

NÚMERO MONOGRAFICO

MONOGRAFICO
REVISTA GALLEGA DE PSIQUIATRIA
Y NEUROCIENCIAS



Manía en el Anciano

María Álvarez Ariza

MONOGRAFICO - REVISTA GALLEGA DE PSIQUIATRIA Y NEUROCIENCIAS

GALICIA 2007

NÚMERO MONOGRÁFICO

Revista de la Asociación Gallega de Psiquiatría

Edita: Asociación Gallega de Psiquiatría
Dirección y Redacción: José Ramón Martínez Villamarín
José Manuel Olivares Díez
Avelina Pérez Bravo
Manuel Serrano Vázquez
Raúl Vázquez-Noguerol Méndez

La Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias se publica por la Asociación Gallega de Psiquiatría. Todas las publicaciones incluyendo manuscritos para publicación, han de ser remitidos a los editores, Apdo. de Correos nº 8, Vigo (Pontevedra). Los números atrasados, así como las peticiones de suscripción, pueden pedirse a dicho apartado. La publicación de la Revista tendrá carácter semestral, además de un número monográfico anual.

El material publicado de la Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias no refleja directamente los puntos de vista de los editores.

Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias

Revista de la Asociación Gallega de Psiquiatría

Agosto 2007



Monográfico

Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias

Boletín Oficial de la Asociación Gallega de Psiquiatría

Edita: La Asociación Gallega de Psiquiatría

Comité de Dirección y Redacción

José Ramón **Martínez Villamarín**, José Manuel **Olivares Díez**, Avelina **Pérez Bravo**,
Manuel **Serrano Vázquez** y Raúl **Vázquez-Noguerol Méndez**

Consejo Editorial

Acuña Castroviejo, José - SANTIAGO DE COMPOSTELA
Alamo, Cecilio - ALCALA DE HENARES
Alvarez Martínez, Enrique - BARCELONA
Ayuso Gutiérrez, José Luis - MADRID
Baca Baldomero, Enrique - MADRID
Ballesteros Alcalde, Carmen - VALLADOLID
Ballús Pascual, Carlos - BARCELONA
Barcía Salorio, Demetrio - MURCIA
Bassols, Ramón - BARCELONA
Bermejo, Félix - MADRID
Bernardo Arroyo, Miguel - BARCELONA
Berrios, Germán - E. CAMBRIDGE (UK)
Bobes García, Julio - OVIEDO
Bousoño García, Manuel - OVIEDO
Bulbena Vilarasa, Antonio - BARCELONA
Cañas de Paz, Fernando - MADRID
Carrasco, José Luis - SALAMANCA
Casais Martín, Leonardo - CADIZ
Casas Brugué, Miguel - BARCELONA
Cervera Enguíx, Salvador - PAMPLONA
Concheiro Carro, Luis - SANTIAGO DE COMPOSTELA
Conde López, Valentín - VALLADOLID
Cuenca Fernández, Eduardo - ALCALA DE HENARES
Cuesta Zurita, Manuel - PAMPLONA
Chinchilla Moreno, Alfonso - MADRID
de Flores Formentí, Tomás - IGUALADA
de la Gándara Martín, Jesús - BURGOS
Dourdil Pérez, Federico - ZARAGOZA
Eguiluz Urruchurto, Iñaki - BILBAO
Fernández Rodríguez, José María - VIGO
Franch Valverde, Juan - VALLADOLID
Galiana Cela, Manuel - MURCIA
Gastó Ferrer, Cristobal - BARCELONA
Gibert Rahola, Juan - CADIZ
Giner Ubago, José - SEVILLA
Gómez Alonso, Juan - VIGO
González Monclús, Enrique - BARCELONA
González de Chaves, Manuel - MADRID
Gracia Marco, Ramón - LA LAGUNA
Guerrero Torre, José - SEVILLA

Guimón Ugartechea, José - GINEBRA (SUIZA)
Gurpegui Fernández de Longoria, Manuel - GRANADA
Gutiérrez Fraile, Miguel - VITORIA
Leal Cercós, Carmen - VALENCIA
Lieberman, Paul - E. CALIFORNIA (USA)
Llorca Ramón, Ginés - SALAMANCA
Lobo Satue, Antonio - ZARAGOZA
López Ibor, Juan José - MADRID
Luque Luque, Rogelio - CORDOBA
Massana Ronquillo, Joan - BARCELONA
Medina León, Antonio - CORDOBA
Menchón Magriñá, José Manuel - BARCELONA
Micó, Juan Antonio - CADIZ
Montejo, Angel Luis - SALAMANCA
Navarro, Carmen - VIGO
Noya García, Manuel - SANTIAGO DE COMPOSTELA
Obiols Llandarich, Joan - BARCELONA
Ortega-Monasterio, Leopoldo - BARCELONA
Otero Camprubí, Aurora - BARCELONA
Palomo Alvarez, Tomás - MADRID
Peralta, Victor - PAMPLONA
Pigem Palmes, José Ramón - BARCELONA
Quemada, Ignacio - BILBAO
Ríos Rial, Berta - MADRID
Roca Benassar, Miguel - PALMA DE MALLORCA
Rojas Marcos, Luis - NUEVA YORK (USA)
Ros Montalban, Salvador - BARCELONA
Ruiz Fernández, Eulalia - MURCIA
Sáiz Ruiz, Jerónimo - MADRID
Sala José, María - ZARAGOZA
Salvador Carulla, Luis - CADIZ
Sanchez Planell, Lluís - BADALONA
Sanjuán, Julio - VALENCIA
Toro Trallero, José - BARCELONA
Valdés Miyar, Manuel - BARCELONA
Vallejo Ruiloba, Julio - BARCELONA
Valls, José - CORDOBA
Villagrán Moreno, José María - CADIZ

Agosto 2007



Monográfico

Psicopatología: Una revisión desde la filosofía de la ciencia

Índice

- Prólogo..... 5
- Capítulo 1.
Epidemiología de la manía en el anciano 7
- Capítulo 2.
Etiología de la manía en el anciano 12
- Capítulo 3.
Historia natural del trastorno bipolar 18
- Capítulo 4.
Diagnóstico diferencial de la manía en el anciano 23
- Capítulo 5.
Tratamiento de la manía en el anciano 29
- Bibliografía 43
- Agradecimientos..... 53



Prólogo

Se me ha encargado la agradable tarea de escribir la introducción a éste interesante monográfico sobre la Manía en el anciano. Escrito por la Doctora María Álvarez Ariza y supervisado por el Profesor Raimundo Mateos. La Tesis Doctoral en la que se ha basado fue calificada con Sobresaliente Cum Laude en la Universidad de Santiago de Compostela.

Aunque la manía y los síntomas maniacos son frecuentes en la población anciana su diagnóstico, significado y manejo son complejos por la presencia de factores confusionales como cambios de personalidad, edad, trastornos neurológicos, polifarmacia e incluso condicionantes sociales sobre cual ha de ser el comportamiento de los ancianos. La confusión está también causada porque el perfil psicopatológico de los trastornos mentales en basa en su mayoría en estudios realizados en población de mediana edad.

La cuestión de fondo aquí es decidir si la edad «per se» es un factor importante en la generación y expresión de ciertos trastornos mentales. Esto se viene sospechando por lo menos desde la época de Kalhbaum, los grandes psiquiatras alemanes usaban el tiempo como una dimensión (representado por su noción de «curso de la enfermedad» *Verlauf*) tanto en sus descripciones clínicas como en la clasificación de los trastornos.

Kalhbaum hizo una distinción crucial para la clasificación de los trastornos psiquiátricos: éstos tienen un tiempo de evolución mayor que el de otros trastornos de la medicina general. «Ha sido ignorado a la observación que las enfermedades (procesos físicos) tienen un tiempo de evolución y que en ese tiempo los trastornos psiquiátricos cambian su presentación». «Kalhbaum hacía una diferencia entre la presentación habitual y el curso del trastorno»: entendía las formas habituales como los procesos clínicos que ocurrían simultáneamente y el curso clínico se basaba en elementos que ocurren sucesivamente.

Basado en este análisis, Kalhbaum propuso cuatro categorías de trastornos mentales: *neophrenia*, *paraphrenia*, *vecordia* y *vesania*. Las neofrenias son adquiridas antes o alrededor del nacimiento. Las parafrenias ocurren en las transición entre los distintos estados evolutivos: mientras que durante la pubertad estaría la *Paraphrenia hebetica*, en el anciano tendríamos la *Paraphrenia seniles*. Esta clasificación precede al moderno concepto de manía es altamente probable que los comportamientos típicos de la manía fueran incluidos bajo el epígrafe de la Parafrenia.

