

# El diagnóstico diferencial entre la Depresión Bipolar y la Depresión Monopolar en la práctica clínica

FANNY LEYTON A.<sup>1</sup>, ÁLVARO BARRERA<sup>2</sup>

## Bipolar depression and unipolar depression: differential diagnosis in clinical practice

*When assessing a patient with depression it is crucial not to miss a diagnosis of bipolar depression. In this review we suggest that it can be achieved, first, by consistently using standardised diagnostic criteria (e.g. DSM-IV-TR or ICD 10) and, second, by ascertaining the presence of some clinical features. The latter include previous episodes of mood elevation, current or past episodes of psychotic depression, onset of recurrent depressive disorder before the age of 25, a strong family history of mood disorder and suicide, lack of response or “wearing off” of response to well conducted antidepressant treatment, and an unusually fast response to antidepressants with features of elation. Although more and better research is required to establish the validity, sensitivity, specificity, and predictive value of each one of these features we suggest that from a practical point of view they would increase clinicians’ awareness of bipolar depression.*

(Rev Med Chile 2010; 138: 773-779).

**Key words:** Antidepressive agents; Depression; Mood disorders.

<sup>1</sup>Residente de Psiquiatría, Facultad de Medicina (Campus Sur), Universidad de Chile. Santiago de Chile.

<sup>2</sup>Consultant Psychiatrist, MRCPsych, PhD, MSc, Warneford Hospital, Oxford, y Facultad de Medicina, Universidad Mayor.

El presente trabajo no tuvo fuentes de apoyo financiero y sus autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido el 6 de agosto de 2009, aceptado el 19 de enero de 2010.

Correspondencia a:  
Dra. Fanny Leyton.  
Unidad de Salud Mental y Psiquiatría. Hospital San Martín de Quillota. Chile.  
Código postal: 2260494.  
E-mail:  
fanny.leyton@gmail.com.

### Glosario de términos usados en el texto:

Episodio Depresivo Mayor (EDM)	Estado patológico persistente de ánimo deprimido asociado a otros síntomas psíquicos y/o físicos, que afecta significativamente el funcionamiento global del sujeto <sup>2</sup>
Trastorno Bipolar (TB)	Trastorno psiquiátrico que cursa con episodios de manía, hipomanía, estados mixtos, depresión y períodos de eutimia (ánimo normal) <sup>1,2</sup>
Depresión Bipolar	Se refiere al Episodio Depresivo Mayor en un paciente con Trastorno Bipolar <sup>1,2</sup>
Depresión Monopolar	Se refiere al Episodio Depresivo Mayor en el que no existen antecedentes de Trastorno Bipolar <sup>1,2</sup>
Trastorno Depresivo Recurrente o Recidivante (TDR)	Se caracteriza por la presencia repetida de episodios mayores, sin la existencia de episodios de elevación patológica del ánimo <sup>1,2</sup>

El primer desafío al evaluar a un paciente con síntomas depresivos es establecer si éste sufre una reacción normal de tristeza o es un trastorno diagnosticable de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR<sup>1</sup> o la CIE 10<sup>2</sup>, tal como un Trastorno de Adaptación o un Episodio Depresivo

Mayor (EDM). Diagnosticar correctamente un EDM, cuya prevalencia estimada en Chile es  $9,2 \pm 0,7\%$  (promedio y error estándar<sup>3</sup>), es importante tanto por el riesgo de intento de suicidio y suicidio consumado<sup>4</sup> como por la disponibilidad de tratamientos farmacológicos y psicológicos eficaces<sup>5</sup>.

Una vez que se ha diagnosticado un EDM, es esencial establecer el diagnóstico diferencial entre un episodio de tipo "monopolar" o uno de tipo "bipolar". En el primer caso, el EDM es un episodio más en el contexto de un Trastorno Depresivo Recurrente o Recidivante (TDR)<sup>1,2</sup>. En el segundo caso, el EDM representa uno de los llamados "polos" del Trastorno Bipolar (TB), cuya prevalencia estimada en Chile es de  $2,2 \pm 0,5\%$  (promedio y error estándar)<sup>6</sup>. En otras palabras, en nuestro país potencialmente alrededor de 300 mil personas sufren de TB, condición asociada con una tasa de suicidio de 10 al 15%<sup>7</sup>, abuso de alcohol y drogas<sup>8</sup>, y un impacto muy negativo en el trabajo y la vida familiar y social<sup>9</sup>. Como todo trastorno psiquiátrico, el TB debe ser diagnosticado usando criterios estandarizados y la queja del paciente de tener "cambios bruscos de ánimo" debe ser sólo el comienzo de una evaluación clínica que debe evitar la presión derivada de "modas" diagnósticas. Por otro lado, el diagnóstico correcto y oportuno de la depresión bipolar es importante porque la mayoría de los pacientes con TB debutan con un EDM<sup>10-13</sup>. Además, después de un primer EDM pueden transcurrir hasta 5 años antes de que ocurra el primer episodio de elevación patológica del ánimo<sup>14,15</sup>. Aún en la actualidad, hasta 69% de las personas con TB reciben un diagnóstico inicial incorrecto<sup>16</sup> y la demora en el diagnóstico adecuado alcanza 9 años o más<sup>17</sup>.

