



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**RETRASO DIAGNÓSTICO EN EL
TRASTORNO BIPOLAR, CAUSAS Y
CONSECUENCIAS**

**RETRASO DIAGNÓSTICO NO TRASTORNO
BIPOLAR, CAUSAS E CONSECUENCIAS**

**DELAYED DIAGNOSIS IN BIPOLAR
DISORDER, CAUSES AND
CONSEQUENCES**

Autor: Pablo Martínez Sánchez

Titora: Isabel Salazar Bernard

Cotitor: Francisco José Ortega Ruibal

Departamento: Departamento de
Psiquiatría, Radiología, Salud Pública,
Enfermería y Medicina

Xuño do 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

RESUMEN

El trastorno bipolar es un trastorno del humor crónico que se caracteriza por la alternancia de síndromes depresivos, maníacos o mixtos. Presenta una elevada comorbilidad con otras patologías psiquiátricas y un considerable índice de suicidio. Su diagnóstico precoz y su adecuado abordaje terapéutico son necesarios para conseguir una adecuada estabilización clínica y prevención de recaídas.

Por desgracia, es un síndrome con un considerable retraso diagnóstico con el consecuente impacto negativo desde el punto de vista clínico, pronóstico y terapéutico. Es por ello que diversas publicaciones se han centrado en intentar determinar los factores que condicionan este retraso.

El objetivo principal del presente trabajo es realizar una búsqueda narrativa en diferentes bases de datos (PubMed, PsychInfo, Scopus, Web of Science) para conocer y estimar el retraso en el diagnóstico y en el inicio de tratamiento en pacientes con trastorno bipolar. Como objetivos secundarios, se intentará investigar sobre las diferentes causas de este retraso, así como las consecuencias globales del mismo.

RESUMO

O trastorno bipolar é un trastorno crónico do estado de ánimo caracterizado pola alternancia de síndromes depresivos, maníacos ou mixtos. Presenta unha alta comorbilidade con outras patoloxías psiquiátricas e unha considerable taxa de suicidios. O seu diagnóstico precoz e o seu adecuado enfoque terapéutico son necesarios para conseguir unha adecuada estabilización clínica e prevención de recaídas.

Desafortunadamente, é unha síndrome cun atraso diagnóstico considerable co conseguinte impacto negativo desde o punto de vista clínico, pronóstico e terapéutico. É por iso que diversas publicacións se centraron en tratar de determinar os factores que condicionan este atraso.

O obxectivo principal deste traballo é realizar unha busca narrativa en diferentes bases de datos (PubMed, PsychInfo, Scopus, Web of Science) para coñecer e estimar o atraso no diagnóstico e no inicio do tratamento en pacientes con trastorno bipolar. Como obxectivos secundarios, tentarase investigar as diferentes causas deste atraso, así como as súas consecuencias globais.

ABSTRACT

Bipolar disorder is a chronic mood disorder characterized by alternating depressive, manic, or mixed syndromes. It presents a high comorbidity with other psychiatric pathologies and a considerable suicide rate. Its early diagnosis and its adequate therapeutic approach are necessary to achieve adequate clinical stabilization and relapse prevention.

Unfortunately, it is a syndrome with a considerable diagnostic delay with the consequent negative impact from the clinical, prognostic and therapeutic point of view. That is why several publications have focused on trying to determine the factors that condition this delay.

The main objective of this work is to carry out a narrative search in different databases (PubMed, PsychInfo, Scopus, Web of Science) to know and estimate the delay in diagnosis and in the start of treatment in patients with bipolar disorder. As secondary objectives, an attempt will be made to investigate the different causes of this delay, as well as its global consequences.

PALABRAS CLAVE: trastorno bipolar, retraso, diagnóstico, tratamiento, precoz, episodios.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	4
2.OBJETIVOS.....	19
3.METODOLOGÍA.....	20
4.RESULTADOS.....	21
5.DISCUSIÓN.....	32
6.CONCLUSIÓN.....	34
7.BIBLIOGRAFÍA.....	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar es un trastorno del humor que se caracteriza por episodios recurrentes de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, alternándose estos con episodios de depresión mayor. En el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª Edición (DSM-5)* se recogen en el espectro del trastorno bipolar los siguientes (1):

- El trastorno bipolar tipo I, que se caracteriza por presentar siempre, al menos, un episodio de manía, pudiendo acompañarse o no de depresión mayor (1).
- El trastorno bipolar tipo II, que se caracteriza por, al menos, un episodio de depresión mayor y, al menos, un episodio hipomaniaco, sin episodios de manía (1).
- El trastorno ciclotímico, que se caracteriza por periodos con síntomas depresivos e hipomaniacos durante, al menos dos años, pero que no llegan a cumplir criterios de depresión mayor o episodio hipomaniaco (1).
- Otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado, caracterizados por rasgos de tipo bipolar pero que no cumplen los criterios diagnósticos de trastorno bipolar I, trastorno bipolar II ni ciclotimia debido a escasa duración o gravedad (1).
- Trastorno bipolar y trastorno relacionado no especificado, caracterizado por síntomas de tipo bipolar que no cumple criterios de ninguna de las categorías anteriores (1).
- Trastorno bipolar y trastorno relacionado inducido por medicamentos o sustancias que producen los síntomas por exposición a ellos, intoxicación o abstinencia (1).
- Trastorno bipolar y trastorno relacionado debido a otra afección médica documentada con el examen físico, la historia clínica o pruebas de laboratorio (1).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Generalmente, la edad media de debut del trastorno bipolar son los 25 años, sufriendo la mitad de los pacientes el primer episodio antes de esta edad. Iniciándose los síntomas, de media, a los 18,4 años en el tipo I, a los 20 en el tipo II y a los 21,9 en las formas subumbral; se refleja así una relación directa entre la edad del inicio y la gravedad del trastorno (2,3,4,5).

Existe una mayor dificultad a la hora de identificar cambios del humor patológicos en la adolescencia lo que provoca que estos individuos alcancen la edad adulta siendo falsos

negativos y sean posteriormente diagnosticados de depresión mayor cuando presentan clínica depresiva (6). Esta circunstancia provoca que no sea extraño un retraso de alrededor de 8 años entre la presencia del primer episodio y el diagnóstico de trastorno bipolar con la instauración de tratamiento adecuado (7). Por ello resulta importante llevar a cabo una exploración minuciosa de posibles episodios pasados de hipomanía en personas con un episodio depresivo en el momento de la valoración (2).

La prevalencia por sexos es similar en el tipo I, siendo el tipo II más prevalente en mujeres (2:1). Existen estudios que reflejan diferencias en la forma de presentación en ambos sexos: en los hombres suele cursar como manía unipolar, iniciándose con mayor precocidad y con una duración mayor de los episodios maníacos; las mujeres, en cambio presentan una mayor tendencia a presentar episodios depresivos y episodios mixtos (2,8,9).

Parece recogerse un mayor número de cicladores rápidos en el sexo femenino, tanto en el trastorno tipo I como en el tipo II. El inicio medio en este caso se produce a los 17 años o antes. También los pacientes mayores de 60 años parecen ser más propensos a presentarse como cicladores rápidos (1,10).

En cuanto a la prevalencia global de la enfermedad, esta se considerada infraestimada, lo que llevó a un cambio de perspectiva por parte del DSM5, buscando recoger la amplia variabilidad fenotípica del trastorno bipolar y aproximarse a la prevalencia real. Atendiendo a un estudio epidemiológico basado en la Iniciativa de Encuesta sobre Salud Mental propuesta por la OMS (3), llegamos a la conclusión de que existe una prevalencia de trastornos del espectro bipolar a lo largo de la vida del 2,4 (0,6% el tipo I, 0,4% el tipo II y 1,4% el resto de variantes subumbral). Hemos de contextualizar estos resultados, sabiendo que varían dependiendo de las variaciones temporales de criterios diagnósticos y del lugar geográfico dónde se asiente la muestra (2).

1.3. ETIOPATOGENIA

En la actualidad, la tendencia en investigación se ha trasladado hacia la investigación de alteraciones neuroconductuales complejas. Con este cambio se ha abandonado el modelo tradicional en el que se investigaban alteraciones biológicas individuales como base de la patología. A pesar de ello, resulta fundamental la comprensión de las bases biológicas subyacentes al trastorno para entender su gran variabilidad fenotípica y su presentación simultánea con otras afecciones psiquiátricas. Por la gran heterogeneidad que presenta el trastorno bipolar, se piensa que su causa es la suma de diversas alteraciones. No existe actualmente ningún mecanismo que explique la totalidad de las manifestaciones de la enfermedad, pero si tenemos algunos factores influyen en su génesis (2):

- Anomalías genéticas: no se han identificado, hasta el momento, marcadores genéticos definitivos de la enfermedad, aunque sí se ha apreciado un componente hereditario con herencia poligénica. Prueba de esto es que en más de la mitad de las personas afectas existe un familiar de 1º grado que padece un trastorno del estado de ánimo (11). También se observó que en los hijos de casos de TB el riesgo de padecerlo

está multiplicado por 5-10, siendo probable la recurrencia a lo largo de las generaciones (12).

- Alteraciones neurohormonales: se ha detectado una disminución de la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en el trastorno bipolar (tanto en periodos sintomáticos, como de latencia). Este eje está estrechamente relacionado con los niveles de estrés y la respuesta del organismo a este por lo que su alteración se puede relacionar con el mantenimiento de la enfermedad y con la ansiedad que padecen de manera comórbida muchos pacientes (13).

- Alteraciones anatómicas cerebrales: se llegaron a observar alteraciones funcionales en ciertas áreas cerebrales (circunvolución frontal media, circunvolución frontal superior izquierda e ínsula izquierda) pero no hay consenso a la hora de afirmar si estas son causa o consecuencia del proceso patológico (14). En personas con trastorno bipolar tipo I recidivante parece existir un efecto neurodegenerativo, así como los tratamientos exitosos parecen normalizar el funcionamiento de los circuitos afectos (15).

- Factores psicosociales: como se reflejó anteriormente, la patología no puede ser explicada exclusivamente por factores biológicos, por ello es creciente la tendencia a incluir en la ecuación factores psicosociales. Los pacientes presentan estadísticamente una tendencia a presentar un mayor número de factores de estrés antes del debut del trastorno bipolar o su recurrencia (las vivencias negativas preceden a los periodos depresivos, mientras que los episodios maníacos pueden estar precedidos por eventos estresantes negativos o positivos) (16,17). Entre los factores predisponentes encontramos bajos niveles de apoyo social, antecedentes de maltrato infantil, distorsiones cognitivas y disminución de niveles de autoestima. Los dos últimos tienen que ver con la interpretación que cada individuo hace de los acontecimientos vitales, lo cual es determinante a la hora de valorar su repercusión en el trastorno (18).

1.4. FACTORES DE RIESGO

- Demográficos: la elevada edad paterna se asocia con un mayor riesgo de padecer el trastorno (19); mientras que el sexo femenino y la temprana edad de inicio, elevan el riesgo de ciclación rápida (1,10).

- Familiares: riesgo aumentado entre familiares de primer grado (4-15% de riesgo en hijos de un progenitor afecto) (4). La presencia de trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, TDAH o esquizofrenia en los padres es un factor de riesgo para cualquiera de estos trastornos en los descendientes. Parece ser mayor el riesgo cuando el componente es paterno que cuando es materno (1).

- Genéticos: los polimorfismos de nucleótido único (SNP) están relacionados con un incremento del riesgo de trastornos neuropsiquiátricos. También se han hallado genes específicos asociados al trastorno bipolar: el gen MTHFR (variante C677T) está relacionado con el trastorno bipolar; alteraciones del gen DAOA y del gen COMT están asociados al trastorno bipolar tipo I; el gen de la adrenomedulina y el intercambio de

los alelos paternos en el cromosoma 18q21 pueden estar relacionado con trastorno bipolar tipo II (1).

- Médicos: se incrementa el riesgo de ciclación rápida a medida que la enfermedad alcanza un mayor tiempo de evolución (10).

- Neurobiológicos: se ve incrementado el riesgo de la enfermedad cuando se observa una reducción volumétrica de sustancia gris en la corteza cingulada anterior rostral izquierda y en la corteza frontoinsular derecha. También incrementa el riesgo de aparición de trastorno bipolar o ciclotimia el uso de ISRS y venlafaxina en trastornos depresivos (1).

- Comportamentales y de estilo de vida: la ciclación rápida se incrementa en consumidores de alcohol y drogas recreativas (10).

- Medioambientales: el estrés crónico y los eventos vitales estresantes pueden desencadenar o prolongar episodios de alteración del estado de ánimo (4).

1.5. CLÍNICA

El trastorno bipolar provoca, con frecuencia, alteraciones en el estado de ánimo, el comportamiento, la capacidad cognitiva, la actividad ocupacional, la energía y las relaciones interpersonales (20,21).