La manía es un concepto complejo y durante muchos siglos fue usado simplemente para hacer referencia a un trastorno de la mente, un cambio en el comportamiento habitual. Nace del mismo tronco que el término *mainomai*, manía simple significó estar loco, degenerado. Por esta razón los escritores latinos tradujeron el término manía como *insania*. En el siglo XVIII Cullen todavía se refiere a la manía como *insania universalis*. La antigua definición de manía comenzó a cambiar en la primera mitad del siglo XIX. El motor del cambio de esta definición fue multicausal. Inspirado en la psicología las funciones de la mente se clasificaron en tres campos: intelectual, emocional y volitivo y cada uno estaba ligado a distintas áreas cerebrales. Considerada cada área como autónoma fue como cada localización pudo dar lugar a trastornos específicos y diferentes. Así es como la melancolía y la manía (hasta entonces considerados trastornos con diferente perfil clínico) por primera vez se convirtieron en desórdenes primarios de las emociones. Cuando Linas escribió su famosa entrada de manía para el diccionario de Dechambre la transformación fue completa. Poco tiempo después apareció el primer monográfico de manía como trastorno de la euforia e hiperactividad escrito por Emmanuel Mendel. Kraepelin simplemente más adelante tomaría estos conceptos juntos.

Existe un problema clínico importante si los comportamientos maniformes en el anciano se consideran siempre equivalentes a la presencia del trastorno maniaco. Esto da lugar a distintos falsos positivos y negativos. Los primeros generados por distorsiones en la presentación clínica debidos a los factores relacionados con la edad (pseudoparanoides, confusionales o estados pseudo-demenciales) y los segundos causados por comportamientos maniformes debidos por ejemplo a demencias frontotemporales... y por si esto no fuera suficiente añaden sus interferencias el género, la educación y la cultura. Todas estas cuestiones son revisadas y discutidas en este monográfico el cual sospecho que se convertirá en un Vademécum para los psiquiatras que tratan ancianos. Esperamos también que estimulará una mayor investigación para clarificar la patoplastia de la manía en el anciano y ayudará a comprender el hecho de cómo los trastornos mentales están modulados por la edad.

Profesor G.E. Berrios, 2006
Universidad de Cambridge, UK

Capítulo 1.

Epidemiología de la manía en el anciano

María Álvarez Ariza

Doctora en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Existen problemas epidemiológicos en el estudio de la manía porque durante años se ha incluido en el estudio de trastorno maniaco-depresivo o afectivo en general.

La epidemiología de la manía en el anciano está poco clara, con algunos estudios sugiriendo que la fase maniaca en este grupo es poco común y otros sugiriendo que no existirían diferencias con la edad o incluso que sería mayor.

Aunque esta disparidad resultase de los diferentes criterios diagnósticos aplicados, existe la posibilidad de que un factor desconocido esté actuando en relación con la edad o con el incremento de enfermedades neurológicas en el anciano.

La manía o la hipomanía constituyen del 5 al 10% de los diagnósticos de los pacientes ancianos referidos para tratamiento de la enfermedad afectiva (Post, 1965). Según Roth (1955), el 6% de los pacientes admitidos para la hospitalización psiquiátrica tras la edad de 60 años tenía episodios maniacos. En las series de admisiones estudiadas por Yassa *et al.*, (1988), el 4.9% de los pacientes psiquiátricos de más de 60 años sufrían episodios maniacos. Se ha estimado que el 50% de los casos de manía de nueva presentación ocurren en pacientes mayores de 50 años de edad (Kaplan & Sadock, 1985).

Estos datos, basados en la práctica clínica realizada en servicios gerontopsiquiátricos, reflejan tanto pacientes con trastorno bipolar de comienzo precoz como enfermos con manía de inicio tardío. Estos estudios, no son reflejo exacto de la frecuencia de la enfermedad bipolar en el sujeto anciano pero dan una estimación de su importancia relativa.

A continuación se revisarán los estudios en población no hospitalizada, hospitalizada y en atención ambulatoria.

1.1. Estudios en población no hospitalizada

La manía afecta aproximadamente al 1% de la población general; no obstante, no existen encuestas comunitarias a gran escala realizadas en población geriátrica que pudieran permitir el cálculo de la incidencia exacta ajustada por edades y de las tasas de prevalencia de manía y de la alteración bipolar (Young & Klerman, 1992).

Buena parte del conocimiento actual sobre la prevalencia del trastorno bipolar se basa en el estudio ECA (Epidemiological Catchment Area; Weissman *et al.*, 1988). Este estudio comunicó que las tasas de prevalencia de un año del trastorno bipolar descienden drásticamente desde 1.4% para el grupo de edad de 18 a 44 años, al 0.4% para el grupo etario de 45 a 64 años, y a 0.1% entre la población igual o mayor de 65 años. Esta prevalencia es aproximadamente la cuarta parte de la descrita para la depresión mayor y ligeramente más alta que la de la esquizofrenia. (Tabla 1-1)

Tabla 1.1. Prevalencia del Trastorno Bipolar en el estudio E.C.A. (Weissman et al., 1988)

Edad	Prevalencia de un año
18-44	1.4%
45-64	0.4%
>65	0.1%

El estudio ECA ha sido criticado por distintas razones; quizá la más notable sea el pobre acuerdo interexaminadores. Un reciente reanálisis de los datos del estudio ECA, encontró que si los sujetos que experimentaron sub-síndromes maníacos (lo que es, por lo menos dos veces en la vida síntomas maníacos o síntomas hipomaniacos con la duración de una semana) fueran incluidos, las cifras del espectro bipolar se incrementarían hasta alrededor del 5-6%.

En otros estudios con población no hospitalizada que han utilizado procedimientos diagnósticos menos rigurosos, las estimaciones de trastorno bipolar en los ancianos también fueron bajas comparadas con las de los grupos de jóvenes. Utilizando el Mood Disorder Questionnaire (una medida simple derivada de los criterios DSM-IV), Hirschfeld *et al.*, (2003) encontraron que el 1,6% de las personas de edades comprendidas entre los 55 y los 64 años y el 0,5% de las personas con 65 años de edad o más puntuaban positivo para el trastorno bipolar en el momento de realización del estudio. Comparado con el grupo de 18-29 años de edad, el trastorno bipolar fue seis veces menos probable en el grupo de más de 65 años. En una encuesta telefónica en que se empleó una versión adaptada de la Composite Internacional Diagnostic Interview (CIDI) (Kessler *et al.*, 1998), el 0,08% de los 1538 adultos de más de 65 años puntuaban positivo para el trastorno bipolar o la psicosis, comparado con el 1,17% de aquellos que tenían entre 30 y 64 años de edad (Klap *et al.*, 2003). Finalmente, en una amplia base de datos administrativa de la HMO, la prevalencia tratada para trastorno bipolar clínicamente diagnosticado fue del 0,25% en los adultos de más de 65 años, comparada con el 0,46% de los adultos entre 40 y 64 años (Unutzer *et al.*, 1998).

Tomadas conjuntamente, las encuestas con pacientes y población no hospitalizada indican un descenso marcado en la prevalencia del trastorno bipolar en la tercera edad, que es similar en magnitud a los cambios en la prevalencia de la depresión y la esquizofrenia relacionados con la edad.

Otros estudios epidemiológicos (estudio de Zurich 1979-99) señalan prevalencias mucho más altas, de trastorno bipolar tipo II, cifras entre 1% hasta por encima del 5%.

1.2. Estudios de pacientes psiquiátricos hospitalizados

Wertham (1929) revisó 2000 casos de primera hospitalización por manía en relación a la edad, encontrando un descenso de las admisiones de pacientes maníacos de más de 50 años. Sobre la base de estos datos y los suyos propios, Clayton (1986) concluyó que el riesgo de manía declinaba, o al menos no se incrementaba, con la edad.

Estos resultados son consistentes con los hallazgos de un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados (Lorenger y Levine, 1978), sin embargo, en este trabajo los investigadores excluyeron un número sin especificar de pacientes ancianos con enfermedades médicas que podrían haber contribuido al desarrollo de los episodios afectivos.

Por el contrario, Spicer *et al.*, (1973) encontraron que el análisis de todas las hospitalizaciones en los hospitales psiquiátricos del Nacional Health Service en Inglaterra y Gales durante un período de dos años, un incremento de las primeras admisiones de varones maníacos, pero no de mujeres, que tenían más de 60 años. Estos hallazgos coinciden con un estudio posterior de Eagles y Whalley (1985), que indicaron un gradual incremento en la edad de las primeras admisiones de pacientes maníacos de ambos sexos en los hospitales escoceses, sobre todo para los hombres.

Obviamente se precisan estudios comunitarios, con muestras amplias ajustadas según la edad, para clarificar la posible relación entre edad y riesgo de desarrollar primeros episodios de manía.

Más recientemente, Depp y Jeste (2004), en su revisión sobre la proporción relativa de pacientes ancianos con manía y/o trastorno bipolar en unidades de hospitalización psiquiátrica estimaron que entre el 8 y 10% de los pacientes psiquiátricos hospitalizados de más de 55-60 años son diagnosticados de trastorno bipolar.