Este artículo describe las características clínicas de un EDM que pueden alertar sobre la posibilidad de que sea la expresión de un TB preexistente o que el paciente tenga mayor riesgo de evolucionar hacia un TB. Consideramos que éste es un problema clínico relevante, que interesa no sólo a los especialistas pues la mayoría de los pacientes con depresión o bien no tiene contacto expedito con los sistemas de salud o, si lo tiene, este contacto es con médicos generales o de otras especialidades y sólo una minoría es evaluado por psiquiatras<sup>3,5</sup>.

### **Dificultades en el diagnóstico de la depresión bipolar**

El diagnóstico diferencial entre la depresión del TDR ("depresión monopolar") y la depresión del TB ("depresión bipolar"), según el DSM-IV-TR<sup>1</sup> y la CIE-10<sup>2</sup> depende de la presencia de episodios maníacos o hipomaníacos previos. Éste es el único

hecho clínico que permitiría diferenciarlas, pues en ambos manuales diagnósticos la descripción clínica de la depresión monopolar y la bipolar es similar. Aunque parece simple, establecer si el paciente ha sufrido de elevación patológica del ánimo en el pasado es una tarea no menor. Si durante la evaluación del EDM no se pregunta específicamente sobre síntomas previos o actuales de elevación anímica patológica el diagnóstico de la depresión bipolar (y por ende del TB) puede no realizarse<sup>10-12</sup>. De hecho, las personas con TB tienden a omitir la mención de episodios previos de ánimo elevado<sup>12</sup>, lo que puede ser acentuado por la distorsión cognitiva de la fase depresiva que lleva al paciente a centrarse en los aspectos negativos de su vida<sup>18</sup>, con olvido selectivo de los períodos durante los cuales se sintió extremadamente feliz y rebosante de energía. Por todo lo anterior, no es sorprendente que en un estudio de 250 pacientes afectados de un EDM el uso de entrevistas estructuradas para indagar sobre episodios previos de elevación de ánimo aumentó la detección del TB desde 28% a 45%<sup>10</sup>. Por lo tanto, en la evaluación de todo EDM sugerimos incluir rutinariamente preguntas que directamente se centren en detectar episodios previos o actuales de elevación patológica del ánimo.

Otro problema en la detección de episodios previos de elevación patológica del ánimo es que el paciente puede haber presentado hipomanías en lugar de manías. El DSM IV-TR distingue la hipomanía de la manía por su menor duración (hipomanía: 4 o más días; manía: un mínimo de una semana), menor deterioro funcional (laboral, familiar, o financiero), y ausencia de síntomas psicóticos<sup>1</sup>. Sin embargo, dicha menor severidad puede ser más aparente que real. Tanto la hipomanía como la manía llevan a impulsividad en el terreno financiero o sexual, así como a irritabilidad, agresividad, abuso de alcohol o drogas, con deterioro de las relaciones de pareja, familiares, laborales, y sociales. Pese a ello, una proporción de pacientes no consideran sus fases de hipomanía como un estado anormal o negativo, e inclusive algunos desearían retornar a un estado que asocian con una mayor asertividad y productividad laboral<sup>19</sup>. Como corolario, se recomienda entrevistar a familiares o amigos cercanos que puedan aportar información más confiable sobre períodos previos de elevación patológica del ánimo<sup>12</sup>.

A continuación describiremos algunas carac-

terísticas que creemos ayudarán al clínico a considerar la posibilidad de que se esté en presencia de un paciente cuyo EDM corresponde a la fase depresiva de un TB.