En cuanto a la presentación clínica, el trastorno puede debutar con diversos cuadros sindrómicos: episodio de manía, episodio de hipomanía, episodio de depresión mayor, episodio con rasgos mixtos (alteraciones del estado de ánimo en las que aparecen síntomas intercurrentes de dos polaridades opuestas) o episodios con rasgos psicóticos (21,22). La gravedad de cada uno de estos periodos es muy variable en los diferentes pacientes y en un mismo paciente a lo largo de su vida (23-25). El paso de un estado a otro se puede dar con espacios temporales de eutimia intermedios o sin ellos (26).

- **Pródromos:** se considera la posible existencia de síntomas prodrómicos, pero estos son inespecíficos y su prevalencia y valor predictivo inciertos ya que varían mucho de unos estudios a otros (20).

- **Manía:** estos periodos tienen duración, al menos, de una semana y en ellos se observan cambios en el estado de ánimo, la actividad habitual, la calidad y duración del sueño, el estado cognitivo y la energía (21,22). Estos episodios suelen ser similares en un mismo paciente durante una parte de su vida, aunque con el tiempo pueda variar en su forma de presentación (20). Puede instaurarse el episodio de forma brusca, con una rápida progresión o con una relativa lentitud en la aparición de síntomas; habitualmente cuando se produce la remisión no suelen preservarse síntomas residuales. La duración de los periodos maníacos varía entre semanas y meses: en un estudio observacional de 246 episodios se ha concluido que a las 4 semanas se habían resuelto el 25%, a las 7

semanas el 50% y a las 15 semanas el 75%. Cabe destacar que 181 de los 246 eventos fueron tratados con, al menos, un estabilizador del ánimo (27).

Para el diagnóstico resulta necesario apreciar un estado de ánimo desproporcionadamente expansivo, elevado o irritable. Puede ir acompañado de desinhibición (sexual o social), búsqueda constante de estímulos y actividades (recuperar amistades, excesivo gasto...), etc. Otro síntoma cardinal es el incremento de la actividad y la energía, lo que se caracteriza por la falta de consideración de riesgos y consecuencias, así como el carácter impulsivo de las decisiones (nuevos proyectos y negocios, incapacidad para acabar tareas, nuevas relaciones sexuales...). Son característicos también de la manía la exagerada autoconfianza y la excesiva sensación de bienestar. Esta última percepción subjetiva se produce a pesar de el poco descanso nocturno ya que en los sujetos maníacos existe una menor necesidad de dormir y, a pesar de ello, se sienten descansados y con energía (20,21,28,29).

En cuanto a los síntomas cognitivos, destaca una tendencia pensamientos acelerados, incremento de la actividad mental, falta de concentración... (21) Todo ello da lugar a fuga de ideas y algunos pacientes son incapaces de recordar hechos que ocurren en el transcurso de los episodios (30). El habla maníaca se caracteriza por un tono elevado, está acelerada y es complicada de interrumpir (puede ir acompañada de gesticulaciones, cánticos, bromas...) (29). Por último, es destacable el notable deterioro del funcionamiento psicosocial, motivo por el cual es habitual la necesidad de un ingreso hospitalario para protegerlos de las consecuencias de sus comportamientos (31,32).

- **Hipomanía:** estos periodos tienen una duración de, al menos, 4 días y en ellos los síntomas son similares a los de la manía, pero de menor intensidad y gravedad. Durante estos períodos los pacientes no requieren hospitalización ni presentan síntomas psicóticos, si se produjese alguna de estas situaciones estaríamos ya hablando de un episodio maníaco (21).

Habitualmente, el episodio de hipomanía debuta de forma brusca y rápidamente progresiva y se resuelve en días/semanas. En un estudio con n=126 en el 25% de los casos se había resuelto a las 2 semanas, en el 50% de los casos a las 3 semanas y en el 75% a las 6 semanas (27).

- **Depresión mayor:** del mismo modo que en los episodios maníacos, pero con polaridad inversa, se presenta con una alteración en el estado de ánimo, la actividad habitual, la calidad y duración del sueño, el estado cognitivo y la energía (21,22). La intensidad y perfil sintomático de cada episodio suele ser inconstante incluso en un mismo paciente (33). En el trastorno bipolar los episodios depresivos son más numerosos que los maníacos e hipomaníacos, siendo mayor el desequilibrio en el tipo II (34,35). El curso de la enfermedad en este caso es variable pudiendo instaurarse los síntomas de forma repentina o a lo largo de varias semanas o meses. En un estudio observacional con 373 casos se descubrió que la mediana en el tiempo de recuperación de la depresión mayor era de 15 semanas (siendo tratados un 55% con, al menos, un estabilizador del ánimo) (27). A pesar de la resolución del episodio, son comunes los síntomas residuales tras ella (24,36).

Como ocurre en la depresión unipolar, la depresión bipolar está caracterizada por la depresión en el estado de ánimo y una reducción en la actividad física y mental (22). También se encuentra disminuido el placer y apego por los intereses habituales, se altera la concentración y la memoria, se produce una alteración del apetito (que puede conllevar pérdida o aumento ponderal), se pueden producir alteraciones del sueño (hipersomnias/insomnio), se presentan habitualmente sentimientos de culpa desmedida e inutilidad y pueden aparecer ideas o acciones autolíticas (22,37,38). Otras manifestaciones observadas en estos pacientes son la ausencia de contacto visual, aspecto poco cuidado con déficit de higiene, rumiación e incapacidad para tomar decisiones, somatización de síntomas, pensamientos negativos o empeoramiento del funcionamiento psicosocial (22).

- **Características mixtas:** se denomina de este modo a los episodios de depresión, hipomanía o manía que se acompañan de síntomas de la polaridad opuesta. Para englobarlos en esta categoría deben cumplir los criterios diagnósticos del episodio en cuestión y ciertos criterios de la polaridad opuesta (20).

- **Psicosis:** los rasgos psicóticos (delirios, alucinaciones o pensamiento y comportamiento desorganizado) pueden aparecer en episodios maníacos, depresivos mayores o mixtos. Estos rasgos se presentan en un 60-75% de los pacientes bipolares a lo largo de la vida, siendo los delirios más frecuentes que las alucinaciones (20).

1.6. PROCESO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de trastorno bipolar resulta un proceso complicado lo que puede implicar un retraso de años desde la aparición de los primeros síntomas hasta la certeza diagnóstica (39,40). Debe sospecharse de la presencia de trastorno bipolar en pacientes con síntomas compatibles con depresión mayor, manía o hipomanía, incluyendo los diversos especificadores. (ver apartado de Criterios de DSM 5) (41).

Una evaluación inicial de un individuo con sospecha de trastorno bipolar debe incluir una historia clínica psiquiátrica y anamnesis general, una exploración física y psicopatológica, así como un conjunto de pruebas de laboratorio (TSH, hemograma, bioquímica y toxicología para descartar abuso de sustancias) (42-44). La historia psiquiátrica y exploración del estado mental deben buscar datos que sugieran: depresión mayor, episodio maníaco o hipomaníaco, comportamientos impulsivos que impliquen riesgos, pensamientos y comportamientos autolíticos o factores de riesgo relacionados con ellos, rasgos psicóticos, comorbilidades médicas y psiquiátricas (21).

Después de evaluar los síntomas presentes en el momento de la evaluación es importante determinar los episodios de alteración del estado de ánimo ocurridos en el pasado (número, frecuencia, intensidad y duración). En ocasiones entrevistar a familiares o personas cercanas al paciente puede ser útil por diversos motivos (22,45): dificultad del paciente para identificar episodios maníacos pasados como patológicos; dificultad para historiar a pacientes con manía, hipomanía o psicosis; poca franqueza para comunicar ideas o planificación autolítica. Es preciso tener en cuenta que ciertos trastornos médicos pueden causar un trastorno bipolar y

pueden ser necesaria pruebas complementarias adicionales para detectarlos, cuya necesidad será valorada en función de los hallazgos de la anamnesis y la exploración (46-48).

El funcionamiento de las herramientas que tenemos para el cribado del trastorno bipolar no es lo suficientemente bueno como para justificar su uso rutinario, especialmente en la atención ambulatoria (49). Existen cuestionarios para la detección de los diversos episodios de alteración del estado de ánimo e instrumentos de diagnóstico estructurado o para el trastorno bipolar. Estos recursos se utilizan con mayor frecuencia en el ambiente hospitalario por el tiempo que requiere su uso. A pesar de ello, debemos destacar que en ningún caso se pueden utilizar estas herramientas como sustitutas del imprescindible proceso diagnóstico anteriormente descrito (con historia, anamnesis y exploración), sino como complemento en ciertas situaciones (50).

Siguiendo el método de evaluación anteriormente descrito el diagnóstico comienza por la identificación de los distintos episodios del estado de ánimo (ver Criterios DSM 5) y exclusión de entidades relacionadas (diagnóstico diferencial) para llegar a diagnosticar el trastorno bipolar y sus subtipos (21):

- Trastorno bipolar I
- Trastorno bipolar II
- Trastorno ciclotímico
- Trastorno bipolar inducido por sustancias o medicamentos
- Trastorno bipolar debido a otra enfermedad
- Otro trastorno bipolar especificado
- Trastorno bipolar no especificado

Con la aparición de nuevos episodios no presentes hasta el momento (p. ej. episodio maníaco) o el aumento en la duración de alguno de los eventos ya presentes se puede producir cambio en el diagnóstico de unas entidades a otras (p. ej. el cambio de trastorno bipolar II a I con la aparición de un episodio maníaco) (21).

1.7. CRITERIOS DE DSM 5 CON ESPECIFICADORES

1.7.1. Criterios diagnósticos para la depresión mayor bipolar (20,41)

A. 5 o más de los síntomas que se enumeran a continuación han sido sufridos por el paciente durante dos semanas, representando un cambio respecto al estado previo. Al menos uno de esos síntomas tiene que ser estado de ánimo deprimido (1) o pérdida de interés o placer (2).

***NOTA:** No incluya síntomas que sean claramente atribuibles a otra afección médica.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por un informe subjetivo (p. ej., se siente triste, vacío, desesperanzado) o por observaciones de otras personas (p. ej., parece lloroso). (NOTA: En niños y adolescentes puede ser estado de ánimo irritable).

2. Disminución marcada del interés o placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (según lo indicado por el relato subjetivo o la observación).

3. Pérdida significativa de peso cuando no se está a dieta o aumento de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (NOTA: En los niños, considérese la falta de aumento de peso esperado).

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por otras personas, no meras sensaciones subjetivas de inquietud o de estar ralentizado).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente autorreproches o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (ya sea según su relato subjetivo o según lo observado por otras personas).

9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o a otra afección médica.

*NOTA: Los criterios de A a C representan un episodio depresivo mayor.

*NOTA: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas por un desastre natural, una enfermedad o discapacidad médica grave) pueden incluir los sentimientos de tristeza intensa, rumiación sobre la pérdida, insomnio, inapetencia y pérdida de peso señalados en el Criterio A, que pueden parecerse a un episodio depresivo. Aunque tales síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también debe considerarse cuidadosamente la presencia de un episodio depresivo mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el ejercicio del juicio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión de la angustia en el contexto de la pérdida.

D. La aparición del episodio depresivo mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otros trastornos del espectro esquizofrénico especificados y no especificados y otros trastornos psicóticos.

1.7.2. Criterios diagnósticos para el episodio maníaco (20,41)

A. Período definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable y de actividad o energía anormal y persistentemente aumentada, que dura al menos una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o la actividad, tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) están presentes en un grado significativo y representan un cambio notable respecto al comportamiento habitual:

1. Autoestima elevada o grandiosidad.

2. Disminución de la necesidad de dormir (por ejemplo, se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).

3. Más hablador de lo habitual o presión del habla.

4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a toda velocidad.

5. Distraibilidad (es decir, la atención se desvía con demasiada facilidad hacia estímulos externos sin importancia o irrelevantes), según lo notificado u observado.

6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (ya sea social, laboral o escolar, o sexual) o agitación psicomotriz (es decir, actividad no dirigida a un objetivo).

7. Implicación excesiva en actividades que tienen un alto potencial de consecuencias dolorosas (por ejemplo, participar en compras desenfundadas, indiscreciones sexuales o inversiones empresariales insensatas).

C. La alteración del estado de ánimo es lo suficientemente grave como para causar un deterioro marcado del funcionamiento social o laboral o para requerir hospitalización a fin de evitar daños a sí mismo o a otros, o existen rasgos psicóticos.

D. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

***NOTA:** Un episodio maníaco completo que surge durante un tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero que persiste a un nivel plenamente sindrómico más allá del efecto fisiológico de dicho tratamiento es

prueba suficiente de un episodio maníaco y, por tanto, de un diagnóstico de bipolar I.

***NOTA:** Los criterios de A a D constituyen un episodio maníaco. Para el diagnóstico de trastorno bipolar I se requiere al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida.

1.7.3. Criterios diagnósticos para el episodio hipomaniaco (20,41)

A. Período definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable y de actividad o energía anormal y persistentemente aumentada, que dura al menos cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.