La estimación coincide bastante con dos estudios sobre hospitalización psiquiátrica que abarcaron todo el sistema de salud americano. Un estudio con pacientes de Medicaid ingresados en un hospital con un diagnóstico psiquiátrico principal encontró que, de 240.000 ingresos, el trastorno bipolar explicaba el 6,7% de los mismos, mientras que la esquizofrenia explicaba el 5,7% y la depresión unipolar el 28,1% (Brown, 1998). En este estudio se calculó una prevalencia de trastorno bipolar del 1,9% en los ingresos del grupo de personas mayores. El 10% de la muestra con trastorno bipolar fue dada de alta y enviada a una residencia, y la duración media del ingreso fue de 17 días, porcentajes que eran comparables tanto con los de la esquizofrenia como con los de la depresión unipolar.

Es posible que la proporción de diagnósticos de trastorno bipolar en los hospitales psiquiátricos sea aproximadamente similar en los pacientes jóvenes y en los ancianos. En un estudio con una base de datos amplia de todas las hospitalizaciones psiquiátricas realizadas en Maryland en 1998, el trastorno bipolar se diagnosticó en el 9,6% de los mayores de 65 años, comparado con el 11,5% de los menores de 65 años. (Brown, 1998). Sin embargo, el grupo mayor de 65 años permaneció ingresado el doble de tiempo que el grupo de personas más jóvenes, lo cual indica que los síntomas o la comorbilidad médica pueden tardar más en resolverse en los ancianos.

Las instituciones para pacientes crónicos son centros muy utilizados por individuos ancianos con trastorno bipolar. Un estudio en una residencia describió una prevalencia para el trastorno bipolar del 3% (Tariot, 1993). Koenig y Blazer, (1992) encontraron que el 9,7% de los paciente de la ECA ingresados de forma crónica fueron diagnosticados de trastorno bipolar. Speer (1992) encontró que el trastorno bipolar estaba presente en el 17,4% de las personas que formaban parte de un programa psiquiátrico residencial para ancianos.

En el ámbito de las urgencias psiquiátricas, Shulman *et al.*, (1996) realizaron una revisión de casos e indicaron que el 17% de las personas de más de 60 años que acudieron a un servicio de urgencias psiquiátricas fueron diagnosticados de trastorno bipolar. Esta cifra es muy similar a la de un estudio con edades heterogéneas, en que el 14% de los que se presentaron en una unidad de urgencias se diagnosticaron de trastorno bipolar (Wingerson, 2001).

Así, el trastorno bipolar puede ser un diagnóstico relativamente frecuente en las residencias de ancianos, así como en ámbitos de urgencias y residencias de salud mental.

1.3. Psiquiatría ambulatoria

Existen pocos estudios que analicen la prevalencia del trastorno bipolar en los usuarios más ancianos de los centros ambulatorios y/o los servicios de salud mental comunitarios. El porcentaje de pacientes ancianos en régimen ambulatorio fue más bajo que el porcentaje de trastorno bipolar en las unidades de hospitalización, variando desde el 2% (Speer, 1992) hasta el 8% (Molinari *et al.*, 1983).

En resumen, a partir de los datos existentes parece que en las muestras de población general el trastorno bipolar *es menos frecuente con la edad*. Los datos de varios estudios a gran escala con esta población indican que la frecuencia del trastorno bipolar en la tercera edad equivale a alrededor de una tercio de la frecuencia observada en las personas más jóvenes. La magnitud de esta disminución de la prevalencia asociada a la edad es similar a la observada en la depresión y en la esquizofrenia.

Las razones de este descenso pueden ser factores relacionados con el trastorno (exceso de mortalidad, recuperación...) y/o la interacción entre la edad y los métodos de búsqueda de casos (p.ej., reducida frecuencia de episodios requiriendo hospitalización, cambio de diagnóstico, diferencias de cohortes en cuanto a la descripción de síntomas). Sin embargo, el trastorno bipolar es motivo de aproximadamente la misma proporción de ingresos en instituciones psiquiátricas en los ancianos y en los jóvenes (aproximadamente 8-10%), y posiblemente la misma proporción de diagnósticos a nivel ambulatorio y en los servicios de urgencias psiquiátricas.

Incluso si las prevalencias disminuyen a lo largo del ciclo vital, es seguro que el número total de ancianos con trastorno bipolar será mayor a medida que la población envejezca (Jeste *et al.*, 1999).

Este aumento de los trastornos bipolares en la edad avanzada podría estar ocurriendo ya en la actualidad. De acuerdo con los datos de usuarios de los servicios públicos de salud mental de Australia, Almeida y Fenner (2002) describieron que el número de adultos de más de 65 años con trastorno bipolar se incrementó desde aproximadamente el 2% de pacientes en 1980 hasta cerca del 10% en 1998.

En esta línea, estaría el hallazgo de que los porcentajes **de una primera hospitalización por manía pueden ser más elevados en los grupos de mayor edad comparados con los adultos más jóvenes**. Tres de los cuatro estudios que analizaron la incidencia de la primera hospitalización por manía o trastorno bipolar (Rasanen *et al.*, 1998) identificaron una mayor frecuencia de primeras hospitalizaciones por manía en los grupos de ancianos (Rasanen *et al.*, 1998; Eagles *et al.*, 1985; Spicer *et al.*, 1978; Sibisi, 1990). La elevada incidencia del primer ingreso por manía en los ancianos *se ha atribuido* a un incremento del porcentaje de demencia o de otros trastornos neurológicos relacionados con la edad. (Spicer *et al.*, 1978). Sin embargo, se identificó un estudio (Rasanen *et al.*, 1998) sobre la incidencia de la primera hospitalización por trastorno bipolar según el DSM-III-R (excluyendo por lo tanto la manía secundaria), que encontró una mayor incidencia de primeras hospitalizaciones por trastorno bipolar entre los que tenían 50-70 años en comparación con los de 20-29 años. En este estudio realizado en Finlandia, el 20% de los individuos que fueron hospitalizados por primera vez debido a un trastorno bipolar eran mayores de 60 años.

Por consiguiente, la inesperadamente **elevada incidencia** de la primera hospitalización por manía/trastorno bipolar en la tercera edad **sólo podría explicarse parcialmente por la presencia de manía secundaria**.

Un aspecto que ofrece gran interés teórico es el comportamiento de las tasas de incidencia de la manía a lo largo del transcurso del tiempo. En base a los datos disponibles, permanece sin aclarar si el peligro de desarrollar manía se incrementa, disminuye, o permanece estable con el incremento de la edad.

Un dato epidemiológico con importantes implicaciones etiopatogénicas, constatado en numerosos estudios tanto retrospectivos (Shulman & Post, 1980; Glaser & Rabins, 1984; Young & Jain, 1980; Stone 1989) como prospectivos (Broadhead & Jacoby, 1990; Young *et al.*, 1991), es el considerable *retraso en la edad de comienzo* del primer episodio hipertímico en los pacientes maniacos ancianos. Las cifras publicadas sobre la edad de comienzo, que se sitúan entre la quinta y la sexta década, son considerablemente superiores a la edad media de comienzo del trastorno bipolar (18 años) que figura en el proyecto epidemiológico E.C.A. (Weissman *et al.*, 1988) y a la edad media de comienzo de las fases maníacas (29 años) constatada en otros estudios (Winokur, 1978; Goodwin y Jamison, 1990). Estos datos apoyarían la hipótesis del agotamiento o «burn-out» del trastorno bipolar con el paso del tiempo (Mahe y Feline, 1990).

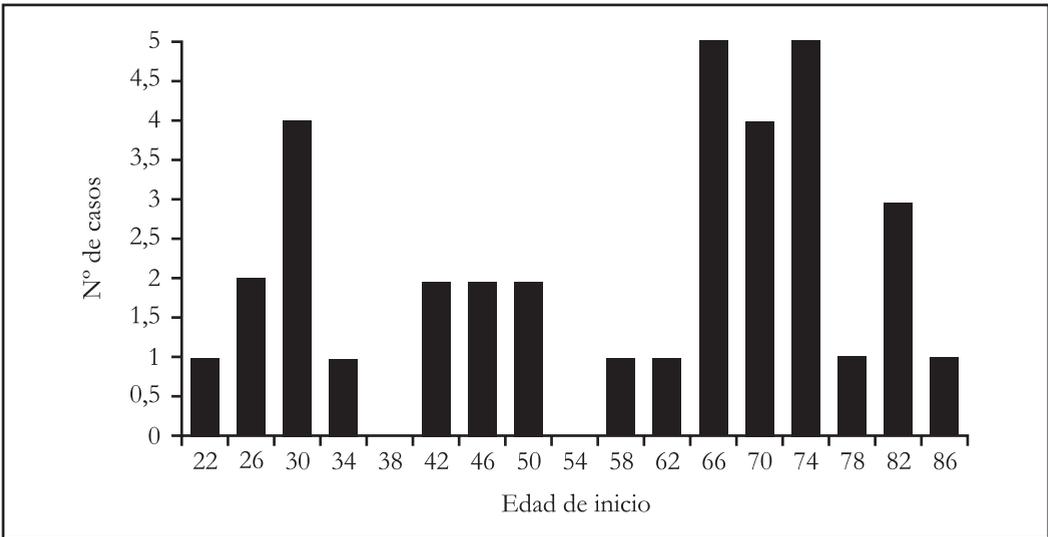
Para muchos maniacos ancianos, un período medio de latencia, en torno a los 17 años, separa el primer episodio de depresión y el comienzo de la manía (Broadhead y Jacoby, 1990).