### Depresión bipolar versus monopolar

El término “bipolar”, introducido por Leonhard en el año 1956, fue posteriormente usado por Angst, Perris y Winokur para diferenciar los trastornos afectivos “bipolares” de los “monopolares”<sup>20</sup>. Aunque en las últimas décadas se han publicado diversos trabajos y revisiones centrados en cómo distinguir la depresión bipolar de la monopolar<sup>10-12</sup> la evidencia es aún limitada y el debate continúa. Sin embargo, en la práctica se requiere de indicadores clínicos que al menos alerten sobre la posibilidad de estar en presencia de una depresión bipolar. Esto es particularmente importante, entre otras razones, dado que el riesgo de suicidio parece ser más elevado en la depresión bipolar que en la monopolar<sup>21</sup> y que los pacientes con TB sufren de mayor comorbilidad, incluyendo el abuso de alcohol y otras sustancias, trastornos ansiosos, y trastornos de la personalidad. Un diagnóstico incorrecto prolongará el sufrimiento asociado con una peor calidad de vida<sup>10-12</sup>.

En términos de tratamiento, la evidencia más reciente sugiere que la depresión monopolar y la

bipolar son diferentes<sup>22</sup>. Cuando un paciente con depresión bipolar es tratado como si sufriera de una monopolar, es decir, con antidepresivos en monoterapia, se tiende a obtener sólo una recuperación parcial<sup>23</sup>, se observa un mayor riesgo de “viraje” hacia estados de hipomanía o manía<sup>24</sup> y de evolución hacia estados mixtos (presencia simultánea de síntomas de EDM y manía, de por al menos una semana de duración), y hacia el “ciclaje rápido” (la ocurrencia de 4 o más episodios afectivos en un año)<sup>25,26</sup>. Los pacientes “cicladores rápidos” son más difíciles de diagnosticar, pasan en total más tiempo enfermos, y tienen peor pronóstico<sup>26</sup>; el tratamiento antidepresivo en estos casos se ha asociado a un mayor riesgo de suicidio<sup>27</sup> y la suspensión de los antidepresivos puede reducir la frecuencia de “ciclos” de ánimo patológico<sup>28</sup>.

Las investigaciones que se han abocado a diferenciar la depresión bipolar de la monopolar han adolecido de falencias metodológicas: o bien son estudios transversales o frecuentemente se ha tratado de ensayos clínicos de medicamentos. Los pocos trabajos prospectivos específicamente diseñados para estudiar el tema que nos aboca han sido más bien pequeños y con períodos de seguimiento más bien breves<sup>13</sup>. Por estas razones, las características discutidas a continuación deben tratarse con cautela pues su uso simplista podría llevar a un diagnóstico excesivo de bipolaridad.

**Tabla. Características clínicas sugerentes de riesgo de bipolaridad en un paciente con un Episodio Depresivo Mayor**

Sospecha de Depresión Bipolar	
Antecedentes familiares (primer grado y otros familiares)	Trastorno Bipolar o EDM <sup>10-12,29</sup>
Curso de la enfermedad	Inicio precoz (antes de los 25 años) <sup>10-12</sup> 3 o más episodios depresivos previos <sup>10-12</sup> EDMs de menos de 3 meses de duración <sup>10-12</sup>
Síntomas	El EDM previo o actual cursa con síntomas psicóticos (alucinaciones y/o delirios) <sup>10-12</sup> El EDM presenta síntomas atípicos (hipersomnia, hiperfagia, aumento de peso) <sup>10-12</sup> El paciente presenta, además de los síntomas propios del EDM, 1 o más síntomas maníacos: disminución de la necesidad de dormir, aumento de la actividad, aceleración del lenguaje o del pensamiento, inquietud o agitación motora, irritabilidad <sup>13,30,31</sup>
Respuesta al tratamiento con antidepresivos	Recuperación parcial con dosis terapéuticas o bien la mejoría se “agota” o bien en el curso del tratamiento el paciente desarrolla síntomas maníacos <sup>12,24,26,40</sup>

## Historia familiar

Los pacientes con depresión monopolar tienen mayor frecuencia de familiares con historia de depresión<sup>29</sup> mientras que aquellos con depresión bipolar tienen más frecuentemente familiares con TB<sup>10-12,29</sup>. Sin embargo, dada la frecuencia con que el TB no es diagnosticado, se recomienda considerar cuidadosamente la historia familiar de depresión, en particular si se asocia con suicidio, psicosis, abuso de sustancias o resistencia a tratamiento<sup>12</sup>. También se recomienda considerar no sólo a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) sino también la familia extendida (abuelos y otros familiares biológicos).