B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y la actividad, tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) han persistido, representan un cambio notable respecto al comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:

1. Autoestima elevada o grandiosidad.

2. Disminución de la necesidad de dormir (por ejemplo, se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).

3. Más hablador de lo habitual o presión del habla.

4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a toda velocidad.

5. Distraibilidad (es decir, la atención se desvía con demasiada facilidad hacia estímulos externos sin importancia o irrelevantes), según lo notificado u observado.

6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (ya sea social, laboral o escolar, o sexual) o agitación psicomotriz.

7. Implicación excesiva en actividades que tienen un alto potencial de consecuencias dolorosas (por ejemplo, participar en compras desenfundadas, indiscreciones sexuales o inversiones empresariales insensatas).

C. El episodio se asocia con un cambio inequívoco en el funcionamiento que no es característico del individuo cuando no es sintomático.

D. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por los demás.

E. El episodio no es lo suficientemente grave como para causar un deterioro marcado del funcionamiento social o laboral o para requerir hospitalización. Si hay rasgos psicóticos, el episodio es, por definición, maníaco.

F. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento u otro tratamiento).

***NOTA:** Un episodio hipomaníaco completo que emerge durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero que persiste a un nivel plenamente sindrómico más allá del efecto fisiológico de dicho tratamiento es evidencia suficiente para el diagnóstico de episodio hipomaníaco. Sin embargo, se indica precaución para que uno o dos síntomas (en particular, aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación tras el uso de antidepresivos) no se consideren suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaníaco, ni necesariamente indicativos de una diátesis bipolar.

***NOTA:** Los criterios de A a F constituyen un episodio hipomaníaco. Los episodios hipomaníacos son comunes en el trastorno bipolar I, pero no son necesarios para el diagnóstico del trastorno bipolar I.

1.7.4. Especificadores (20,41)

a) Con angustia ansiosa: pacientes con más de 2 síntomas de ansiedad que no forman parte de los criterios diagnósticos de trastorno bipolar y aparecen durante los episodios del estado de ánimo. Pueden ser sensación de pérdida del control de sí mismo, dificultad para la concentración debido a preocupación o temor a que suceda algo malo.

b) Con rasgos mixtos: 3 o más episodios de polaridad opuesta que se presentan durante los episodios depresivo, maníaco o hipomaníaco.

c) Con ciclos rápidos: 4 o más episodios (depresivo, maníaco, hipomaníaco) en 12 meses, episodios intercalados con periodos de remisión parcial o total durante 2 o más meses o cambio de un episodio a la polaridad opuesta.

d) Con rasgos melancólicos: pérdida de placer por la totalidad (o casi totalidad) de las actividades o ausencia de reacción placentera ante estímulos que normalmente lo eran en el momento más grave del episodio. Precisa la presencia de 3 o más síntomas de los siguientes: despertar precoz, culpa excesiva o inapropiada, retraso o agitación psicomotriz, empeoramiento matutino, anorexia o pérdida importante de peso, sintomatología depresiva con profunda desesperación o mal humor.

e) Con rasgos psicóticos: presencia de delirios (más frecuentes) o alucinaciones congruentes o no con el estado de ánimo.

f) Con catatonia: presencia de catatonia durante la mayor parte del episodio maníaco o depresivo.

- g) Con inicio periparto
- h) Con patrón estacional: presencia de un patrón estacional regular de, al menos, un tipo de episodio durante 2 años con ausencia de episodios no estacionales de dicha polaridad.

1.8. COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS COMUNES

La mayor parte de las personas adultas diagnosticadas de trastorno bipolar asocian, al menos una comorbilidad psiquiátrica o médica y muchos padecen más de una afección comórbida (11). En cuanto a las comorbilidades psiquiátricas, existen encuestas y estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones que demuestran una prevalencia significativamente mayor en personas con trastorno bipolar respecto a la población general (3,51,52). Estas condiciones asociadas se relacionan con una peor evolución de la patología. Las siguientes son las más comunes (20):

- 1.8.1. Trastornos de ansiedad:** un metaanálisis con n=2100 encontró que el 35% de los pacientes con trastorno bipolar sufrían ansiedad y la prevalencia de esta en diagnosticados con la patología respecto a la población general era 5 veces mayor. Los trastornos de ansiedad más prevalentes fueron trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, fobia específica, agorafobia y trastorno de pánico (53). La presencia de este trastorno comórbido provoca una edad más precoz de aparición del trastorno bipolar, mayor recurrencia y menor probabilidad de recuperación en los episodios, incremento de la prevalencia de trastorno por consumo de sustancias, empeoramiento del funcionamiento psicosocial y calidad de vida, incremento de la impulsividad e intentos autolíticos (54-64).
- 1.8.2. TDAH:** los resultados de una encuesta con información de 11 países reflejaron que la prevalencia de esta comorbilidad en personas con trastorno bipolar era del 20% (3). Por otro lado, un estudio realizado en EEUU constató una prevalencia de TDAH del 31%, en comparación con el 8% de la población general (51,52). La presencia de este trastorno comórbido provoca una edad más precoz de aparición del trastorno bipolar, mayor recurrencia y menor probabilidad de recuperación en los episodios, incremento de la prevalencia de trastornos de ansiedad y por consumo de sustancias, empeoramiento del funcionamiento psicosocial, incremento de la violencia, problemas legales e intentos autolíticos (65-68).
- 1.8.3. Trastornos alimentarios:** la heterogeneidad en cuanto a la prevalencia de este trastorno en pacientes con trastorno bipolar es grande. En un metaanálisis de 36 estudios en individuos con trastorno bipolar con n=15000 se halló una prevalencia de trastorno por atracón del 13%, bulimia 7% y anorexia nerviosa 4% (69). La presencia de este trastorno comórbido provoca una edad más precoz de aparición del trastorno bipolar, mayor recurrencia de los episodios, incremento de la prevalencia de trastornos de ansiedad y por consumo de sustancias, incremento de los intentos autolíticos (70-73).

- 1.8.4. Trastorno explosivo intermitente:** los estudios realizados sobre esta comorbilidad muestran una prevalencia en pacientes con trastorno bipolar entre el 25-30% respecto a aproximadamente un 5% en la población general de EEUU (3,51,52).
- 1.8.5. Trastorno obsesivo-compulsivo:** el análisis de 22 estudios clínicos y comunitarios reveló que la prevalencia de este trastorno era del 14% en pacientes con trastorno bipolar, respecto al 2% en la población general en EEUU (74).
- 1.8.6. Trastornos de la personalidad:** una encuesta realizada en EEUU demostró una prevalencia de este tipo de trastornos del 51% en pacientes bipolares respecto al 9% en la población general (75). La prevalencia resultó ser mayor en los entornos clínicos, aunque conviene tener en cuenta que para el diagnóstico de un trastorno de la personalidad los episodios del estado de ánimo deben estar completamente estabilizados ya que, en caso contrario, se sobrediagnosticarán (76,77). La presencia de este trastorno comórbido provoca una edad más precoz de aparición del trastorno bipolar, menor probabilidad de recuperación en los episodios, incremento del número de episodios maníacos, empeoramiento del funcionamiento psicosocial, incremento de intentos autolíticos (76-79).
- 1.8.7. Trastorno límite de la personalidad:** los estudios que analizaron esta comorbilidad indicaron una prevalencia en personas con trastorno bipolar de aproximadamente un 20%, aunque hay que tener en cuenta que la heterogeneidad entre estudios era elevada (80).
- 1.8.8. Trastorno por estrés postraumático:** a raíz de una revisión bibliográfica conocemos que la prevalencia de TEPT comórbido oscila entre un 4-40%, siendo más prevalente en mujeres y en trastorno bipolar tipo I (81).
- 1.8.9. Trastornos por consumo de sustancias:** en este trastorno se incluye el consumo de sustancias como tabaco, alcohol, cocaína anfetaminas, cannabis y benzodiazepinas. El consumo de alcohol puede asociarse o preceder a episodios depresivos, mientras que el consumo de cannabis se relaciona con los episodios maníacos o hipomaníacos (82-86). La prevalencia de este trastorno comórbido a lo largo de la vida es aproximadamente del 50% (3,51,52) y empeora la evolución del trastorno bipolar provocando: mayor recurrencia y menor probabilidad de recuperación en los episodios, más síntomas del estado de ánimo, aumento de las hospitalizaciones, deterioro neurocognitivo, empeoramiento del funcionamiento psicosocial y calidad de vida, incremento de la agresividad, problemas legales e intentos autolíticos. Además, los trastornos por consumo de sustancias se asocian a una peor adherencia farmacológica, lo que también empeora la evolución (87-109).

1.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- 1.9.1 Depresión mayor unipolar:** los episodios depresivos mayores se producen tanto en depresión unipolar como en trastorno bipolar, diferenciándose este último por la presencia de episodios de manía o hipomanía (41).

- 1.9.2. Trastorno esquizoafectivo:** tanto este trastorno como el trastorno bipolar tipo I se caracterizan por episodios depresivos mayores y maníacos, irritabilidad, agitación y catatonia. Sin embargo, los síntomas psicóticos en el trastorno bipolar ocurren sólo en el episodio maníaco y depresión grave; en el trastorno esquizoafectivo se producen sin estar presentes episodios del estado de ánimo (41).
- 1.9.3. Esquizofrenia:** esta patología se diferencia del trastorno bipolar, igual que la anterior, en que los síntomas psicóticos se presentan en ausencia de episodios del estado de ánimo (41).
- 1.9.4 TDAH:** a diferencia del trastorno bipolar este no presenta autoestima elevada y grandiosidad, descenso de la necesidad de dormir, fuga de ideas o excesiva realización de actividades placenteras. Además, no presenta episodios depresivos, que son casi constantes en trastorno bipolar (41).
- 1.9.5. Trastorno límite de la personalidad:** presenta características comunes con el trastorno bipolar, relacionadas sobre todo con la alternancia en el estado de ánimo. A pesar de ello existen diferencias: mayor duración de los episodios en trastorno bipolar, los episodios en trastorno bipolar están menos relacionados con los estímulos del entorno, los antecedentes familiares de trastorno bipolar orientan a esta patología y otros síntomas típicos de trastorno límite de la personalidad y no del trastorno bipolar (relaciones interpersonales inestables, esfuerzos constantes por evitar el abandono, sentimientos de vacío permanentes) (41).

1.10. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD, PRONÓSTICO Y MORTALIDAD

En diversos estudios que tratan el curso del trastorno bipolar se concluye que es una enfermedad de curso crónico y recurrente. Existe una gran variabilidad entre individuos si atendemos al número de episodios presentados por cada uno a lo largo del tiempo, como se constata en un estudio longitudinal prospectivo que realizó un seguimiento durante 25 años (27). En el citado estudio la media fue de 6 episodios con una duración promedio de 13 semanas. La dificultad de recuperación era mayor en los que acumulaban un mayor número de episodios y en los episodios depresivos mayores respecto a los maníacos. Asimismo, los problemas para la recuperación son mayores en los que sufren más de 4 ciclos a lo largo de un año (cicladores rápidos), cuya incidencia es del 20% (110). Además, en los pacientes con mayor recurrencia de episodios, suelen ser más cortos los periodos de eutimia, aumentando la frecuencia de los eventos (2,111).

Existen una serie de factores que afectan al pronóstico del trastorno bipolar que podemos dividir en dos categorías (1):

2. Mejora el pronóstico la presencia únicamente de manía, una edad de inicio más tardía (aunque se debe tener en cuenta la posibilidad de patología orgánica si esta es superior a 60 años) y una duración menor de la manía.

3. Empeora el pronóstico la persistencia de síntomas depresivos durante dos o más años, las comorbilidades psiquiátricas (mayor gravedad de los síntomas) y el abuso de alcohol y sustancias (aumento de frecuencia de recurrencia y mayor incumplimiento terapéutico).

Respecto al análisis de la mortalidad, podemos encontrar diferencias significativas con la población general. La mortalidad se incrementa en los pacientes con trastorno bipolar independientemente de la causa. Esto se constata con hallazgos en poblaciones estudiadas en las que se vio una esperanza de vida de aproximadamente 9 años menos en pacientes bipolares y una razón de mortalidad estandarizada=3 (cociente entre el número de muertes observadas y el número de muertes esperadas en una población de referencia) (112,113). En un estudio estadístico realizado en toda la población danesa se recoge una reducción de la esperanza de vida de 13,6 años en varones y 12,1 en mujeres (114). Dentro de las causas de muerte en diagnosticados de trastorno bipolar distinguimos:

4. **Causas naturales:** se ha registrado un incremento de 2-3 veces en muertes prematuras por EPOC, enfermedad coronaria, diabetes, gripe o neumonía (112). También se conoce que la identificación y diagnóstico precoz de estas afecciones crónicas puede reducir las muertes prematuras (20).