En una muestra combinada de 1300 pacientes, en el 5% de los individuos el trastorno debutó después de los 60 años (Goodwin y Jamison, 1990). Almeida y Fenner (2002) encontraron que 492 pacientes entre 6.182 tuvieron un inicio de la manía después de los 65 años (8%) de la muestra. En el metaanálisis realizado por Depp y Jeste (2004) encuentran 8 estudios que describieron la edad de inicio de la manía, resultando 56,4 años (rango 38-70). Algunos estudios no seleccionaron a individuos que presentaron episodios maníacos antes de los 50 años (Yassa *et al.*, 1988; Carlson *et al.*, 1977), generalmente se consideran intervalos de 10 años entre los primeros síntomas afectivos, la manía y el momento del inicio del estudio.

Estas cifras indican que el anciano medio con trastorno bipolar/manía ha experimentado síntomas afectivos durante 20 años.

La edad de inicio del trastorno bipolar en los ancianos es sustancialmente posterior a la de los individuos más jóvenes (Fig. 1-1).

Fig. 1.1. Edad inicio del 1^{er} episodio maniaco en 35 ancianos (Broadhead y Jacoby, 1990)



Capítulo 2. Etiología de la manía en el anciano

María Álvarez Ariza

Doctora en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Es muy importante comprender la etiología y la fisiopatología del trastorno bipolar en toda su *heterogeneidad* para definir mejor las estrategias de tratamiento y prevención. A continuación se exponen las causas genéticas, la etiología de la manía secundaria y la posible influencia de los factores psicosociales.

2.1. Genética

Los estudios con *gemelos*, estudios de adopción y de familias con múltiples afectados demuestran la influencia de múltiples factores ambientales y genéticos en su etiología tanto en el joven como en el anciano (manía de inicio temprano versus manía de inicio tardío). La concordancia entre gemelos idénticos (monocigóticos) varía de 61 a 75% y el riesgo en paciente de primer grado se sitúa entre el 1.5 y el 15.5% (Cardno *et al.*, 1999). Estos datos sugieren que el trastorno bipolar presenta una alta heredabilidad, pero de un modo no Mendeliano. Es una enfermedad compleja, cuyo inicio depende de la presencia de la vulnerabilidad genética y de la integración de ésta con la influencia ambiental (Bobes *et al.* 2004)

Estudios *farmacológicos* y *moleculares* permiten seleccionar genes y regiones genómicas potencialmente implicadas en la susceptibilidad al trastorno bipolar. Genes codificantes de receptores y de enzimas pertenecientes al sistema monoaminérgico son candidatos naturales para los estudios de asociación, porque se corresponden con sitios de ligazón de psicofármacos utilizados en el tratamiento de las alteraciones del humor.

Estudios de *linkage* permiten localizar regiones cromosómicas potencialmente asociadas al trastorno bipolar e identificar genes presentes en esas regiones; las regiones hasta el momento identificadas estarían en los cromosomas 4, 12, 13, 18, 20, 21, 22 (Badner y Gershon 2002; Tsuang *et al.*, 2004). Estudios post-mortem, evaluando el perfil de expresión génica en cerebros portadores de trastorno bipolar, posibilitan la aparición de nuevos genes de susceptibilidad. Estudios de farmacogenética pueden establecer un conjunto de variables o perfil de expresión génica característicos de subtipo etiológicos en función de la respuesta farmacológica.

Diferentes mecanismos genéticos pueden estar envueltos en la etiopatogenia del trastorno bipolar, tales como la heterogeneidad de alelos, la *heterogeneidad de genes*, *epistasia*, *mutación dinámica llevando al fenómeno de anticipación*, *«imprinting»* y *mutación de genes mitocondriales*. Todos estos mecanismos han sido estudiados en la vulnerabilidad al trastorno bipolar (Michelon y Vallada 2004).

En las enfermedades con una herencia compleja no hay correspondencia directa entre el genotipo y el fenotipo. Un mismo genotipo puede determinar una gama de fenotipos en dependencia e interacción con otros muchos genes o con factores ambientales. Por otro lado, genotipos distintos pueden llevar a un único fenotipo. Este aspecto amplía las posibilidades de presentación clínica, reforzando la idea del «continuum». Este concepto puede ayudar en la identificación de genes con efectos más robustos sobre síntomas compartidos entre distintas enfermedades, esquizofrenia-trastorno bipolar. En los próximos años veremos el resultado de todas estas estrategias.

2.2. Manía secundaria

Las investigaciones de los factores etiológicos que conducen al desarrollo de la manía de comienzo tardío sugieren que con frecuencia es *secundaria* a factores **orgánicos y farmacológicos** (Krauthammer y Klerman, 1978). A este respecto, la mayoría de los autores han encontrado una tasa más baja de trastornos afectivos en los familiares de los probandos con manía tardía comparados con los de comienzo temprano (Taylor y Abrams 1981; Mendelewicz *et al.*, 1972), indicando que otros factores distintos de la disposición genética pueden contribuir al desarrollo de manía tardía (Stone, 1989; Glasser y Rabins, 1984).

La manía secundaria se presenta con etiologías identificables, médicas o relacionadas con alguna sustancia (tabla 2.1)

La terminología del **DSM-IV** es de «alteración del humor con características maníacas debida a patología médica general», o bien «alteración del humor con características maníacas, inducida por alguna sustancia», aunque estos diagnósticos no son aplicables en presencia de demencia o delirium.

Krauthammer definió los criterios de manía secundaria como una semana de «humor eufórico o irritable y al menos dos de los siguientes síntomas: hiperactividad, verborrea, fuga de ideas, grandiosidad, disminución del sueño, aumento de la distracción y falta de juicio» (Krauthammer & Klerman 1978). Los autores excluyeron del diagnóstico a todo paciente cuyos síntomas maniacos se presentaran con «cualquier sintomatología de estado confusional (síndromes cerebrales agudos), como desorientación, confusión, enturbiamiento de la conciencia o delirium» y aquellos casos con historia familiar de enfermedad afectiva.

Los criterios actuales del DSM-IV se centran, predominantemente, en la historia, la relación temporal y la exclusión de otros diagnósticos psiquiátricos primarios. No se requiere que se cumplan los criterios de un episodio maniaco.

El **trastorno neurológico**, en particular, parece crear una diátesis para el desarrollo de la manía tardía. Así, Shulman *et al.*, (1992) encontraron en una muestra de 50 ancianos afectados de manía, consecutivamente ingresados en un hospital psiquiátrico privado, que 18 (36%) de los casos tenían evidencia de trastorno neurológico. Esta tasa era significativamente más elevada que la correspondiente en un grupo similar de ancianos deprimidos (8%). Los pacientes con manía de comienzo tardío (más de 65 años) presentaron comorbilidad neurológica con una frecuencia significativamente mayor que los ancianos con trastorno bipolar de comienzo más precoz (71% vs. 28%).

Análogamente, Stone (1989) evaluó retrospectivamente 92 pacientes ancianos admitidos con manía y encontró evidencia de afectación cerebral orgánica en el 24% de los pacientes estudiados. Estos datos, tomados en conjunto, sugieren que la enfermedad neurológica es un factor de riesgo en el desarrollo de la manía tardía.

Pocos estudios han estudiado específicamente el **riesgo vascular**, aunque se reconoce por múltiples autores su importancia en la etiología de la depresión de comienzo tardío (Fujikawa *et al.*, 1993; Krishnan *et al.*, 1997).

Los síntomas maniacos pueden también presentarse en el contexto de la enfermedad cerebro vascular, así como en otras lesiones focales cerebrales (Cummings y Mendez, 1984). Las lesiones del hemisferio derecho y el tálamo están particularmente implicadas en la patogénesis de la manía (Starkstein *et al.*, 1988).

También se puede presentar en el marco de una aneurisma de la arteria basal o de una calcificación de los ganglios de la base. Se ha publicado una gran variedad de tumores del sistema nervioso central

(SNC) tanto primarios como metastásicos, como causa de manía, al igual que los procedimientos neuroquirúrgicos como la talamotomía, la hemisferectomía derecha y la lobectomía temporal derecha (Van Gerpen *et al.*, 2000).

