University Press: Oxford, UK.
- Rothbaum, B.O. y Astin, M.C. (2000). *Integration of pharmacotherapy and psychotherapy for bipolar disorder*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (Suppl. 9), 68-75.
- Sajatovic, M., Gyulai, L., Calabrese, J.R., Thompson, T.R., Wilson, B.G., White, R., Evoniuk, G. (2005). Resultados del tratamiento de mantenimiento en pacientes mayores con trastorno bipolar I. *Soy. J. Geriatr. Psiquiatría*. 13 :305-311. doi: 10.1097/00019442-200504000-00006.

- Sala, R., Goldstein, B.I., Wang, S., Flórez-Salamanca, L., Iza, M., Blanco, C. (2013). Increased Prospective Health Service Use For Depression Among Adults With Childhood Onset Bipolar Disorder. *The Journal of Pediatrics*, 5(163), 1454-1457.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.019>
- Samamé, C., Cattaneo, B.L., Richaud, M.C., Strejilevich, S., & Aprahamian, I. (2021). The long-term course of cognition in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes. *Psychological Medicine*, 52(2), 217-228.
- Samamé, C., Martino, D.J., & Strejilevich, S.A. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 164, 130-138. doi:10.1016/j.jad.2014.04.028
- Samamé, C. & Strejilevich, S.A. (2019). Aspectos cognitivos y biológicos de los trastornos bipolares. En Aprahamian, I: *Psiquiatría Geriátrica* (pp: 175-183). Rio de Janeiro, Brasil: Grupo Editorial Nacional.
- Savitz, J., Solms, M., Ramesar, R., 2005. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disorders*, 7, 216–235.
- Schürhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Siméoni, M.-C., Bouvard, M., Allilaire, J.-F., & Leboyer, M. (2000). Early and late onset bipolar disorders: Two different forms of manic-depressive illness? *Journal of Affective Disorders*, 58(3), 215–221. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00111-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00111-1)
- Scott, J., Graham, A., Yung, A., Morgan, C., Bellivier, F., & Etain, B. (2022). A systematic review and meta-analysis of delayed help-seeking, delayed diagnosis and duration of untreated illness in bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(5), 389-405.
- Scott, J., Stanton, B., Garland, A., & Ferrier, I. N. (2000). Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychological medicine*, 30(2), 467-472.
- Slama, F., Bellivier, F., Henry, C., Rousseva, A., Etain, B., Rouillon, F., & Leboyer, M. (2004). Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(8), 1035–1039. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0802>
- Sparding, T., Silander, K., Pålsson, E., Östlind, J., Ekman, C.J., Sellgren, C.M., Joas, E., Hansen, S., & Landén, M. (2017). Classification of cognitive performance in bipolar disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 22(5), 407–421. <https://doi.org/10.1080/13546805.2017.1361391>
- Stamm, T.J., Zwick, J.C., O'Malley, G., Sondergeld, L.-M., & Hautzinger, M. (2020). Adjuvant psychotherapy in early-stage bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04755-8>
- Strakowski, S.M. y DelBello, M.P. (2000). The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clinical Psychology Review*, 20, 191-206.
- Strawbridge, R., Kurana, S., Kerr-Gaffney, J., Jauhar, S., Kaufman, K. R., Yalin, N., & Young, A. H. (2022). A systematic review and meta-analysis of treatments for rapid cycling bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(4), 290-311. doi: 10.1111/acts.13471
- Szmulewicz, A.G., Samamé, C., Martino, D.J., & Strejilevich, S.A. (2015). An updated review on the neuropsychological profile of subjects with bipolar disorder. *Archives of Clinical Psychiatry*, 42, 139-146. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000064>
- Szmulewicz, A., Valerio, M.P., & Martino, D.J. (2020). Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar disorders*, 22(1), 28-37.
- Szmulewicz, A., Valerio, M.P., & Martino, D.J. (2019). Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*. doi:10.1111/bdi.12841
- Tondo, L., Miola, A., Pinna, M., Contu, M., & Baldessarini, R.J. (2022). Differences between bipolar disorder types 1 and 2 support the DSM two-syndrome concept. *International Journal of Bipolar Disorders*, 10(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00268-2>
- Tondo, L., Vázquez, G.H., & Baldessarini, R.J. (2021). Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 23(1), 14-23.
- Torres, I.J., Boudreau, V.G., & Yatham, L.N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 17-26.
- van Bergen, A.H., Verkooijen, S., Vreeker, A., Abramovic, L., Hillegers, M.H., Spijker, A.T., ...& Boks, M.P. (2019). The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychological medicine*, 49(12), 2036-2048. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002854>
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T.G., Carvalho, A.F., Suppes, T., Calabrese, J.R., ... & Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18008. doi:10.1038/nrdp.2018.8
- Vinacour, C.A., Rodríguez Méndez, G., García, R., y Young, B. (2018). Evolución de los niveles de sobrecarga del cuidador en familiares de pacientes bipolares que participaron de un taller de psicoeducación. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 29, 304-312
- Vöhringer, P.A., & Perlis, R.H. (2016). Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 39(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.10.001>
- Wang, Z., Cao, H., Cao, Y., Song, H., Jiang, X., Wei, C., & Li, J. (2023). Clinical characteristics and cognitive function in bipolar disorder patients with different onset symptom. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1253088>
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V., Schaffer, A., Bond, D.J., Frey, B.N., Sharma, V., Goldstein, B.I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R.V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R.W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R.S., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yildiz, A., & Sachs, G.S. (2003). Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *Journal of Affective Disorders*, 74(2), 197-201. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00003-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00003-4)

Fecha de recepción: 20 de septiembre de 2023  
Fecha de aceptación: 31 de octubre de 2023