5. **Suicidio:**

- 5.7. **Intentos autolíticos:** son comunes en el trastorno bipolar (se hallaron frecuencias variables aproximadas entre 20-30%) (115,116). Existen numerosos factores de riesgo encontrados en relación con este hecho: sexo femenino (117), soltería (54), episodios depresivos y su gravedad (38,117,118), comorbilidad psiquiátrica (54,117), ciclación rápida (54) o antecedentes de suicidio en familiares de primer grado (54,117).

- 5.8. **Consumación del suicidio:** se estima su frecuencia en pacientes bipolares en un 10-20% (119-122), siendo estos datos superiores a los de la población general (6 veces mayor probabilidad en varones y 5 veces en mujeres) (112,115,121,123,124). Existen múltiples factores de riesgo: sexo masculino (54,117), antecedentes de intentos autolíticos (54), muertes por suicidio en familiares de primere grado (54,117), episodios depresivos o rasgos mixtos (121,125).

Este trastorno es, según el estudio de la Carga Mundial de Morbilidad (GBD) la 12ª causa de años de vida saludable perdidos y la 4ª causa global de morbilidad entre los 10 y 25 años (126).

En conclusión, podemos afirmar que el trastorno bipolar está asociado con mayor mortalidad, elevación de los costes sanitarios y pérdida de funcionalidad (3,127).

1.11. TRATAMIENTO

En el tratamiento del trastorno bipolar, el tratamiento farmacológico resulta imprescindible.

Respecto a la necesidad de hospitalización, vendrá determinada por el fracaso de tratamiento ambulatorio, presencia de síntomas psicóticos comórbidos o riesgo auto o heteroagresivo (1).

En relación al tratamiento farmacológico, se basa en estabilizadores del humor (preferentemente el litio y en segundo término ácido valproico y lamotrigina) y antipsicóticos de segunda generación. La elección del mismo dependerá de si se trata de un episodio maníaco, depresivo, mixto y la presencia con síntomas psicóticos o ciclos rápidos. Los antidepresivos en monoterapia deben evitarse por el riesgo de viraje maniaco (1).

La terapia electroconvulsiva debe ser considerada en aquellos con fracaso del tratamiento farmacológico, con rechazo a la alimentación o medicación, riesgo vital por suicidio, anterior respuesta satisfactoria a la TEC o efector adversos inasumibles a la medicación (1).

Las intervenciones psicológica y psicoeducación pueden ser útiles para reforzar el tratamiento y mejorar el funcionamiento del paciente en distintas esferas. Pueden ser centradas únicamente en la persona con la patología o incluir a otros (familia, pareja) (1).

El tratamiento de esta patología precisa un seguimiento exhaustivo en unidades de salud mental para el control de adherencia, respuesta y efectos secundarios relacionados con la medicación (1).

2. OBJETIVOS

2.1. PRIMARIOS

El objetivo principal del presente trabajo es realizar una búsqueda narrativa en diferentes bases de datos (PubMed, PsychInfo, Scopus, Web of Science) para conocer y estimar el retraso en el diagnóstico y en el inicio de tratamiento en pacientes con trastorno bipolar.

2.2. SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios, se intentará investigar sobre las diferentes causas del retraso diagnóstico, así como las consecuencias globales del mismo.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta octubre del 2023, usando las siguientes bases de datos PubMed, PsychInfo, Scopus, Web of Science, Up to Date, Dynamed. Se utilizaron las palabras clave “BIPOLAR DISORDER”, “DELAYED DIAGNOSIS”. En relación al idioma, se incluyeron publicaciones en inglés y español. Respecto al tipo de artículo, nos centramos en revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

La búsqueda se ha realizado utilizando las palabras clave y las bases de datos previamente mencionadas, procediendo a la visualización de los resúmenes para, posteriormente, realizar la revisión completa de aquellos artículos que en un primer momento fueron seleccionados. Finalmente se decide sobre la relevancia y calidad de los mismos, así como su inclusión en el trabajo en función de los objetivos del estudio. Además, se analizaron aquellas referencias bibliográficas de interés de las publicaciones de la búsqueda inicial. Por último, se procede a la extracción y análisis de los datos de los artículos seleccionados, centrándonos en adquirir la información necesaria para responder a los objetivos del presente trabajo.

4. RESULTADOS

4.1. CONCEPTOS

- 4.1.1. Duración del T. Bipolar sin tratar:** estimación del intervalo de tiempo que transcurre desde la aparición del primer síntoma hasta la primera intervención terapéutica. Este intervalo engloba a los 3 siguientes puntos (128).
- 4.1.2. Retraso en la búsqueda de ayuda:** intervalo entre la aparición de cualquier síntoma del relacionado con el ánimo (episodio de depresión, maníaco/hipomaníaco, aparición de síntomas psicóticos...) y la reclamación de atención (profesional de la salud, médico de familia, especialista...) (128).
- 4.1.3. Retraso en el diagnóstico del trastorno bipolar:** tiempo que transcurre desde la presencia desde el primer síntoma hasta el diagnóstico, basado en los criterios de las guías disponibles, de trastorno bipolar de cualquier tipo (128).
- 4.1.4. Retraso en el tratamiento:** tiempo de demora desde el diagnóstico de uno de los trastornos mencionados en el punto anterior hasta el momento de instauración de un tratamiento con indicación en las guías clínicas. Esta terapéutica puede consistir en estabilizadores del ánimo y antipsicóticos (en terapia conjunta o individualmente) administrados durante hospitalización o ambulatoriamente. El intervalo al que hacemos referencia refleja la duración de la enfermedad bipolar no tratada (128).

4.2. RESULTADOS CUANTITATIVOS

En el retraso en el diagnóstico y tratamiento del trastorno bipolar influyen diversos factores que están definidos anteriormente. A continuación, se recogerá un resumen de la bibliografía disponible para tratar de cuantificar la duración de las diferentes demoras:

- 4.2.1. Retraso en la demanda de ayuda:** en una revisión sistemática de 20 estudios con N = 2256 se ha analizado este ítem; 6 de ellos contenían información de adultos seguidos en consultas externas (129-133) y los otros 2 fueron definidos como cohortes comunitarios o registro de casos (134,135). Después del análisis combinado resultó una media ponderada de 5,01 años (IC del 95%: 2,65-7,37) y una mediana aproximada de 3,5 (IQR: 2,8-8,48) (128).
- 4.2.2. Retraso en el diagnóstico:** en una revisión sistemática de 20 estudios con N = 3035 se ha cuantificado este ítem (6 realizados en pacientes hospitalizados y ambulatorios, 2 en la comunidad y 12 en pacientes únicamente ambulatorios). Tras el análisis combinado resultó una media ponderada de 7,20 años (IC 95%: 5,69-8,72) y una mediana de 6,7 (IQR: 5,6, 8,9) (128).

En un artículo de investigación naturalístico, multicéntrico y prospectivo con N=319, la edad mediana para el retraso diagnóstico fue de 8 años (IQR: 2,0-16,0), siendo más frecuente el debut depresivo (53,6%). La demora fue mayor para el tipo II (mediana=11 años) que para el tipo I (mediana=5 años) (136).

En un estudio de cohortes con N=8935 sólo aparece reflejado el retraso diagnóstico como el tiempo transcurrido desde el primer contacto con la atención sanitaria hasta el diagnóstico definitivo. Este fue de media de 6,46 años (mediana=6,85 años) y oscilando el retraso entre valores de 0 (11,85%) y 12,98 años (137).

Otro artículo de investigación halló evidencias de que el retraso desde la prescripción de un primer tratamiento psiquiátrico hasta el diagnóstico de trastorno bipolar era aún de mediana 0,92 años (IQR 0,12-2,65) (138).

4.2.3. Retraso en el tratamiento (DUB): en una revisión sistemática de 45 estudios con N = 14.389 se ha analizado este ítem. De ellos, 26 incluían sólo a pacientes ambulatorios, 8 incluían pacientes ambulatorios y hospitalizados, 10 a pacientes en servicios de atención precoz y primer episodio de psicosis, y 1 estudio en la comunidad). Tras el análisis combinado resultó una media ponderada de 5,17 años (IC 95%: 3,95-6,39) y una mediana de 5,9 (IQR: 1,1-8,2) (128).

En un estudio retrospectivo con N=501 se recoge que la media de edad a la que los pacientes recibieron tratamiento con el primer estabilizador del ánimo fue a los 34,9 años, lo que supone un DUB medio de 9,6 años (mediana=6 años). En la Figura 1 podemos ver un gráfico que representa la evolución de la enfermedad observada por el estudio (129).

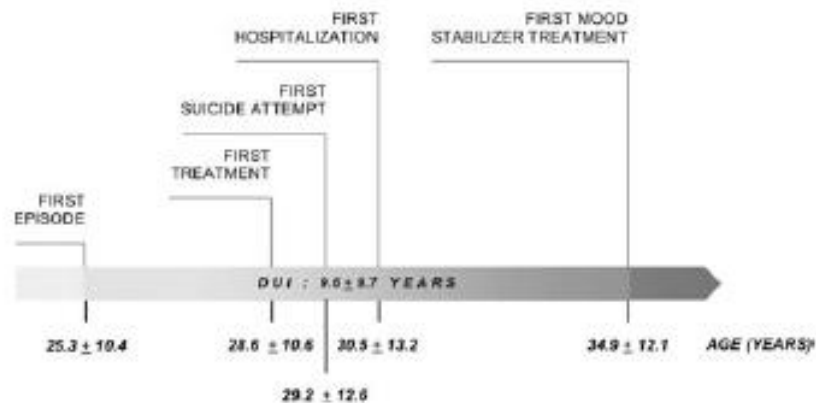


Figura 1: Hitos clínicos clave durante el trastorno bipolar no tratado para los participantes del estudio (129).

4.3. CAUSAS DEL RETRASO DIAGNÓSTICO

4.3.1. SOCIOBIOGRÁFICAS

Ser mujer es factor de riesgo para un retraso diagnóstico más prolongado (136,138). Existe una mayor probabilidad de que las mujeres soliciten ayuda sanitaria con mayor

precocidad que los hombres, sin embargo, en ellas el tratamiento con un estabilizador del ánimo se retrasa 2 años más, lo que nos alerta sobre un sesgo de género. Este parece estar debido a una mayor tendencia a diagnosticar a las mujeres de depresión unipolar inicialmente, prescribiendo con mayor frecuencia un antidepresivo en primera instancia (129,139,140).

Por otro lado, un posible reparo de los pacientes a buscar atención médica puede repercutir en el retraso diagnóstico (141,142). En un estudio epidemiológico con N=7076 se observó que un 60% de los pacientes con trastorno bipolar no habían reclamado atención por parte de salud mental y muchos de los que contactaban no hacían referencia a problemas relacionados con esta patología (143).

4.3.2. ESTRESORES

Los individuos con trastorno bipolar que habían sufrido más de dos episodios vitales estresantes anteriores al diagnóstico reflejaron un retraso diagnóstico mayor ($9,5\pm 8,2$ vs. $6,2\pm 6,9$ años, según los resultados del estudio prospectivo (144)). Este hecho puede deberse a la evaluación de los síntomas posteriores al evento estresante como una reacción normal y temporal o por el diagnóstico del cuadro en el que aparece la sintomatología depresiva como depresión unipolar (144).

4.3.3. CLÍNICAS, DIAGNÓSTICAS O DEBIDAS A UN ENMASCARAMIENTO

Los individuos que debutan con depresión tienen un retraso diagnóstico significativamente mayor que los que lo hacen con manía/hipomanía. Además, la demora también es superior en el tipo II, cuando aparecen intentos autolíticos, se diagnostica previamente de depresión unipolar o se presenta trastorno ansioso concomitante. El tiempo diagnóstico disminuye en los sujetos con síntomas psicóticos y hospitalizaciones en psiquiatría (127,136,145).

La dificultad diagnóstica está relacionada con el hecho de que el caso índice es, la mayoría de las veces, depresivo y la falta de criterios o habilidad por parte del clínico para distinguir la depresión unipolar de la bipolar hace que el diagnóstico sea con frecuencia el de depresión unipolar, retrasando el diagnóstico correcto (127,129,141,142). Un estudio retrospectivo de N=382 concluye que un porcentaje significativo (23,5% de 382) de los pacientes diagnosticados inicialmente de depresión mayor sufrieron una posterior modificación en el diagnóstico a favor del trastorno bipolar con una demora de 8,7 años de media (siendo mayor en diagnosticados de depresión precozmente, especialmente en varones) (146).

Sumado a lo anterior, se han hallado evidencias del alto número de casos de hipomanía no diagnosticada o de la desconsideración de las implicaciones clínicas de dicha presentación (129,147). Los episodios de hipomanía suelen tener menor duración y gravedad por lo que la probabilidad de no ser percibidos por los clínicos es mayor (condiciona un mayor retraso diagnóstico en el tipo II) (148). La mayoría de consultas se producen por depresión ya que la hipomanía no suele ser motivo de consulta al no

ser considerada patológica por el individuo o se menosprecie en la anamnesis (136,141). Asimismo, el hecho de que se base en recuerdos subjetivos y la ausencia de biomarcadores o síntomas maníacos en el momento de la entrevista clínica hace difícil llegar al diagnóstico. A menudo, los tiempos de observación resultan escasos para identificar un trastorno bipolar, diagnosticándose este con la aparición de periodos de manía o hipomanía a lo largo de los años (149-151).