Hays *et al.*, (1998) encontraron comorbilidad vascular en seis pacientes con manía de inicio tardío. Wylie *et al.*, (1999) también compararon pacientes con inicio temprano y tardío de la manía en una población de edad mayor o igual a sesenta años: el grupo de inicio tardío tenía mayor número de factores de riesgo vascular. Más recientemente Cassidy y Carroll (2002) encontraron que 22 de los 23 pacientes de su muestra con un inicio tardío de la manía tenían factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, fibrilación auricular, diabetes melitus, colesterol, hiperlipidemia...).

También se han publicado casos de manía en algunas enfermedades de los ganglios de la base que asocian una alteración del movimiento y que se representan con mayor frecuencia en los pacientes con alteraciones del movimiento hiperkinéticas que hipocinéticas.

La enfermedad de Parkinson (EP) y el parkinsonismo postencefalítico se asocian en raras ocasiones con la manía (Lyketsos *et al.*, 1995, Cummings *et al.*, 1984, Kulisevsky *et al.*, 1993). Algunos artículos afirman que la manía no se presenta en pacientes con EP no tratados, sino que es una complicación del tratamiento farmacológico con fármacos dopaminérgicos (Kulisevsky *et al.*, 1993, Factor *et al.*, 1995).

La epilepsia es otra de las patologías implicadas en la etiología de la manía, más concretamente la epilepsia del lóbulo temporal (Lyketsos *et al.*, 1995, McDaniel *et al.*, 1996).

La **lesión traumática cerebral** aumenta el riesgo de desarrollar una alteración psiquiátrica y puede provocar manía. Una lesión de cabeza no penetrante y sin proyectiles es responsable de la mayoría de las lesiones cerebrales traumáticas y, como el 21% de estas lesiones se deben a caídas, se debe considerar éste un tema importante cuando se evalúe la manía en la población geriátrica (Van Gerpen *et al.*, 2000).

La gravedad de la lesión no parece influir en el riesgo de desarrollar manía. Un estudio realizado en varias edades sobre la manía posterior a lesiones cerebrales vasculares, tumorales o traumáticas, en el cual la edad media de los casos era de 53,3 años, encontró que el tiempo medio desde la lesión hasta el inicio de la manía era de 5,8 meses. El 40% de estos pacientes desarrollaron una enfermedad bipolar, con depresión después de la lesión y antes del primer episodio maniaco (Robinson *et al.*, 1988).

La infección se ha visto implicada en ocasiones en la etiología de la manía secundaria. Entre los estados postinfecciosos que se han publicado como causa de manía, encontramos la rickettsia, la gripe, la mononucleosis, la fiebre Q, y después de la encefalitis de St. Louis de tipo A (Krauthammer y Klerman 1978).

El VIH, la encefalopatía por VIH y el SIDA se asocian también con manía (Sajatovic *et al.*, 1996), publicándose en un estudio que el 8% de todos los pacientes con SIDA presentaban esta afectación (McDaniel *et al.*, 1996).

La **infección** critococócica del SNC se ha asociado igualmente con la manía, también, en más raras ocasiones, el déficit de vitamina B12 sin anemia o el déficit de niacina. Algunas patologías endocrinas se han asociado con la manía, como la enfermedad de Addison, la enfermedad de Cushing o el hipertiroidismo, además del Sd. Carcinoide, la anemia y la uremia (McDaniel *et al.*, 1996).

La manía y la hipomanía también se pueden presentar en pacientes con esclerosis múltiple. La sífilis terciaria es así mismo, una causa de manía llegando entre un 3% y un 18% de los casos a presentarse inicialmente como sintomatología maniaca. Se han descrito casos de manía en la enfermedad de Pick, el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Kleine-Levin (Van Gerpen *et al.*, 2000).

El **tratamiento farmacológico** de la enfermedad bipolar puede ejercer también un papel importante en el desencadenamiento de la manía de inicio tardío. En un estudio retrospectivo (Jain y Young, 1988), los pacientes maniacos hospitalizados de 60 años o mayores con inicio del primer episodio maniaco tras la edad de 58 años, tenían farmacoterapia antidepresiva asociada con su episodio índice más frecuentemente que los pacientes maniacos ancianos con comienzo a una edad más temprana. Este hallazgo sugiere que en los pacientes geriátricos el comienzo maniaco tardío podría estar asociado con diferente respuesta a los fármacos antidepresivos.

Los *antidepresivos* no son los únicos medicamentos psiquiátricos conocidos por asociarse con la manía, hay muchas otras publicaciones de manía e hipomanía en pacientes tratados con el antipsicótico atípico risperidona (Schnierow & Graeber, 1996).

Las *benzodiazepinas* también se han asociado con la manía, presentando el alprazolam la máxima correlación (Ganzini & Millar, 1993). Los simpaticomiméticos son causa bien conocida de manía, como las anfetaminas y el metilfenidato. Las sustancias de abuso, como el alcohol, la cocaína, los barbitúricos y alucinógenos, también se han publicado como causas de manía. Es interesante que el disulfiram, un tratamiento frecuente en el alcoholismo también pueda provocar este cuadro (Ganzini & Millar, 1993).

Los fármacos utilizados para el tratamiento de distintas patologías médicas pueden provocar manía. Con frecuencia, es un cuadro breve que se resuelve con rapidez una vez interrumpido el fármaco.

Los corticosteroides y los agonistas de la dopamina son una causa frecuente de manía en los pacientes geriátricos sin historia previa de alteraciones del humor.

Las alteraciones mentales inducidas por los corticosteroides se presentan en el 3% de los pacientes tratados, y casi un tercio de estas alteraciones son manía. Aunque los pacientes pueden presentar distintos tipos de alteraciones mentales según cada tratamiento con los corticosteroides, el riesgo de desarrollar una alteración mental no parece estar relacionado con la edad sino más bien con la dosis (Ganzini & Millar, 1993).

Los inhibidores de la ECA son otro medicamento de uso habitual que provoca manía, aunque este efecto es poco frecuente. Se ha publicado el captopril en repetidas ocasiones como causa de manía y el lisonopril como causa de manía en la mujer anciana (Skop, 1995). La retirada del fármaco antihipertensivo clonidina puede precipitar una manía (McDaniel *et al.*, 1996). Los descongestivos y broncodilatadores también pueden provocar el cuadro, al igual que los fármacos anticolinérgicos. Hay varias publicaciones sobre los antagonistas H2: ranitidina y cimetidina, como causa de manía haciendo referencia a pacientes geriátricos (Ganzini & Millar 1993, McDaniel *et al.*, 1996).

Los antiarrítmicos procainamida y propafenona, al igual que los AIENE ciclobenzaprida y tolmetín y los relajantes musculares ciclobenzaprina y baclofeno también provocan manía. Se ha publicado que la metocloramida provoca manía.

En una revisión de casos, 14 de los 18 pacientes que presentaron una nueva enfermedad psiquiátrica después del tratamiento con un suplemento tiroideo se convirtieron en maniacos; la mayoría, habían presentado una depresión inducida por el hipotiroidismo antes del tratamiento (Ganzini & Millar, 1993).

Manzini y Millar en 1993, en su revisión sobre los fármacos que provocan manía en el anciano, hacen referencia también a la sustitución con estrógenos, los fármacos antituberculosos (iproniacida e isoniacida), al igual que los fármacos antivíricos amantadita y zidovudina pueden provocar cuadros maniacos. *La hemodiálisis y el tratamiento convulsivo (TEC)* son dos procedimientos habituales que pueden

provocar manía. También se presentará en algunos cuadros postoperatorios o después del uso de cámaras hiperbáricas (McDaniel *et al.*, 1996).

Tabla 2.1. Manía secundaria. Factores asociados

Categoría	Agente Específico
Fármacos y tóxicos	Alcohol, benzodiacepinas, alucinógenos, amantadita, amitriptilina, anfetaminas, anticolinérgicos, apomorfina, baclofeno, barbitúricos, beclometasona, bromocriptina, broncodilatadores, bupropion, buspirona, captopril, carbamacepina, cimetidina, ciproheptadina, cloripramina, cocaína, corticosteroides y su retirada, cortisona, descongestivos, desipramina, dexametasona, disulfiram, enalapril, estrógenos, fenciclidina, fenitoína, indometacina, imipramina, intoxicación por bromuros, iproniazida, metilfenidato, metoclopramida, pergolide, prednisona, procainamida, ranitidina, trazodona, yohimbina.
Trastornos metabólicos-sistémicos	Hemodiálisis, estado post-operatorio, psicosis premenstrual y puerperal, uremia, hipertiroidismo-hipotiroidismo, pelagra, síndrome carcinoide, déficit vitamina B12, déficit de niacina, Enf. Addison, Sd. cushing, policitemia.
Trastornos infecciosos	Influenza, fiebreQ, encefalitis, VIH, Meningitis criptocócica, Rickettsiosis, neurosífilis
Neoplasias	Glioma diencefálico, meningioma parasagital, tumor diencefálico supraselar, tumor esfeno-occipital, glioma temporal inferior derecho, meningioma orbitofrontal, tumor frontal medial, tumor hipotalámico, metástasis talámicas, occipitales, temporoparietales derechas.
Lesiones vasculares	Cabeza derecha del caudado, tálamo, cortex frontal derecho dorsolateral, lóbulo temporal.
Lesiones cabeza-traumatismos	Lesiones región temporal basal, en sustancia blanca derecha orbitofrontal.
Epilepsia	Foco temporal derecho
Otros trastornos neurológicos	Esclerosis múltiple, Sd. De Pick, Sd. De Klinefelter, paresia generalizada, Sd. De Kleine-Levin, talamotomía, Corea de Huntington, Sd de Wilson, enf. de parkinson, hidrocefalia normotensiva, demencia vascular, Sd. de Tourette.