## Síntomas de la enfermedad

*Síntomas atípicos.* Parece ser que los pacientes con un EDM que sufren de un TB ya diagnosticado o que posteriormente evolucionarán hacia un TB presentan con mayor frecuencia uno o más de los llamados síntomas "atípicos" de depresión<sup>10-12</sup> tales como hipersomnia (sueño incrementado), hiperfagia (apetito incrementado) y aumento de peso.

*Síntomas psicóticos.* Los síntomas psicóticos, ya sea en episodios previos, actuales o durante una depresión postparto, parecen estar más asociados con la presencia de una depresión bipolar<sup>10-12</sup>.

*Síntomas maníacos.* Estos se encuentran más frecuentemente en pacientes con depresión bipolar que en pacientes con depresión monopolar<sup>30,31</sup> e incluyen la irritabilidad (se ofenden con extrema facilidad, tienen una actitud confrontacional), aceleración del curso del pensamiento y del lenguaje, distractibilidad (estímulos menores capturan la atención y hacen perder el hilo de la conversación), inquietud psicomotora (no poder dejar de moverse), agitación psicomotora (aumento de la actividad con riesgo de lesión a sí mismo o a terceros), menor necesidad de sueño, y aumento global de la actividad (se hacen más cosas que lo habitual en el hogar, el trabajo o socialmente)<sup>13</sup>. Se podría afirmar, con cautela, que un paciente deprimido que presenta más de un síntoma de tipo maníaco debe ser observado cuidadosamente, ya que existe el riesgo de que pueda sufrir de un TB<sup>13,31</sup>.

*Otros síntomas psicomotores.* El retraso o la lentitud psicomotora (reducción de los movi-

mientos voluntarios) parece ser más frecuente en la depresión bipolar, aunque esto no es un hecho universal<sup>10-12</sup>. Al parecer cualquier cambio objetivo y observable en el nivel de actividad psicomotora (disminución o aumento) puede ayudar a diferenciar entre la depresión bipolar y la monopolar.

*Síntomas de ansiedad y trastornos de ansiedad.* El significado de la ansiedad severa, ya sea como síntoma o como un trastorno propiamente tal, en el diagnóstico diferencial entre la depresión monopolar y la bipolar no es claro. Los síntomas ansiosos aislados parecen ser más frecuentes en pacientes con depresión monopolar<sup>33</sup>. Aunque esto podría reflejar las características de los pacientes estudiados más que de una diferencia real. Por ejemplo, Perlis et al estudiaron 1.551 pacientes con depresión bipolar y pacientes con la forma monopolar y encontraron que aquellos con depresión bipolar tenían una menor frecuencia de síntomas ansiosos. Sin embargo, todos los pacientes que sufrían de trastornos de ansiedad propiamente tales habían sido excluidos del estudio<sup>33</sup>. Por otro lado, cuando se consideran los trastornos de ansiedad propiamente tales en pacientes con TB, el Trastorno de Pánico (TP), Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)<sup>34,35</sup> son más frecuentes que en la depresión monopolar. Por ejemplo, en 236 pacientes el TP estaba presente en el 37,8% de los sujetos con depresión bipolar versus 14,4% en los con monopolar y el TAG estaba presente en el 27,3% versus el 9,7% respectivamente<sup>34</sup>.

## Curso de la enfermedad

*Curso del episodio depresivo.* En esta área los hallazgos han sido más consistentes. Los pacientes con TB o en riesgo de desarrollarlo sufren del primer EDM a una edad más temprana (generalmente antes de los 25 años) que los pacientes con depresión monopolar, han sufrido de más episodios depresivos al momento de consultar (al menos 3), y sus episodios depresivos tienden a ser más breves (menos de 3 meses)<sup>10-12</sup>.

## Comorbilidad y conducta suicida

Los pacientes con TB sufren de más comorbilidad en comparación con los pacientes afectados de depresión monopolar<sup>10-12</sup>. Las condiciones comórbidas incluyen principalmente el abuso de sustancias, que puede llegar hasta el 60% a lo largo

de la vida en pacientes con TB<sup>8</sup>, los trastornos de ansiedad ya mencionados, y los trastornos de la personalidad<sup>35</sup>.