Suelen ser necesarias aproximadamente 3-4 evaluaciones clínicas erróneas antes de llegar al diagnóstico. De nuevo destaca la dificultad en la detección de los síntomas hipomaníacos, ya que estos individuos retrasan la demanda de por falta de conciencia de enfermedad (especialmente en jóvenes) o por la evitación de ser estigmatizados como enfermos mentales (más prevalente en varones) (146,152,153,154). Una encuesta contestada por integrantes de la *National Depressive and Manic-Depressive Association* reflejaba que un 48% no recibieron el diagnóstico hasta consultar a 3º más médicos y el 10% había sido evaluado al menos por 7 profesionales (142,155,156).

A lo largo de la atención clínica del paciente se desaprovechan un número importante de oportunidades: insuficiente cribado sistemático de casos de hipomanía, inapropiada evaluación de indicadores de trastorno bipolar en episodios depresivos de inicio precoz, poca atención a la posibilidad diagnóstica de bipolaridad en un intento de suicidio en contexto de un trastorno del estado de ánimo y la falta de consideración ante una historia familiar de trastorno bipolar. También es posible que jueguen un papel la pobre formación en la evaluación del trastorno o el poco seguimiento de las guías clínicas (129,157).

La prescripción no indicada de estabilizadores del ánimo en entidades en las que el trastorno bipolar es comórbido (trastorno de estrés postraumático, trastorno por abuso de sustancias, trastornos de la personalidad) hace que este se enmascare y no se llegue a su diagnóstico, subestimándose su verdadera prevalencia (149,158). En un estudio de cohortes con N=8935 se ponen de manifiesto las diferencias en los tiempos diagnósticos según el nivel sanitario de intervención: 7,67 años para pacientes que primero fueron valorados en régimen ambulatorio y posteriormente hospitalizados; 4,72 para pacientes nunca hospitalizados; 7,24 años para pacientes que fueron hospitalizados inicialmente y después acudieron a consultas ambulatorias antes de tener el diagnóstico; y 0,09 años para pacientes diagnosticados en hospitalización, siendo esta su primer contacto con la atención sanitaria debida al trastorno. Debemos reseñar que este estudio define estos retrasos como el tiempo transcurrido desde la primera atención sanitaria hasta el diagnóstico (en contra de otros en los que el punto de partida era el primer síntoma) (137).

La revisión narrativa realizada por Lars Vedel Kessing y colegas abre la puerta a estudiar si el DSM-5 contiene criterios que pueden infra diagnosticar o retrasar el diagnóstico del trastorno bipolar. Sobre todo, la controversia se presenta en relación con el establecimiento de síntomas relacionados con la actividad o energía como criterio A en manía/hipomanía (21,159).

4.3.4. COMORBILIDADES/DX. DIFERENCIAL

Existen diversas patologías en las que es difícil establecer un diagnóstico diferencial con el trastorno bipolar y que, por tanto, resultan habitualmente factores de confusión en la práctica clínica.

El retraso diagnóstico se ve favorecido por la presentación de síntomas bipolares superpuestos con los de otras patologías como trastornos psicóticos, por consumo de sustancias, trastornos de la personalidad, TDAH o depresión unipolar (136,141,160,161).

Se ha evidenciado una coincidencia de síntomas en trastorno límite de la personalidad y trastorno bipolar tipo 2 (episodios hipomaníacos y mixtos depresivos) lo que complica realizar una distinción entre ambas entidades. Estudios han reflejado que una quinta parte de los pacientes con trastorno límite de la personalidad se ajustan a los criterios diagnósticos del trastorno bipolar tipo II (149,162,163).

Un porcentaje entre el 22% y el 37% de los individuos que reciben un diagnóstico inicial de depresión unipolar sufren en realidad trastorno bipolar (155,164-167). En un estudio de cortes con muestra de pacientes húngaros (n=8935), se obtiene que un diagnóstico previo (tanto en régimen ambulatorio como hospitalario) de depresión unipolar sin psicosis, esquizofrenia y algunos trastornos de la personalidad se asocian a un incremento del tiempo para el diagnóstico (137).

Los trastornos de ansiedad resultan una de las comorbilidades más frecuentes en trastorno bipolar y su presencia se ha asociado a un mayor retraso diagnóstico (la mediana del incremento era de 3 años). Este tipo de trastornos suele aparecer antes que el trastorno bipolar lo que puede hacer que los síntomas ansiosos enmascaren las manifestaciones iniciales del trastorno bipolar (136,168).

En el estudio transversal llevado a cabo por A. Murru y colegas se ha estudiado la asociación entre diferentes comorbilidades y el retraso en el tratamiento, lo cual está estrechamente relacionado con el tiempo que se retrase el diagnóstico. Se hallaron asociaciones estadísticamente significativas con los siguientes resultados: los pacientes con trastorno de la personalidad contaban con 3,42 más probabilidades de retraso en el tratamiento y los pacientes con cambios frecuentes de medicación con 1,15 más probabilidades. En el lado opuesto se encuentran los pacientes con polaridad maníaca predominante que tenían una probabilidad 4,42 veces menor de sufrir retraso en el tratamiento (169).

4.3.5. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD (PRÓDROMOS). INICIO EN INFANCIA O ADOLESCENCIA

Una edad de inicio temprana está asociado a un mayor retraso en el diagnóstico y tratamiento mayor que en pacientes con debut en edad adulta. Este hecho puede ser debido a una presentación compleja e inconstante en edades precoces, a una ausencia de conciencia clínica de la verdadera edad pico de debut, una demanda de ayuda más tardía o a una reserva a la hora de establecer un diagnóstico que conlleva una

estigmatización e implicaciones a lo largo de toda la vida (3,129,132,136,144,150,154,170).

Se demostró que los casos de debut con episodio maníaco o con síntomas psicóticos tenían un menor retraso estadísticamente significativo en recibir una evaluación psiquiátrica y en el tratamiento. En cambio, un inicio precoz o presentaciones como depresión, hipomanía o mixtas se asociaron a un retraso diagnóstico y terapéutico significativamente más prolongado (129).

Existe una dificultad para constatar los síntomas hipomaníacos inicialmente, sobre todo en la adolescencia temprana, momento en el que debutan aproximadamente dos tercios de los trastornos bipolares (149,151). Este hecho es debido a la presencia más elevada en estas edades de comorbilidades, episodios mixtos, fuga de ideas e irritabilidad; en lugar de la grandiosidad y euforia típicas del cuadro en adultos (141,171).

4.4. CONSECUENCIAS DEL RETRASO DIAGNÓSTICO

4.4.1. MÉDICAS: PSIQUIÁTRICAS Y SOMÁTICAS

El retraso en la filiación del trastorno (que conlleva una demora en la prescripción de un tratamiento óptimo) causa un incremento de la frecuencia y gravedad de episodios, un número superior de hospitalizaciones, un aumento de ciclación rápida, eleva el riesgo de padecer un trastorno por consumo de sustancias (pacientes que buscan automedicación de los síntomas) y amplifica el riesgo de suicidio. En relación con lo anterior se ha constatado que un tratamiento adecuado y precoz disminuye el riesgo de consumación autolítica; por el contrario, un tratamiento con AD en pacientes sin diagnóstico o con diagnóstico erróneo aumenta el riesgo suicida (129,136,141,152,172-178).

Las averiguaciones de algunos estudios sugieren que el mayor riesgo de recaídas puede estar debido, además de a un cambio agudo en la función neuronal, a un cambio crónico o neurosensibilización/neuroprogresión con el transcurso de la patología (179,180).

Con independencia del tipo de trastorno bipolar, existe una media de 3 años en la demanda de ayuda o asistencia sanitaria y otros dos años para la primera hospitalización. Cabe destacar que el primer intento autolítico es frecuente en ese intervalo. De este hecho podemos deducir que la primera tentativa de suicidio y la primera hospitalización son consecuencia de un agravamiento de un trastorno bipolar sin diagnosticar, erróneamente diagnosticado o indebidamente tratado (7,134,148).

Un diagnóstico inicial erróneo de depresión unipolar en lugar de trastorno bipolar puede llevar a instaurar tratamiento antidepresivo en monoterapia lo que tiene posibilidades de desencadenar un episodio maníaco, mixto, ciclación rápida, recaídas o posterior resistencia al tratamiento (127,152,155,181).

El dolor crónico parece estar asociado al retraso diagnóstico del trastorno bipolar, ya que el padecimiento del mismo se relaciona en un porcentaje significativo de casos con diagnósticos de depresión unipolar previos (145,182).

4.4.2. PERSONAL, FAMILIAR, SOCIAL, LABORAL, SALUD PÚBLICA

El padecimiento de trastorno bipolar ya ha sido demostrado como una causa del deterioro de la calidad de vida, sufriendo mayores tasas de aislamiento (soltería y divorcio) y peor desarrollo social. En el ámbito laboral estos individuos sufren mayores tasas de desempleo, especialmente con dificultades para reincorporarse o encontrar trabajo tras los episodios. También presentan menor productividad que la población laboral y mayor absentismo; todo ello está condicionado por el carácter crónico de la patología (141,149,183-186).

El retraso diagnóstico, asociado al consiguiente retraso en el tratamiento, provocará dificultades para alcanzar los objetivos educativos y desarrollo psicológico y social (provocando en el individuo un déficit en la adaptación social), dificultades para llevar a cabo actividades relacionadas con el momento vital, problemas laborales con aún mayores tasas de desempleo, incremento de hospitalizaciones, complicaciones médico-legales y respuesta incompleta a los estabilizadores del ánimo en el momento de su prescripción. Las recaídas suponen la principal causa de deterioro de la función social (126,127,132,136,172,173,175,183,187,188).

En conclusión, la enfermedad de por sí produce un deterioro en diversas esferas funcionales del paciente y un retraso diagnóstico hace que este empeoramiento se acentúe y cronifique.

4.4.3. COSTES

El trastorno bipolar con todos los trastornos vitales que ocasiona, mencionados en el punto anterior, provoca una serie de gastos adicionales derivados de la utilización del sistema sanitario en todos sus ámbitos (hospitalización, salud mental, atención primaria, etc.) o de otra procedencia (incapacidades temporales, absentismo laboral, baja productividad, etc.). El coste generado directamente por el tratamiento del trastorno bipolar es inferior al 20% de los costes totales. Diversos estudios reflejan que la mayor parte de los costes directos que produce la enfermedad están asociados a la hospitalización. Los costes indirectos provocados por la morbilidad y mortalidad prematura son muy significativos, asociándose a una pérdida de la productividad debido a los días de ausencia laboral e incapacidades temporales debidos a la comorbilidad (149,189,190).

Ha sido constatado por diversos estudios el incremento de costes médicos por parte de los pacientes con trastorno bipolar no identificado respecto a los que tienen un diagnóstico correcto de depresión o trastorno bipolar (165,191,192).

Un retraso diagnóstico o un diagnóstico inicial erróneo con instauración de tratamiento antidepresivo en monoterapia conlleva un incremento del número de

recaídas. Este aumento conlleva un incremento de los costes, descubriéndose en el estudio observacional prospectivo (193) que los costes directos en estos casos eran prácticamente el doble. Un menor retraso diagnóstico facilitaría una prescripción temprana de estabilizadores del ánimo, la prevención de las recaídas y, por tanto, un menor gasto económico (141,193).

4.5. MEJORAS Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

4.5.1. PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN TEMPRANA, IDENTIFICACIÓN PRECOZ, PACIENTES EN RIESGO O PRÓDROMOS

Existe una aparente justificación para el establecimiento de estrategias de prevención e intervención precoz, pero antes de desarrollarlas debemos identificar correctamente las distintas fases del trastorno empezando por la fase de vulnerabilidad, hasta la fase de inicio y la sintomática. Para ello se debe investigar para hallar criterios distintivos en la depresión inicial entre unipolar y bipolar, conocer mejor las manifestaciones iniciales del episodio maníaco o identificar los inicios de las formas más progresivas. Con el análisis de todos estos aspectos es posible que se reúna el conocimiento necesario para una estrategia de intervención precoz en estos ámbitos de la enfermedad o, en caso contrario, habrá que buscar nuevos enfoques para mejorar la prevención e intervención temprana (141,161).

Una revisión bibliográfica recoge la eficacia de algunas intervenciones pueden evitar que pacientes con síntomas prodrómicos terminen alcanzando el diagnóstico de trastorno bipolar completo. Estas consisten en incorporar a la práctica clínica habitual con pacientes bipolares el aprendizaje para detectar los pródromos, la identificación de pródromos idiosincrásicos y el manejo de estrategias de afrontamiento (149,194).