2.3. Factores psicosociales

En relación a los factores psicosociales en la población anciana, Yassa *et al.*, (1988), encontraron una tasa elevada de acontecimientos vitales adversos entre diez pacientes maníacos geriátricos hospitalizados. Todos los casos presentaban manía de inicio tardío, pero no se intentó realizar una comparación con pacientes maníacos de inicio temprano. Alloy *et al.*, (2005) estudian la contribución positiva de los factores psicosociales en cuanto al inicio, curso y expresión de los trastornos bipolares.

Capítulo 3. Historia natural del trastorno bipolar

María Álvarez Ariza

Doctora en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Se revisan a continuación la influencia de la edad, el sexo y la cultura en las características clínicas de la manía en el anciano.

Algunos autores, han señalado la relación de determinadas características sociodemográficas con el padecimiento de trastornos psíquicos. Mateos y Rodríguez (1989) en una muestra representativa de la población gallega encuentran para los mayores de 60 años unas tasas de morbilidad del 41%, claramente superiores a las del adulto joven.

3.1. Influencia de la edad

En algunos de los estudios que comparan los síntomas de trastorno bipolar en jóvenes y ancianos (Broadhead y Jacoby, 1990; Young y Falk, 1989) se encontraron **pocas diferencias**, apuntando a una menor severidad de los síntomas maniacos en el anciano.

En un grupo de pacientes de más de 60 años estudiados prospectivamente (Broadhead y Jacoby, 1990), las puntuaciones totales en la escala de Blackburn de psicopatología maniaca al ingreso hospitalario fueron inferiores que las obtenidas en pacientes adultos jóvenes, pero sólo se observó una diferencia significativa en una de las variables. El grupo de ancianos con manía tenía una **mayor latencia** desde la primera depresión hasta el inicio de la manía. Además, no se observaron diferencias en la frecuencia de los episodios mixtos entre los grupos de jóvenes y ancianos (mostraron características mixtas el 45% de los pacientes ancianos con manía y el 48% de los pacientes más jóvenes). No se detectaron diferencias en la duración de la manía o de la hospitalización psiquiátrica.

Young y Falk (1989) analizaron el *efecto de la edad sobre las variables de la Manía Rating Scale* en una muestra de 40 pacientes (edades entre 17 y 66 años). Se observaron relaciones negativas y significativas entre la edad y la «mayor actividad» y el «trastorno del lenguaje-pensamiento». Los autores señalaron que la mayoría de pacientes de esta muestra era menor de 60 años, lo que limita la validez de sus conclusiones sobre la manía en ancianos.

Mortazi *et al.*, (2002) encuentran que la **edad sí es un factor determinante**, con una mayor frecuencia de episodios depresivos en el anciano bipolar, encuentran diferencias significativas por encima de los 50 años.

En varios estudios sí se aprecian diferencias, se describe un ánimo predominantemente irritable (Young y Klerman, 1992) o incluso agresivo (Yassa *et al.*, 1988), destacan la suspicacia, el rencor, la irritabilidad y la disforia por encima del ánimo eufórico. Mayor frecuencia de estados mixtos: depresión agitada/irritable (Young y Klerman, 1992; Depp *et al.*, 2005; Kessing, 2006) y con mayor frecuencia entre los ancianos de déficit cognitivo (Depp *et al.*, 2005).

En la revisión de Depp y Jeste (2004) se recoge que los ancianos presentaron *características psicóticas* con la misma frecuencia que las personas más jóvenes.

Encuentran una tasa media de frecuencia de sintomatología psicótica del 64% (rango 20-85%) en cinco estudios. Esta cifra es similar a la encontrada en grupos con edades heterogéneas (63% Goodwin y Jamison, 1990) pero contrasta con la observación clínica que indica una mayor paranoia en los

ancianos (Blazer y Koenig, 1996).

Es posible, por tanto, que la cualidad o la intensidad del síntoma psicótico sean diferentes y así se describe en numerosos estudios. La desinhibición, fuga de ideas y delirio de grandeza se describen más raramente que en el joven. (Post, 1965; Foster y Rosenthal, 1980). **Los ancianos presentan frecuentemente delirio de persecución y ánimo de tipo incongruente (Post, 1965), así como peor rendimiento cognitivo (Young *et al.*, 1991).**

Kessing (2006), en un reciente estudio en pacientes cuya primera hospitalización por manía se produce después de los 50 años describe una menor prevalencia de síntomas psicóticos: un 35,4% en mayores de 50 años y un 42,6% en jóvenes.

El curso previo a la hospitalización se ha analizado en varios estudios. Un resultado recurrente es que la depresión apareció como el primer episodio ligeramente más frecuente en los ancianos (40-69%; media: 57%) que en los pacientes más jóvenes (aproximadamente el 50%) (Goodwin y Jamison, 1990). En los pacientes que tenían episodios depresivos en primer lugar, la diferencia media entre el inicio de la depresión y de la manía fue elevada en tres estudios (Broadhead y Jacoby, 1990; Shulman y Post, 1980; Wylie *et al.*, 1999). Así mismo, tres estudios describieron que alrededor de la mitad de los pacientes con un inicio depresivo tenían tres o más episodios depresivos antes del inicio de la manía (Broadhead y Jacoby, 1990; Snowdon, 1991; Shulman y Post, 1980).

Por consiguiente, los pacientes bipolares ancianos incluían a un subgrupo de aproximadamente el 20-30% que inicialmente eran pacientes unipolares, pero que pasaron a ser bipolares después del episodios depresivos recurrentes.

3.2. Influencia del sexo

Depp y Jeste (2004) analizaron 17 estudios que describían el porcentaje de mujeres de la muestra, la media ponderada fue de 69% (rango 45-89). Tal y como se esperaba, la proporción de mujeres/hombres en las muestras de ancianos es mayor que la del 55% estimada en adultos jóvenes (Goodwin y Jamison, 1990), y aproximadamente equivalente a la de los ancianos de la población general de Estados Unidos. El **ratio de mujeres aumenta con la edad**, tal es así, que entre personas de 85 años y mayores el 71% son mujeres.

En comparación con los datos de la ECA, la proporción mujeres/hombres es más baja en ancianos con trastorno bipolar comparada con la de la depresión mayor (3,5 mujeres por cada hombre, Goodwin y Jamison, 1990) y aproximadamente similar a la de los ancianos con esquizofrenia (2-3 mujeres por cada hombre, Keith *et al.*, 1991).

Un resultado consistente fue, por tanto, que los ancianos con trastorno bipolar eran con mayor frecuencia mujeres, con una proporción de aproximadamente 2 a 1, tal vez porque hay más mujeres en la población de estas edades (Van Gerpen *et al.*, 1999).

Los estudios realizados sobre la edad de inicio parecen coincidir en cuanto al sexo que presentan antes el cuadro de manía. Un estudio encontró que casi el 50% de las mujeres presentaban su primer episodio maniaco a la edad de 45 años o después, mientras que sólo el 30% de los varones se hacían maniacos a los 45 años o después (Kubacki 1986, 1991). Shulman y Post (1980) también refieren en su estudio que la edad media de inicio en los varones bipolares de 60 años o más era de 53,2 años, significativamente antes que la edad media de las mujeres 61,9 años. (Shulman & Post 1980).

Más recientemente, Kawa *et al.*, (2005) y Kennedy *et al.*, (2005), también encontraron **diferencias significativas en el tipo de episodio de inicio** del trastorno bipolar; los hombres tenían mayor porcentaje de un inicio maniaco, mayor frecuencia de trastornos conductuales y consumo de sustancias a lo largo de su vida.

Se ha publicado, que las mujeres tendrían con más frecuencia mayor riesgo de ciclación rápida y manía mixta. Como hipótesis para explicar estas diferencias se han citado el mayor uso de antidepresivos y las diferencias hormonales en las mujeres (Gonçalves y Calil, 2005).

3.3. Influencia cultural en el trastorno bipolar

Considerando que existen diferencias importantes en la manera de vivenciar y expresar las emociones en diferentes culturas, la presentación y el manejo del trastorno bipolar sufren la influencia de los factores culturales (Kirmayer y Groleau, 2001).