La conducta suicida en pacientes con TB es más frecuente que entre los pacientes con un Trastorno Depresivo Recurrente (TDR). Aproximadamente el 30% de los pacientes con TB ha realizado un intento suicida a lo largo de su vida, en comparación con alrededor de 16% de los pacientes con depresión monopolar y 4% de los pacientes con cualquier otra patología psiquiátrica<sup>36</sup>. La mayoría de los intentos suicidas en pacientes con TB ocurren durante episodios depresivos o mixtos os pacientes afectados de depresión monopolar<sup>10-12</sup>. Es importante señalar que el tratamiento a largo plazo con litio se asocia con un menor riesgo suicida<sup>22,37</sup>.

### Uso de antidepresivos en el tratamiento de la depresión bipolar

En primer lugar, los antidepresivos no parecen ser tan efectivos en el tratamiento de la depresión bipolar como en el tratamiento de pacientes con depresión monopolar. Específicamente, los pacientes con depresión bipolar parecen responder sólo con una mejoría parcial<sup>23</sup> y el efecto de los antidepresivos se "agota", es decir, tras una mejoría inicial de algunas semanas la persona se deprime nuevamente<sup>12</sup>.

El uso de antidepresivos en la depresión bipolar parece no ser inocuo, pese a ser una práctica común<sup>38</sup>. Los pacientes con depresión bipolar que reciben antidepresivos están expuestos al riesgo de desarrollar episodios de ánimo mixto, hipomanía o manía<sup>22,24-26</sup> y a un riesgo incrementado de conducta suicida<sup>27</sup>, en especial si los antidepresivos se usan en monoterapia y no en combinación con estabilizadores del ánimo<sup>22</sup>. Se ha estimado que la tasa de viraje desde la depresión hacia la hipomanía o manía varía entre 7% y 30%<sup>22</sup>. Sin embargo, algunos autores consideran el llamado viraje como parte de la evolución natural de la enfermedad y no necesariamente un fenómeno inducido por los antidepresivos<sup>11</sup>. En todo caso, ciertos antidepresivos parecen tener una menor tendencia a inducir viraje, en particular los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (tales como el citalopram, la fluoxetina y la paroxetina) y el bupropión<sup>39</sup>. Los antidepresivos

tricíclicos y la venlafaxina parecen tener un riesgo incrementado de inducir viraje hacia la manía<sup>22</sup>. En un ensayo clínico de 10 semanas se observó que los pacientes con más susceptibilidad a virar hacia la elevación de ánimo con antidepresivos fueron aquellos que durante el EDM presentaban síntomas como aumento de la psicomotricidad o aceleración del pensamiento y del lenguaje<sup>28</sup>. Por otro lado, se ha sugerido que en el tratamiento de la depresión bipolar, el uso de antidepresivos en combinación con estabilizadores del ánimo no es más efectivo que la monoterapia con estabilizadores del ánimo<sup>40</sup> lo cual hace al menos cuestionable la necesidad de usar antidepresivos.

Con todo, no existe unanimidad sobre la utilidad o posibles riesgos de usar antidepresivos en pacientes con depresión bipolar<sup>11,22</sup>. En nuestra opinión, las recuperaciones "ultrarrápidas" (dentro de unos pocos días) de un EDM deberían alertar del riesgo de que el paciente esté desarrollando un viraje hacia la manía. Debe recordarse que los antidepresivos tardan al menos dos semanas en manifestar su acción<sup>5</sup>.

### Tratamientos específicos para la depresión bipolar

Aunque este tema escapa al objetivo central de este artículo, es importante mencionar estudios recientes con resultados promisorios en la búsqueda de tratamientos específicos para la depresión bipolar que, además, evitan el uso de antidepresivos. Por ejemplo, la quetiapina en monoterapia ha demostrado ser más efectiva que el placebo en el tratamiento agudo de pacientes con depresión bipolar<sup>41</sup>. Otro estudio reciente<sup>42</sup> de pacientes con depresión bipolar asignados aleatoriamente a tratamiento en monoterapia con litio o lamotrigina por 16 semanas mostró que ambos medicamentos eran igualmente efectivos para el tratamiento de depresión bipolar. Una limitación de estos estudios fue no haber incluido un grupo control con antidepresivos. En cuanto al riesgo de viraje hacia la manía, ambos estudios reportan riesgos muy bajos de "viraje" hacia la manía: en el estudio con quetiapina, con 509 pacientes y una duración de 8 semanas, 7% de los pacientes con placebo viraron hacia la elevación patológica del ánimo, lo cual ocurrió solamente en el 2% al 4% de los pacientes con quetiapina<sup>41</sup>.