En casos en que el primer diagnóstico es de depresión es común la instauración de tratamiento con antidepresivos. En situaciones con riesgo de trastorno bipolar subyacente es fundamental la educación de los pacientes y familias para reconocer los síntomas tempranos de episodios de manía o hipomanía (disminución de las necesidades de descanso o sueño, sentimiento de autoconfianza exagerado, bienestar o creatividad inusual...). Debemos atender a marcadores clínicos como una historia familiar de trastorno bipolar o una edad de inicio temprana de alteraciones del ánimo para realizar un seguimiento adecuado (195).

La importancia de una intervención temprana reside en su utilidad para mejorar el curso de la enfermedad. Un ejemplo de ello es que puede prevenir un trastorno por abuso de sustancias en pacientes que buscan automedicar sus síntomas por no tener un diagnóstico y tratamiento adecuados (141,196).

Se ha hallado una discordancia diagnóstica entre la utilización exclusivamente de una entrevista clínica y la utilización de herramientas estructuradas (evalúan en función

de un conjunto de síntomas), siendo estas últimas capaces de identificar un mayor número de diagnósticos según los resultados de un artículo de investigación realizado por Erika F H Saunders y colegas (N=493). Resulta importante investigar la consistencia de esta evidencia así como delimitar en qué casos ofrece mayores beneficios la utilización de métodos diagnósticos estructurados (de autoevaluación o dirigidos por el facultativo) (197).

4.5.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS Y NEUROIMAGEN

Los estudios (180) y (198) han investigado la neuroprogresión con el transcurso de la enfermedad y la menor respuesta al tratamiento que se produce. Este hecho podría estar en relación con diversas alteraciones bioquímicas que, de ser identificados con mayor exactitud, podrían suponer un objetivo de tratamiento más específico. La identificación de la enfermedad nos permitiría individualizar intervenciones y tratamientos adaptados al momento de deterioro en cada estadio de la enfermedad, así como la implantación de estrategias de prevención (retrasando el inicio) y de intervención precoz (141,180,198).

Es probable que el estrés oxidativo juegue un papel fundamental en los trastornos del estado de ánimo. Este hecho se refleja con el estudio de 1 factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) cuyos valores disminuyen en los eventos agudos y se elevan con el tratamiento con estabilizadores del ánimo. Este hecho denota un beneficio de las intervenciones precoces para el correcto funcionamiento de la fisiología cerebral. Existen también hallazgos que sugieren ciertas alteraciones estructurales en la neuroimagen que preceden a la presentación clínica, aunque son por el momento inconsistentes las evidencias. De poder seguir este camino, se podría llegar a llevar a cabo intervenciones más precoces (199).

La resonancia magnética parece tener valor a la hora de identificar alteraciones anatómicas, poniendo de manifiesto diferencias en sustancia gris y blanca de regiones corticales y subcorticales en pacientes bipolares respecto a controles sanos. Este hecho supone otra vía de investigación en el avance del diagnóstico precoz (199).

El estudio transversal realizado por Xian-Feng Shi y colegas (N=37) estudió la relación colina/creatinina en el córtex cingulado anterior en adolescentes con depresión mayor respecto a trastorno bipolar. Halló una diferencia significativa siendo menor la relación colina/creatinina en pacientes con trastorno bipolar. El estudio tiene diversas limitaciones, pero abre la puerta a futuras investigaciones con el fin de conseguir en el futuro marcadores fiables para un reconocimiento precoz del trastorno bipolar, especialmente en los que debutan con episodio depresivo (200).

4.5.3. INSTRUMENTOS DE SCREENING, DETECCIÓN PRECOZ, ESCALAS

Son necesarios estudios que traten la validez y fiabilidad de la CIE y la DSM en el diagnóstico del trastorno bipolar analizando los últimos criterios introducidos y los nuevos propuestos, ya que es probable que estos provoquen una demora en el diagnóstico (159).

4.5.4. NECESIDAD DE MEJORAS

Dada la relación de los acontecimientos vitales estresantes con el retraso diagnóstico y el curso de la enfermedad, se presenta la necesidad de evaluar estos episodios y sus consecuencias en los pacientes (144). Para ello resulta fundamental la continuidad asistencial, por tanto, el estudio del modo en el que la continuidad asistencial o la ausencia de la misma afecta al retraso diagnóstico podría ser útil para mejorar la asistencia implicando a las políticas sanitarias (137).

Los problemas más destacados y, por tanto, puntos a mejorar son: la discriminación que sufren los enfermos mentales, la falta de integración entre la atención clínica física y mental, la escasez de fondos y recursos en la atención médica general y la falta de información que reciben los pacientes. La organización del sistema sanitario debería estar preparada para atender de un modo más adecuado las necesidades de los pacientes, la formación debería ofrecer más conocimientos psiquiátricos a los especialistas somáticos y viceversa y los pacientes, cuidadores y demás personas deberían recibir información sobre aspectos relevantes, lo que implicaría una disminución del retraso diagnóstico (201). Las ya comentadas y otras necesidades aún no cubiertas de los pacientes con trastorno bipolar se pueden observar en la Figura 2. Podemos destacar la necesidad de una buena evaluación e instauración terapéutica para evitar empeorar el curso de la patología o el abandono del tratamiento por inadecuada respuesta o efectos secundarios. También resulta fundamental el establecimiento de planes integrales que involucren al entorno del paciente, así como una óptima accesibilidad al sistema sanitario para la prevención y seguimiento de nuevos eventos y comorbilidades (202).

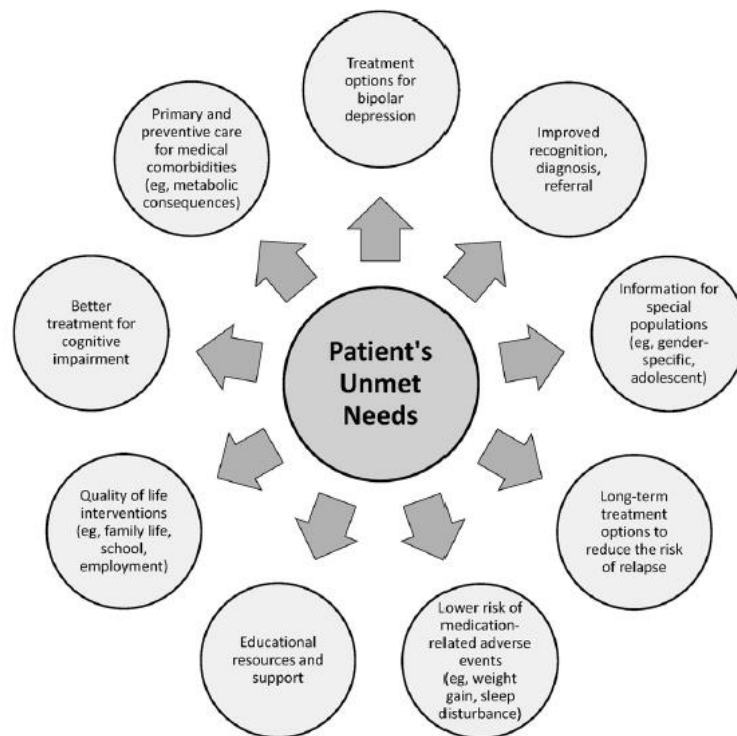


Figura 2. Necesidades insatisfechas de los pacientes con trastorno bipolar (202)

4.5.5. ESTRATEGIA DE CRIBADO EN AP

Con el fin de aliviar las consecuencias del trastorno bipolar no diagnosticado, resulta relevante llevar a cabo un cribado eficaz ya que puede contribuir al diagnóstico precoz. La Escala de diagnóstico del espectro bipolar (BSDS) y el Cuestionario de trastornos del estado de ánimo (MDQ) son cuestionarios de poca extensión y fácilmente valorables por un médico de atención primaria. En concreto, en el caso del retraso diagnóstico en el trastorno bipolar tipo II evidencia la necesidad de un cribado minucioso de síntomas hipomaníacos en pacientes atendidos por síntomas depresivos. En la práctica clínica debe alertar la depresión de inicio precoz, la comorbilidad ansiosa y la presencia de intentos autolíticos (136,155).

En el artículo publicado por Joseph Menzin y colegas se presenta un modelo de cribado poblacional con el que, basado en los datos de 2009, se demostraba que en 5 años los costes se reducirían aplicando un único cribado con el MDQ en pacientes con depresión mayor respecto a la estrategia de no cribar a la población (155).

5. DISCUSIÓN

En la revisión narrativa que presentamos se ha buscado evidenciar las causas y consecuencias del retraso diagnóstico presente en el trastorno bipolar (de media 7,2 años) (128).

Analizando bibliografía publicada relacionada con el tema de estudio hemos evidenciado diversas causas asociadas al retraso diagnóstico: sociobiográficas (el género femenino (136,138) y el reparo a la hora de buscar ayuda o comunicar los síntomas (141-143)); estresores (mayor número de eventos vitales estresantes (144)); clínicas, diagnósticas o debidas a un enmascaramiento (debut depresivo, trastorno tipo II, trastorno ansioso concomitante, desconsideración de la hipomanía como patológica, dificultad para recordar eventos pasados, criterios no idóneos para el diagnóstico, prescripción no indicada de estabilizadores del ánimo (21,127,129,136,145,147,149,158,159)); comorbilidades y diagnóstico diferencial (comorbilidad de trastorno por consumo de sustancias, trastornos psicóticos, trastorno de personalidad, depresión unipolar o TDAH (136,141,160,161)); historia natural de la enfermedad e inicio infantojuvenil (edad de inicio precoz, presentación depresiva, hipomaníaca o mixta respecto a la maníaca (3,129,132,136,144,150,154,170)).

Por otro lado, se han recogido una serie de consecuencias del retraso en el diagnóstico, que pueden ser de diferentes tipos: médicas (incremento de frecuencia y severidad de episodios asociado a peor pronóstico general de la patología (129,136,141,152,172-178)); costes (aumento de costes directos e indirectos); personal, familiar, laboral, social y de salud pública (empeora el funcionamiento del individuo en todas las esferas). Para paliar esta serie de problemas ocasionados por el retraso diagnóstico se presentan una serie de recursos que es necesario mejorar y emplear. Entre ellos se encuentran estrategias de cribado y detección precoz para identificar pacientes con pródromos, un abordaje temprano, la implantación de instrumentos de screening, la utilización de pruebas de neuroimagen y biomarcadores. Desgraciadamente muchas de estas estrategias y pruebas complementarias se encuentran en estudio o son difíciles de implementar de manera habitual.

Este trabajo se nutre de la literatura ya publicada sobre el tema que se aborda seleccionado y comparando diferentes fuentes. A lo largo de la revisión se aglutina información de estudios elaborados en muestras muy diversas (temporalmente, espacialmente, cualitativa o cuantitativamente), lo que permite una visión general de la evidencia actual acerca del retraso diagnóstico en el trastorno bipolar. También se aborda la cuestión desde un punto de vista longitudinal: desde cuantificación del mismo hasta las posibles intervenciones para solventarlo o reducirlo, pasando por las causas que lo provocan y consecuencias que origina. Así se trata de abordar el problema desde diferentes perspectivas y no analizar únicamente ciertos aspectos puntuales para conseguir una comprensión global del mismo.

A lo largo de la revisión apreciamos la magnitud del retraso sufrido por los pacientes con trastorno bipolar, tanto por la importancia cuantitativa en años como por las consecuencias que este conlleva en el desarrollo vital y en el curso de la patología. La demora en el diagnóstico asocia un retraso en el tratamiento adecuado, lo que genera parte importante de las consecuencias. Debemos tener en cuenta que las causas del problema son diversas, habitualmente son multifactoriales y no somos capaces de identificar una razón concreta. Resulta fundamental trabajar en estrategias que permitan una identificación e intervención precoces para reducir los tiempos diagnósticos y de tratamiento. En el presente trabajo se

recogen algunas de estas posibles mejoras y se plantean campos en los que es necesario seguir investigando y trabajando en el futuro.

En la elaboración del texto se han encontrado una serie de limitaciones:

- La revisión realizada es narrativa y se ha focalizado en revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis por lo tanto no tiene el rigor metodológico de una revisión sistemática o metaanálisis original.

- Las publicaciones revisadas son heterogéneas desde el punto de vista metodológico por lo que puede dificultar la comparación de resultados o las conclusiones que se puedan extraer.