Un estudio clásico en US-UK, realizado en la década de los 60, demostró que los criterios utilizados para la definición de los estados de manía y esquizofrenia utilizados por los psiquiatras británicos diferían bastante de los utilizados por los americanos (Cooper *et al.*, 1972). Este estudio, que influyó de manera clara en el desenvolvimiento del DSM-III y su nosología, corresponde a una de las primeras evidencias de diferencias transculturales relacionadas con el diagnóstico del trastorno bipolar.

Diferencias culturales. Actuales clasificaciones

El trastorno bipolar se encuentra codificado de manera semejante en las dos principales clasificaciones de los trastornos mentales actualmente disponibles: DSM-IV y CIE-10.

En cuanto en la *CIE-10* el diagnóstico de trastorno bipolar está hecho en base a la presencia de por lo menos dos (o más) episodios de alteración del humor (de los cuales al menos uno debe corresponder a un episodio maniaco-hipomaniaco), en el DSM-IV la presencia de uno o más episodios de manía o hipomanía permite efectuar el diagnóstico de TB (trastorno bipolar) tipo I o tipo II, respectivamente. Ninguna de las clasificaciones incluye el diagnóstico de manía unipolar, aunque la CIE-10 permite la clasificación de los pacientes como portadores de un episodio maniaco único, pacientes que no son considerados como portadores de TB.

Con ocasión de la elaboración del *DSM-IV*, fue considerada la necesidad de que los criterios adoptados pudiesen disponer de validez en las diferentes culturas. De esto resultó el Apéndice I, el cual incluye un plano para la formulación cultural de cada caso constituido por datos relativos a la identidad cultural del individuo, explicaciones culturales de su dolencia, factores culturales relacionados con el ambiente psicosocial, evaluación cultural general para el diagnóstico y cuidados, es un glosario de síndromes ligados a la cultura. Además de esto, en varias categorías diagnósticas fue incluido un tópico denominado «Características específicas de la edad, la cultura y el género», conteniendo informaciones específicamente relacionadas con el trastorno en cuestión.

En el caso de los trastornos del humor, hay varias consideraciones en lo que se refiere a la influencia de las variaciones culturales en la manera de sufrir los episodios depresivos, no se dice nada con respecto a los episodios maníacos.

En el caso del TB I, se dice que no existen diferencias de una incidencia diferente en base a la etnia o raza, y que los clínicos pueden tender a superdiagnosticar esquizofrenia en algunos grupos étnicos y en individuos jóvenes (APA, 1994).

Por su carácter universalista y a pesar de ser un instrumento de la Organización Mundial de la Salud, en la CIE.10 no hay mención a diferencias en los que se refiere a la caracterización y al diagnóstico del TB en diferentes culturas o etnias.

Se evidencia, por tanto, una precariedad en la clasificaciones más utilizadas, lo que añade una dificultad al estudio de las diferencias transculturales en el trastorno bipolar.

Diferencias culturales. Aspectos epidemiológicos

En algunos estudios se ha insinuado la posible existencia de diferencias en la prevalencia y proporción entre los sexos de casos de TB observados en diferentes regiones o etnias (Levav *et al.*, 1997, Minsky *et al.*, 2003).

Pero, hay evidencias contradictorias. Weissman *et al.*, (2003) compararon las características epidemiológicas del TB en diferentes países demostrando una similitud marcada entre las diversas regiones del globo en lo que se refiere a la prevalencia, relación hombre/mujer y edad de inicio del trastorno. El estudio ECA encontró, también, prevalencias semejantes en diferentes grupos raciales y religiosos en Estados Unidos (Levav *et al.*, 1997).

Otro estudio, por el contrario, demostró diferencias en la prevalencia de TB y fue relacionado con diferencias en cuanto al consumo de productos del mar a lo largo de la vida en las diferentes regiones estudiadas, entre diversos países, consumo que fue postulado como factor protector para el TB, ya que los productos del mar son ricos en ácidos grasos Omega-3 (Noaghiul y Hibbeln, 2003).

En el Reino Unido, ha sido constatada una mayor tendencia a la presentación e cuadros de manía entre inmigrantes afro-caribeños que entre caucásianos (Van Os *et al.*, 1996).

En resumen, no existe evidencia consistente de que el trastorno bipolar sea más prevalente en determinadas etnias o muestre un perfil epidemiológico distinto en etnias específicas.

Diferencias culturales. Aspectos clínicos

Egeland *et al.*, (1983) estudiaron las peculiaridades en la presentación del trastorno bipolar entre los individuos pertenecientes a la orden religiosa de los **Amish**, en Estados Unidos. Concluyeron, que algunos síntomas maniacos, como inquietud psicomotriz y menor necesidad de sueño, podrían ser considerados libres de cualquier influencia cultural. Pero, otros síntomas, como grandiosidad y exceso de actividades-proyectos pueden ser enmascarados por determinados comportamientos culturales observados en aquella población específica.

La autoestima elevada, por ejemplo, sería considerada un grave pecado entre individuos de la orden religiosa en cuestión y tendía a ser omitida en las entrevistas psiquiátricas. Se observó también una frecuencia elevada de delirios persecutorios y de grandeza la mayoría con un matiz religioso.

En otro estudio sobre la fenomenología de la manía, al **Este de la India**, se observó una proporción alta de delirios persecutorios, autoreferenciales y una baja proporción de fuga de ideas (Sethi y Khanna, 1993).

En Inglaterra, se estudió comparativamente el perfil sintomático de pacientes caucásianos, afro-caribeños y negros diagnosticados de trastorno bipolar. Se demostró que los negros presentaban mayor proporción de síntomas típicamente maniacos que los caucásianos, y que los afro-caribeños más síntomas psicóticos incongruentes con el humor que los pacientes maniacos de otras etnias. Los pacientes caucásianos, por otro lado, parecían tener mayor riesgo de presentar ideación o comportamientos suicidas que los pacientes negros o afro-caribeños (Kirov y Murray, 1999).

Se ha suscitado en la literatura un debate en relación a la «manía unipolar» y las posibles influencias culturales en la presentación del cuadro, historia familiar así como otros factores (Harish *et al.*, 2005). Finalmente, parecen existir diferencias en el curso y la evolución del trastorno bipolar entre las diferentes etnias. La CCMD-3 (Clasificación China de Trastornos Mentales-Tercera Edición) optó por mantener la categoría diagnóstica de «manía unipolar», por considerarla válida en pacientes chinos (Lee, 2001). Un estudio prospectivo estudiando la evolución de pacientes chinos portadores de manía recurrente constató que la mayor parte de los mismos no presentó episodios depresivos a lo largo de los diez años de seguimiento (Xu y Chen, 1992).

En un estudio realizado con la etnia Yoruba en Nigeria se encontró también una proporción alta de portadores de trastorno maniaco unipolar (Makanjuola, 1985).

Un estudio retrospectivo en Israel, constató el predominio de episodios maniacos sobre episodios depresivos, tendencia opuesta a lo que se observa en Europa, siendo posible que tal diferencia se deba a la influencia de factores climáticos sobre el curso del trastorno bipolar (Osher *et al.*, 2000).

En resumen, la literatura apunta a la existencia de peculiaridades culturales en la presentación clínica del trastorno bipolar.

Capítulo 4. Diagnóstico diferencial de la manía en el anciano

María Álvarez Ariza

Doctora en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra

4.1. Diagnóstico diferencial

La característica clínica más importante de la manía en el anciano es la posible asociación con trastornos neurológicos y déficits cognitivos (Depp *et al.*, 2005).

El diagnóstico diferencial de la manía en los pacientes ancianos incluye una amplia gama de diagnósticos psiquiátricos (McDonald, 2000) e incluso un grupo mayor de causas secundarias de manía. La manía puede simular una esquizofrenia, en particular de tipo paranoide o una alteración esquizoafectiva.

La manía puede imitar una depresión agitada en los pacientes ancianos, así como otras alteraciones de la ansiedad. Las alteraciones de la personalidad también pueden parecer de tipo maniaco.

Siempre se deberá valorar el delirium cuando se atiende a un paciente geriátrico con manía, ya que la manía y el delirium pueden compartir síntomas similares, como una reducción de sueño, agitación psicomotora, pensamientos desorganizados, afectación de la capacidad de juicio, comportamientos de riesgo, distracciones (falta de atención y concentración) e ilusiones y alucinaciones. En el paciente con inicio tardío de la manía se debe realizar una exploración física y neurológica completa que incluya: neuroimagen (preferiblemente Resonancia Magnética); analítica hemograma y bioquímica incluyendo B12, ácido fólico y perfil tiroideo.

La distinción entre manía y demencia puede ser difícil, y puede ayudar al diagnóstico el empleo de Test Neuro-psicológicos.

La literatura clásica sugiere que los síntomas maniacos (al contrario que el síndrome completo) son frecuentes en el anciano (Berrios 1985, Ballinger *et al.*, 1982). Dependiendo de las distintas tendencias, estos síntomas han sido considerados como manía secundaria o reducidos a delirium o tratados como trastornos conductuales fenocopias de la manía (Baker, 1995).