## Conclusión

Se han mencionado algunas características que podrían incrementar el nivel de detección de la depresión bipolar. Si bien se pueden describir ciertas diferencias entre la depresión monopolar y la bipolar, es evidente que existe un grado importante de incertidumbre cuya elucidación requiere de estudios metodológicamente sólidos. Aún así, en este momento parece razonable proponer que existen ciertas características clínicas asociadas con un mayor riesgo de desarrollar un TB. La identificación de estos pacientes "de alto riesgo" permitiría tomar medidas específicas, tales como controles más frecuentes, monitorizar la aparición de síntomas de hipomanía o de ánimo mixto, y derivar oportunamente al especialista si se sospecha que hay características sugerentes de bipolaridad. Esto último es particularmente importante si se consideran los hallazgos recientes que sugieren que el tratamiento de la depresión bipolar y la monopolar podrían ser diferentes.

## Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, text rev. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2000.
2. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1992.
3. Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Saldaivia S, Levav I, Torres S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile psychiatric prevalence study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1362-70.
4. Lönnqvist J. Psychiatric Aspects of Suicidal Behaviour: Depression. En: Hawton K, Heeringen KV, editores: *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. Chichester, England: John Wiley and Sons 2000; p. 107-20.
5. National Collaborating Centre For Mental Health in collaboration with National Institute Of Clinical Evidence. National Clinical Practice Guideline Number 23: depression: management depression in primary and secondary care, London UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2004.
6. Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Kohn R, Torres S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM-III-R/CIDI) (ECEP). *Rev Med Chile* 2002; 130: 527-36.
7. McIntyre RS, Muzina DJ, Kemp DE, Blank D, Woldeyohannes HO, Lofchy J, et al. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10: 66-72.
8. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 19: 2511-8.
9. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord* 2008; 108: 49-58.
10. Bowden C. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2005; 84: 117-25.
11. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, et al. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 535-49.
12. Ghaemi S, Saggese J, Goodwin F. Diagnosis of Bipolar Deression. En Mallakh R, Ghaemi S editores. *United States of America: American Psychiatric Publishing, Inc* 2006; p 3-36.
13. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; 10: 144-52.
14. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1265-70.
15. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55: 875-81.
16. 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: 161-74.
17. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 985-91.
18. Jones L, Scott J, Haque S, Gordon-Smith K, Heron J, Caesar S, et al. Cognitive style in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 431-7.
19. Goossens PJ, Hartong EG, Knoppert-van der Klein EA, van Achterberg T. Self-reported psychopathological

- symptoms and quality of life in outpatients with bipolar disorder. *Perspect Psychiatr Care* 2008; 44 (4): 275-84.
20. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001; 67: 3-19.
  21. Bottlender R, Jäger M, Strauss A, Möller HJ. Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 5: 257-61.
  22. Fountoulakis KN, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G. Treatment of bipolar depression: an update. *J Affect Disord* 2008; 109: 21-34.
  23. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-47.
  24. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE Jr, et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 164-72.
  25. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85: 245-58.
  26. Grunze HC. Switching, Induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr* 2008; 13: 790-5.
  27. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, León AC, Kocsis JH, Whiteside JE. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord* 1999; 56:75-81.
  28. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, Araga M, Wisniewski S, Gyulai L, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 370-7.
  29. Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 660-8.
  30. Benazzi F. Symptoms of depression as a possible markers of bipolar II disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 471-7.
  31. Schneck CD. Mixed Depression: The Importance of Rediscovering Subtypes of Mixed Mood States 2009; 166: 127-30.
  32. Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F, Malhi GS, Mitchell P, Phelps J, Vieta E, et al. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: A summary of the International Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 117-28.
  33. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 225-31.
  34. Simon NM, Smoller JW, Fava M, Sachs G, Racette SR, Perlis R, et al. Comparing anxiety disorders and anxiety-related traits in bipolar disorder and unipolar depression. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 187-92.
  35. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67: 1-8.
  36. Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry* 1996; 39:896-9.
  37. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 625-39.
  38. Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 85-91.
  39. Salvi V, Fagiolini A, Swartz HA, Maina G, Frank E. The use of antidepressants in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1307-18.
  40. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356: 1711-22.
  41. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 600-9.
  42. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, Kelly DI, Fischer EG, Zboyan HA, et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord* 2008; 111: 334-43.