6. CONCLUSIÓN

En resumen, en nuestra revisión narrativa se cuantifica el retraso diagnóstico en el trastorno bipolar basándonos en la evidencia actual (mayor de 7 años), y el retraso en el tratamiento asociado. Además, se identifican diversas causas de este retraso y se abordan las consecuencias que este produce en los pacientes en diferentes esferas. Por último, se plantean algunas herramientas para intentar solucionar el problema, como el cribado y la intervención temprana, y se expresan otros aspectos que se necesitan mejorar en el futuro.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. DynaMed. Bipolar Disorder. EBSCO Information Services. Accessed April 5, 2023. <https://www.dynamed.com/condition/bipolar-disorder>
2. García-Blanco AC, Sierra P, Livianos L. Nosología, epidemiología y etiopatogenia del trastorno bipolar: Últimas aproximaciones. *Psiquiatr Biol* [Internet]. 2014 [citado el 1 de mayo de 2023];21(3):89–94.
3. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241.
4. Price AL, Marzani-Nissen GR. Bipolar disorders: a review. *Am Fam Physician*. 2012 Mar 1;85(5):483-93
5. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. 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 Disord*. 2018 Mar;20(2):97-170
6. Moffitt T, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne B, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med*. 2010;40:899.
7. Mantere O, Suominen K, Leppämäki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsä E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: Baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord*. 2004;6:395–405.
8. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan W, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005.
9. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005;7:465–70.
10. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, et al. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jun;75(6):e578-86
11. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158: 420.
12. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2001;178:s128–33.
13. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2004;184:496–502.
14. Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, Borgwardt S. Mapping vulnerability to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37:170.
15. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:34.
16. Alloy LB, Abramson LY, Walshaw PD, Cogswell A, Grandin LD, Hughes ME, et al. Behavioral Approach System and Behavioral Inhibition System sensitivities and bipolar spectrum disorders: Prospective prediction of bipolar mood episodes. *Bipolar Disord*. 2008;10:310–22.
17. Johnson SL, Cueller AK, Ruggero C, Winett-Perlman C, Goodnick P, White R, et al. Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *J Abnorm Psychol*. 2008;117:268

18. Alloy LB, Abramson LY, Smith JM, Gibb BE, Neeren AM. Role of parenting and maltreatment histories in unipolar and bipolar mood disorders: Mediation by cognitive vulnerability to depression. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2006; 9:23–64.
19. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, Hultman CM. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 [citado el 3 de mayo de 2023];65(9):1034–40.
20. Trisha Suppes, MD, PhD. (2022). Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-clinical-features>
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)*, Washington, DC 2022.
22. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd edition, Oxford University Press, New York 2007.
23. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, et al. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol* 2012; 26:1108.
24. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530.
25. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:261.
26. Perlis RH, Ostacher MJ, Goldberg JF, et al. Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:2545.
27. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:339.
28. Mathias de Almeida K, Nery FG, Moreno RA, et al. A sib-pair analysis of impulsivity in bipolar disorder type I. *Compr Psychiatry* 2013; 54:1148.
29. Mitchell PB, Loo CK, Gould BM. Diagnosis and monitoring of bipolar disorder in general practice. *Med J Aust* 2010; 193:S10.
30. King MJ, MacDougall AG, Ferris S, et al. Impaired episodic memory for events encoded during mania in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2013; 205:213.
31. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, et al. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:120.
32. Peele PB, Xu Y, Kupfer DJ. Insurance expenditures on bipolar disorder: clinical and parity implications. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1286.
33. Perlis RH, Ostacher MJ, Uher R, et al. Stability of symptoms across major depressive episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11:867.
34. Post RM, Leverich GS, Nolen WA, et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003; 5:396.
35. De Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, et al. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 125:74.
36. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:680.
37. Grigolon RB, Trevizol AP, Cerqueira RO, et al. Hypersomnia and Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis of proportion. *J Affect Disord* 2019; 246:659.
38. Fiedorowicz JG, Persons JE, Assari S, et al. Depressive symptoms carry an increased risk for suicidal ideation and behavior in bipolar disorder without any additional contribution of mixed symptoms. *J Affect Disord* 2019; 246:775.
39. Morselli PL, Elgie R, GAMIAN-Europe. GAMIAN-Europe/BEAM survey I—global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5:265.
40. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 2013; 381:1663.

41. Trisha Suppes, MD, PhD. (2022). Bipolar disorder in adults: Assessment and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-assessment-and-diagnosis>
42. Work Group on Psychiatric Evaluation, American Psychiatric Association Steering Committee on Practice Guidelines. Psychiatric evaluation of adults. Second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006; 163:3.
43. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Psychiatric Evaluation of Adults, Second Edition, 2006. http://www.psych.org/MainMenu/PsychiatricPractice/PracticeGuidelines_1.aspx.
44. Freudenreich O, Nejad SH, Francis A, Fricchione GL. Psychosis, mania, and catatonia. In: *Textbook of Psychosomatic Medicine: Psychiatric Care of the Medically Ill, Second Edition*, Levenson JL (Ed), American Psychiatric Publishing, Washington, DC 2011. p.219.
45. Ghaemi SN, Stoll AL, Pope HG Jr. Lack of insight in bipolar disorder. The acute manic episode. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183:464.
46. Hilty DM, Brady KT, Hales RE. A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatr Serv* 1999; 50:201.
47. Sachs, G. Approach to the patient with elevated, expansive, or irritable mood. In: *The MGH Guide to Psychiatry in Primary Care*, Stern, TA, Herman, JB, Slavin, PL(Eds), McGraw-Hill, New York 1998. p.347.
48. Griswold KS, Pessar LF. Management of bipolar disorder. *Am Fam Physician* 2000; 62:1343.
49. Zimmerman M. Misuse of the Mood Disorders Questionnaire as a case-finding measure and a critique of the concept of using a screening scale for bipolar disorder in psychiatric practice. *Bipolar Disord* 2012; 14:127.
50. Zimmerman M. Screening for bipolar disorder: confusion between case-finding and screening. *Psychother Psychosom* 2014; 83:259.
51. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:543.
52. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:593.
53. Pavlova B, Perlis RH, Mantere O, et al. Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2017; 47:1107.
54. Hawton K, Sutton L, Haw C, et al. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:693.
55. McIntyre RS, Soczynska JK, Bottas A, et al. Anxiety disorders and bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord* 2006; 8:665.
56. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161:2222.
57. Goes FS, McCusker MG, Bienvenu OJ, et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2012; 42:1449.

58. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006; 189:20.
59. Sala R, Goldstein BI, Morcillo C, et al. Course of comorbid anxiety disorders among adults with bipolar disorder in the U.S. population. *J Psychiatr Res* 2012; 46:865.
60. Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Nery-Fernandes F, et al. The impact of comorbid posttraumatic stress disorder on bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 2010; 123:71.
61. Simon NM. Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 Suppl 2:10.
62. Bellani M, Hatch JP, Nicoletti MA, et al. Does anxiety increase impulsivity in patients with bipolar disorder or major depressive disorder? *J Psychiatr Res* 2012; 46:616.
63. Neves FS, Malloy-Diniz LF, Corrêa H. Suicidal behavior in bipolar disorder: what is the influence of psychiatric comorbidities? *J Clin Psychiatry* 2009; 70:13.
64. Simon GE, Hunkeler E, Fireman B, et al. Risk of suicide attempt and suicide death in patients treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9:526.
65. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1467.
66. Klassen LJ, Katzman MA, Chokka P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010; 124:1.
67. McIntyre RS, Kennedy SH, Soczynska JK, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12.
68. Rydén E, Thase ME, Stråht D, et al. A history of childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) impacts clinical outcome in adult bipolar patients regardless of current ADHD. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120:239.
69. Fornaro M, Daray FM, Hunter F, et al. The prevalence, odds and predictors of lifespan comorbid eating disorder among people with a primary diagnosis of bipolar disorders, and vice-versa: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021; 280:409.
70. McElroy SL, Frye MA, Helleman G, et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 128:191.
71. Brietzke E, Moreira CL, Toniolo RA, Lafer B. Clinical correlates of eating disorder comorbidity in women with bipolar disorder type I. *J Affect Disord* 2011; 130:162.
72. McElroy SL, Crow S, Biernacka JM, et al. Clinical phenotype of bipolar disorder with comorbid binge eating disorder. *J Affect Disord* 2013; 150:981.
73. Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008; 161:51.
74. Amerio A, Stubbs B, Odone A, et al. The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2015; 186:99.
75. Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW, Kessler RC. DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007; 62:553.
76. Fan AH, Hassell J. Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1794.
77. Post RM, Leverich GS, McElroy S, et al. Prevalence of axis II comorbidities in bipolar disorder: relationship to mood state. *Bipolar Disord* 2018; 20:303.
78. Swartz HA, Pilkonis PA, Frank E, et al. Acute treatment outcomes in patients with bipolar I disorder and co-morbid borderline personality disorder receiving medication and psychotherapy. *Bipolar Disord* 2005; 7:192.
79. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, et al. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disord* 2003; 5:115.

80. Fornaro M, Orsolini L, Marini S, et al. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: Systematic review and metaanalysis. *J Affect Disord* 2016; 195:105.
81. Cerimele JM, Bauer AM, Fortney JC, Bauer MS. Patients With Co-Occurring Bipolar Disorder and Posttraumatic Stress Disorder: A Rapid Review of the Literature. *J Clin Psychiatry* 2017; 78:e506.
82. Subramaniam M, Abdin E, Vaingankar JA, Chong SA. Prevalence, correlates, comorbidity and severity of bipolar disorder: results from the Singapore Mental Health Study. *J Affect Disord* 2013; 146:189.
83. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:57.
84. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, et al. Epidemiology of DSM-5 drug use disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry* 2016; 73:39.
85. Baethge C, Hennen J, Khalsa HM, et al. Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2008; 10:738.
86. Jaffee WB, Griffin ML, Gallop R, et al. Depression precipitated by alcohol use in patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:171.
87. Frye MA, Salloum IM. Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disord* 2006; 8:677.
88. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord* 2005; 7:119.
89. Ostacher MJ, Perlis RH, Nierenberg AA, et al. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2010; 167:289. (4.96)
90. Swann AC. The strong relationship between bipolar and substance-use disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1187:276.
91. Gaudiano BA, Uebelacker LA, Miller IW. Impact of remitted substance use disorders on the future course of bipolar I disorder: findings from a clinical trial. *Psychiatry Res* 2008; 160:63.
92. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, et al. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:851.
93. Hoblyn JC, Balt SL, Woodard SA, Brooks JO 3rd. Substance use disorders as risk factors for psychiatric hospitalization in bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2009; 60:50.
94. Goldstein BI, Levitt AJ. A gender-focused perspective on health service utilization in comorbid bipolar I disorder and alcohol use disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:925.
95. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry* 2005; 66:730.
96. Mammen G, Rueda S, Roerecke M, et al. Association of Cannabis With Long- Term Clinical Symptoms in Anxiety and Mood Disorders: A Systematic Review of Prospective Studies. *J Clin Psychiatry* 2018; 79.
97. Goldstein BI, Levitt AJ. The specific burden of comorbid anxiety disorders and of substance use disorders in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10:67.

98. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:41.
99. Mazza M, Mandelli L, Di Nicola M, et al. Clinical features, response to treatment and functional outcome of bipolar disorder patients with and without cooccurring substance use disorder: 1-year follow-up. *J Affect Disord* 2009; 115:27.
100. Kilbourne AM, Perron BE, Mezuk B, et al. Co-occurring conditions and healthrelated quality of life in patients with bipolar disorder. *Psychosom Med* 2009; 71:894.
101. Singh J, Mattoo SK, Sharan P, Basu D. Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar Disord* 2005; 7:187.
102. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Nichols CM, et al. Aggression and substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8:496.
103. McDermott BE, Quanbeck CD, Frye MA. Comorbid substance use disorder in women with bipolar disorder associated with criminal arrest. *Bipolar Disord* 2007; 9:536.
104. Vornik LA, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 7:24.
105. Brown ES. Bipolar disorder and substance abuse. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28:415.
106. Potash JB, Kane HS, Chiu YF, et al. Attempted suicide and alcoholism in bipolar disorder: clinical and familial relationships. *Am J Psychiatry* 2000; 157:2048.
107. Comtois KA, Russo JE, Roy-Byrne P, Ries RK. Clinicians' assessments of bipolar disorder and substance abuse as predictors of suicidal behavior in acutely hospitalized psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 2004; 56:757.
108. Sajatovic M, Bauer MS, Kilbourne AM, et al. Self-reported medication treatment adherence among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2006; 57:56.
109. Manwani SG, Szilagyi KA, Zablotsky B, et al. Adherence to pharmacotherapy in bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1172.
110. Mackin P, Young AH. Rapid cycling bipolar disorder: Historical overview and focus on emerging treatments. *Bipolar Disord*. 2004;6:523–9.
111. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:339–44.
112. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:931.
113. Staudt Hansen P, Frahm Laursen M, Grøntved S, et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder-A nationwide study with 20 years of follow-up. *Bipolar Disord* 2019; 21:270.
114. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011; 131: 101–104.
115. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49:785.
116. Dennehy EB, Marangell LB, Allen MH, et al. Suicide and suicide attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 2011; 133:423.
117. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015; 17:1.
118. Persons JE, Lodder P, Coryell WH, et al. Symptoms of mania and anxiety do not contribute to suicidal ideation or behavior in the presence of bipolar depression. *Psychiatry Res* 2022; 307:114296.

119. Cassidy F. Risk factors of attempted suicide in bipolar disorder. *Suicide Life Threat Behav* 2011; 41: 6–11.
120. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002; 359: 241–247.
121. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep* 2020; 22:6
122. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet* 2009; 373:1372.
123. Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:844.
124. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res* 2005; 9:279.
125. Schaffer A, Isometsä ET, Azorin JM, et al. A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder: Part II of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49:1006.
126. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 377: 2093–2102. (17.10)
127. Hong, W., Zhang, C., Xing, M. J., Peng, D. H., Wu, Z. G., Wang, Z. W., Chen, J., Yuan, C. M., Su, Y. S., Hu, Y. Y., Cao, L., Wang, Y., Huang, J., Lu, W. H., Yi, Z. H., Yu, X., Zhao, J. P., Zhang, Q., & Fang, Y. R. (2016). Contribution of long duration of undiagnosed bipolar disorder to high frequency of relapse: A naturalistic study in China. *Comprehensive psychiatry*, 70, 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.06.013>
128. 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. <https://doi.org/10.1111/acps.13490>
129. Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., Mathieu, F., Gard, S., Mbailara, K., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Wajsbrot-Elgrabli, O., Leboyer, M., Scott, J., & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 127(2), 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>
130. Backlund L, Ehnvall A, Hetta J, Isacson G, Agren H. Identifying predictors for good lithium response—a retrospective analysis of 100 patients with bipolar disorder using a lifecharting method. *Eur Psychiatry*. 2009;24(3):171-177.
131. Berk M, Dodd S, Callaly P, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 2007;103:181-186.
132. McCraw S, Parker G, Graham R, Synnott H, Mitchell P. The duration of undiagnosed bipolar disorder: effect on outcomes and treatment response. *J Affect Disord*. 2014;168:422-429.
133. Nery-Fernandes F, Quarantini L, Guimaraes J, et al. Is there an association between suicide attempt and delay of initiation of mood stabilizers in bipolar I disorder? *J Affect Disord*. 2012; 136:1082-1087.

134. Schaffer A, Cairney J, Cheung A, Veldhuizen S, Levitt A. Use of treatment services and pharmacotherapy for bipolar disorder in a general population-based mental health survey. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):386-393. doi:10.4088/jcp.v67n0308
135. Stagnaro J, Cia A, Vommaro H, et al. Delays in making initial treatment contact after the first onset of mental health disorders in the Argentinean study of mental health epidemiology. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(2):240-250. doi:10.1017/S2045796018000094
136. Keramatian, K., Pinto, J. V., Schaffer, A., Sharma, V., Beaulieu, S., Parikh, S. V., & Yatham, L. N. (2022). Clinical and demographic factors associated with delayed diagnosis of bipolar disorder: Data from Health Outcomes and Patient Evaluations in Bipolar Disorder (HOPE-BD) study. *Journal of affective disorders*, 296, 506–513. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.094>
137. Lublóy, Á., Keresztúri, J. L., Németh, A., & Mihalicza, P. (2020). Exploring factors of diagnostic delay for patients with bipolar disorder: a population-based cohort study. *BMC psychiatry*, 20(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2483-y>
138. Kessing LV. Diagnostic stability in bipolar disorder in clinical practise as according to ICD-10. *J Affect Disord* 2005;85:293-9.
139. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:169–179.
140. Viguera AC, Baldessarini RJ, Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord* 2001;3:245–252.
141. Conus, P., Macneil, C., & McGorry, P. D. (2014). Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention. *Bipolar disorders*, 16(5), 548–556. <https://doi.org/10.1111/bdi.12137>
142. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31: 281–294.
143. Ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002; 68: 203–
144. Av Kák Kollsker, S., Coello, K., Stanislaus, S., Melbye, S., Lie Kjaerstad, H., Stefanie Ormstrup Sletved, K., Vedel Kessing, L., & Vinberg, M. (2022). Association between lifetime and recent stressful life events and the early course and psychopathology in patients with newly diagnosed bipolar disorder, first-degree unaffected relatives and healthy controls: Cross-sectional results from a prospective study. *Bipolar disorders*, 24(1), 59–68. <https://doi.org/10.1111/bdi.13093>
145. Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, Hood K, Craddock N, Simpson SA: Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry* 2011, 199(1):49–56.
146. Fritz, K., Russell, A. M. T., Allwang, C., Kuiper, S., Lampe, L., & Malhi, G. S. (2017). Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable?. *Bipolar disorders*, 19(5), 396–400. <https://doi.org/10.1111/bdi.12499>
147. Benazzi F. A prediction rule for diagnosing hypomania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:317– 322.
148. Mantere, O., Suominen, K., Arvilommi, P., Valtonen, H., Lepp"am"aki, S., Isomets"a, E., 2008. Clinical predictors of unrecognized bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*. 10, 238–244.
149. Fagiolini, A., Forgione, R., Maccari, M., Cuomo, A., Morana, B., Dell'Osso, M. C., Pellegrini, F., & Rossi, A. (2013). Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 148(2-3), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.001>
150. Bauer, M., Andreassen, O. A., Geddes, J. R., Vedel Kessing, L., Lewitzka, U., Schulze, T. G., & Vieta, E. (2018). Areas of uncertainties and unmet needs in bipolar disorders: clinical and research perspectives. *The lancet. Psychiatry*, 5(11), 930–939. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30253-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30253-0)

151. Angst, J., 2006. Do many patients with depression suffer from bipolar disorder? *Canadian Journal of Psychiatry* 51, 3–5.
152. Ghaemi SN, Ko JY. “Cade’s disease” and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*. 2002;47:125-134.
153. Hirschfeld R, Calabrese J, Weissman M, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:53-59.
154. Smith DJ, Ghaemi N. Is underdiagnosis the main pitfall when diagnosing bipolar disorder? *Yes*. *BMJ* 2010;340: c854.
155. Menzin, J., Sussman, M., Tafesse, E., Duczakowski, C., Neumann, P., & Friedman, M. (2009). A model of the economic impact of a bipolar disorder screening program in primary care. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(9), 1230–1236. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04939>
156. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161–174.
157. Henry C, Etain B, MATHIEU F et al. A French network of bipolar expert centres: a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *J Affect Disord* 2011;131:358–363.
158. Rowe, D.L., 2007. Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 7, 841–852.
159. Kessing, L. V., González-Pinto, A., Fagiolini, A., Bechdorf, A., Reif, A., Yildiz, A., Etain, B., Henry, C., Severus, E., Reininghaus, E. Z., Morken, G., Goodwin, G. M., Scott, J., Geddes, J. R., Rietschel, M., Landén, M., Manchia, M., Bauer, M., Martinez-Cengotitabengoa, M., Andreassen, O. A., ... Vieta, E. (2021). DSM-5 and ICD-11 criteria for bipolar disorder: Implications for the prevalence of bipolar disorder and validity of the diagnosis - A narrative review from the ECNP bipolar disorders network. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 47, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.01.097>
160. Evans, D.L., 2000. Bipolar disorder: diagnostic challenges and treatment considerations. *J Clin Psychiatry*. 61 Suppl 13, 26–31.
161. Berk M, Berk L, Moss K, Dodd S, Malhi GS. Diagnosing bipolar disorder: how can we do it better? *Med J Aust* 2006; 184: 459–462.
162. Comtois, K.A., Cowley, D.S., Dunner, D.L., Roy-Byrne, P.P., 1999. Relationship between borderline personality disorder and Axis I diagnosis in severity of depression and anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 60, 752–758.
163. Gross, R., Olfson, M., Gameroff, M., Shea, S., Feder, A., Fuentes, M., Lantigua, R., Weissman, M.M., 2002. Borderline personality disorder in primary care. *Archives of Internal Medicine* 162, 53–60.
164. Hirschfeld RM. Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 14):5–9
165. McCombs JS, Ahn J, Tencer T, et al. The impact of unrecognized bipolar disorders among patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program: a 6-year retrospective analysis. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3):171–179.
166. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(10):804–808.
167. Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2002;1(3):146–148.
168. Duffy, A., Alda, M., Hajek, T., Sherry, S.B., Grof, P., 2010. Early stages in the development of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 121, 127–135.
169. Murru, A., Primavera, D., Oliva, M., Meloni, M. L., Vieta, E., & Carpiniello, B. (2015). The role of comorbidities in duration of untreated illness for bipolar spectrum disorders. *Journal of affective disorders*, 188, 319–323. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.009>

170. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:111–118.
171. Joyce PR. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med* 1984; 14: 145–149.
172. Dagani, J., Signorini, G., Nielssen, O., Bani, M., Pastore, A., de Girolamo, G., Large, M., 2017. Meta-analysis of the interval between the onset and management of bipolar disorder. *Can. J. Psychiatry* 62, 247–258.
173. Altamura, A.C., Buoli, M., Caldiroli, A., Caron, L., Cumerlato Melter, C., Dobrea, C., Cigliobianco, M., Zanelli Quarantini, F., 2015. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: a naturalistic study. *J. Affect. Disord.* 182, 70–75.
174. Lagerberg, T.V., Larsson, S., Sundet, K., Hansen, C.B., Hellvin, T., Andreassen, O.A., Melle, I., 2010. Treatment delay and excessive substance use in bipolar disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.* 198, 628–633.
175. Post, R.M., Leverich, G.S., Kupka, R.W., Keck, P.E., McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Frye, M. A., Luckenbaugh, D.A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., Nolen, W.A., 2010. Earlyonset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J. Clin. Psychiatry* 71, 864–872.
176. Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 456–463.
177. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 17 (Suppl.): 1–34.
178. Zis AP, Grof P, Webster M, Goodwin FK. Prediction of relapse in recurrent affective disorder. *Psychopharmacol Bull* 1980; 16: 47–49.
179. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 999–1010.
180. Berk M, Brnabic A, Dodd S et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord* 2011; 13: 87–98.
181. Bowden, C.L., 2005. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 84, 117–125.
182. Failde, I., Dueñas, M., Agüera-Ortíz, L., Cervilla, J. A., Gonzalez-Pinto, A., & Mico, J. A. (2013). Factors associated with chronic pain in patients with bipolar depression: a cross-sectional study. *BMC psychiatry*, 13, 112. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-112>
183. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment and health-care costs and utilization in bipolar disorders. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 139–154.
184. IsHak WW, Brown K, Aye SS, Kahloon M, Mobaraki S, Hanna R. Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012; 14: 6–18.
185. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 143–151.
186. McMorris BJ, Downs KE, Panish JM, Dirani R. Workplace productivity, employment issues, and resources utilization in patients with bipolar I disorder. *J Med Econ* 2010; 13: 23–32.
187. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 985–991.
188. Kessing, L.V., Vradi, E., Andersen, P.K., 2014. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 205, 214–220
189. Young, A.H., Rigney, U., Shaw, S., Emmas, C., Thompson, J.M., 2011. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system. *Journal of Affective Disorders* 133, 450–456.

190. Williams, M.D., Shah, N.D., Wagie, A.E., Wood, D.L., Frye, M.A., 2011. Direct costs of bipolar disorder versus other chronic conditions: an employer-based health plan analysis. *Psychiatric Services* 62, 1073–1078.
191. Birnbaum HG, Shi L, Dial E, et al. Economic consequences of not recognizing bipolar disorder patients: a cross-sectional descriptive analysis. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(10):1201–1209.
192. Shi L, Thiebaud P, McCombs JS. The impact of unrecognized bipolar disorders for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program. *J Affect Disord*. 2004;82(3):373–383.
193. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Windmeijer F, Knapp M. The cost of relapse for patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder in the EMBLEM study. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 556–566.
194. Sierra, P., Livianos, L., Arques, S., Castello, J., Rojo, L., 2007. Prodromal symptoms to relapse in bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 41, 385–391.
195. Gitlin M. J. (2018). Diagnosing latent bipolar disorder: A clinical dilemma. *Bipolar disorders*, 20(4), 300–302. <https://doi.org/10.1111/bdi.12648>
196. Geller B, Cooper TB, Sun K et al. Double blind placebo controlled study of lithium for adolescent bipolar disorder with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 171–178.
197. Saunders EFH, Mukherjee D, Waschbusch DA, Liao D, Pearl AM, Aksu E, et al. Predictors of diagnostic delay: Assessment of psychiatric disorders in the clinic. *Depress Anxiety* [Internet]. 2021 [citado el 17 de mayo de 2023];38(5):545–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33169441/>
198. Berk M, Conus P, Kapczinski F et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust* 2010; 193 (Suppl.): 36–40.
199. Berk M, Malhi GS, Hallam K, Gama CS, Dodd S, Andreazza AC, et al. Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 [citado el 17 de mayo de 2023];114(1–3):1–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18819715/>
200. Shi X-F, Forrest LN, Kuykendall MD, Prescott AP, Sung Y-H, Huber RS, et al. Anterior cingulate cortex choline levels in female adolescents with unipolar versus bipolar depression: a potential new tool for diagnosis. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 [citado el 17 de mayo de 2023];167:25–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.051>
201. Leboyer, M., & Kupfer, D. J. (2010). Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1689–1695. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06347yel>
202. McIntyre, R. S., & Calabrese, J. R. (2019). Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Current medical research and opinion*, 35(11), 1993–2005. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1636017>