Los pacientes maniacos ancianos tienen síntomas que a menudo incluyen confusión, desorientación y distractibilidad, y estos síntomas pueden ser confundidos con delirium o demencia (Liptzin, 1984). De igual forma, los pacientes con manía y otros trastornos neurológicos orgánicos normalmente no son diagnosticados de trastorno bipolar. El incremento de irritabilidad y deterioro cognitivo son considerados como parte de la demencia, lo que hace que no sean tratados adecuadamente de su trastorno afectivo y como resultado se produce un empeoramiento más rápido e ingreso en residencias más temprano.

Delirium

El delirium en la manía fue originariamente descrito por el Dr Luther Bell en 1849, el cual describió el estado de nueve pacientes que padecían manía y fiebre; «La manía delirante» fue clasificada por Kraepelin en 1921 como una forma severa de trastorno maniaco depresivo: *«el ataque comienza súbitamente, se pierde la conciencia rápidamente, los pacientes permanecen estupefactos, confusos y pierden completamente la orientación para el tiempo y el lugar. Al mismo tiempo aparecen numerosas alucinaciones y desarrollan delirios incoherentes. El afecto en este estado es muy cambiante. Como regla el delirium está sujeto a fluctuaciones maniformes»*. La manía delirante fue para kraepelin una combinación del delirium y la manía.

Kraines (1934) revisó los casos publicados en la literatura con síntomas similares y describió en detalle un paciente que presentaba un estado de excitación y manía psicótica.

Desde estos artículos pioneros la confusión todavía se considera un síntoma de la manía aguda: por ejemplo Carlson y Goodwin (1973) encontraron una prevalencia de entre el 8% y el 58%. Describieron seis casos en una serie de 20 pacientes maníacos que presentaban desorientación temporo-espacial durante sus episodios y recordaba a las descripciones de Kraepelin sobre la manía delirante.

Bond (1980) señala que la manía delirante a veces no es detectada y se diagnostica erróneamente, recoge tres casos de pacientes con delirium los cuales respondieron bien al litio (un paciente mayor de 60 años). *Seis criterios parecen distinguir la manía delirante*: inicio brusco, presencia de hipomanía o manía, desarrollo de síntomas de delirium, historia previa personal y familiar de trastorno afectivo y respuesta al tratamiento para la manía.

Ritchie *et al.*, (1996) realizaron una revisión sobre la incidencia del delirium en pacientes psiquiátricos hospitalizados. Retrospectivamente diagnosticaron delirium en un 14.6% en una unidad de psiquiatría de adultos. Los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tenían la incidencia máxima con un 35,5% de delirium.

Se ha sugerido que la manía en el anciano puede con mayor facilidad confundirse con el delirium, sobre todo si el paciente está hiperactivo, agitado, irritable, desorientado y con alucinaciones (Lindsey, 1997).

Weintraub & Lippman (2001) también describieron dos casos de pacientes ancianos diagnosticados de delirium en los que luego se evidenció un episodio maniaco. Estos autores proponen la posibilidad de que el delirium sea debido a una enfermedad médica-orgánica subyacente que mimetice los síntomas de la manía o que simplemente sea el reflejo de la tan repetida asociación entre manía y enfermedad física en el anciano.

La edad anciana ha sido identificada por tanto como un factor de riesgo para desarrollar delirium (Schor *et al.*, 1992). El diagnóstico diferencial de un estado confusional agudo en un paciente con historia previa de trastorno bipolar es más complicado en una persona anciana que en el joven. En pacientes ancianos con depresión la comorbilidad de un delirium puede acontecer en el 60% de los casos (Beresin, 1988), no se encuentra una figura paralela, en nuestro conocimiento, en la actualidad para la manía.

Todo esto sugiere que la manía debe ser incluida en el diagnóstico diferencial del anciano que presenta confusión, desorientación, alucinaciones e historia de trastorno bipolar.

Pseudodemencia y presbiofrenia

Los clínicos desde hace mucho tiempo han descrito el concepto de pseudodemencia depresiva (Ron *et al.*, 1979; Sharaberg 1978; Wells 1979; Cowdry 1981).

También ha sido descrita, en el anciano, una forma maniaca de pseudodemencia (Bulbena y Berrios, 1986, Koenigsberg 1984, Chiles y Cohen 1979). Si estas formas de pseudodemencia no se detectan se corre el riesgo de no ofrecer al paciente un tratamiento adecuado.

Un cuadro característico, que hoy se refiere pocas veces, es el de la **presbiofrenia**. El término presbiofrenia fue acuñado por Kahlbaum en 1863 para referirse a un subgrupo de lo que había llamado parafrenias seniles, que oponía a las parafrenias heréticas, es decir, las locuras delirantes de los jóvenes. Kahlbaum caracterizó el cuadro con cuatro síntomas principales: desorientación, amencia, errores delirantes y confabulaciones, un hecho característico y que citó antes de la descripción de Korsakoff.

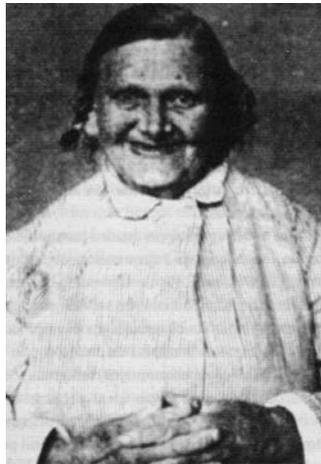
Hasta el trabajo de Wernicke en 1900 no se utilizó mucho este término, este autor distinguió dos formas de presbifrenia, una aguda y curable, que posiblemente pertenezca al grupo que llamó de manía confabulatoria, y otra crónica, que en su evolución llega a ser una demencia senil.

A partir de estas descripciones el concepto de presbifrenia tuvo diferentes acepciones, hasta que Kraepelin, en la 8ª edición de su famoso Tratado (1910), diferencia tajantemente la presbifrenia del síndrome de Korsakoff y la incluye como una forma de la demencia senil.

Bleuler (1934) también considera la presbifrenia como una forma de demencia senil. Interesa señalar que Bleuler, al hacer la descripción clínica de la presbifrenia, enfatiza el hecho de que, al menos al comienzo de la enfermedad, *«ésta se caracteriza por ánimo exaltado, gran hiperactividad, tendencia al «chiste»*, y aunque no llega a observarse fuga de ideas, sí suele el paciente perder el hilo de la conversación.

Este parecido con la manía fue acentuado por Bostroem (1933), quien señala que el cuadro puede ser identificado fenomenológicamente, aunque no exista una base neuropatológica, tal como equivocadamente había sugerido Fischer (1907), que había descrito como específica de la presbifrenia la lesión que llamó *«sphrotiquia cerebro multiplex»*.

Fig. 5.5. Presbifrenia. Observación de A. Bostroem (1933)



También Bostroem destaca la existencia de un estado de ánimo exaltado, constitución pícnica y vida anterior activa y eficiente, por lo que piensa en la existencia de un factor específico, que podría ser una ciclotimia premórbida. De hecho la mayoría de sus casos, al cabo de 8 a 11 años de observación, no presentaban síntomas defectuales del tipo de la demencia senil.

En el momento actual es excepcional que se cite este trastorno y no suele analizarse. Pero hay que señalar que, se trata de una realidad clínica, es decir que hay enfermos que tienen un cuadro como el que se ha descrito, caracterizado principalmente por: marcado daño de la memoria, desorientación, confabulaciones, hiperactividad, ánimo exaltado y preservación de la fachada social, y que la demencia, cuando se presenta, lo hace tardíamente.

Es importante por tanto decir que no es excepcional en pacientes geriátricos ver casos con rasgos presbifrénicos y, en segundo lugar, que es muchas veces difícil hacer un diagnóstico diferencial entre la presbifrenia y la manía senil.

Un estudio de Berrios (1985) demuestra que un 15% de los pacientes de un centro psicogeriátrico tenían síntomas presbiofrénicos y que comparados con el grupo de pacientes dementes eran más «activos» y con un ánimo más elevado.

Demencia

La demencia está asociada a un conjunto de disturbios comportamentales que incluyen síntomas que se solapan con las características típicas de la manía: irritabilidad, desinhibición, distractibilidad, humor expansivo. Hart *et al.*, (2003) encontraron que aproximadamente el 15% de los paciente con Demencia tipo Alzheimer (DA), de moderada a grave presentaron síntomas de euforia, desinhibición (24%), agresividad (54%), irritabilidad (47%) e inquietud psicomotriz (56%).

Uno de los problemas con la descripción del déficit cognitivo en el contexto de la manía es que la demencia es un criterio excluyente para el diagnóstico de la manía; sin embargo, la manía y la demencia pueden coexistir (Nilsson *et al.*, 2002); por ejemplo la prevalencia de la manía en la enfermedad de Alzheimer se ha descrito que está entre el 2.2% y el 17% (Lyketsos *et al.*, 1995, Burns *et al.*, 1990, 1992).

La manía también puede coexistir con la **demencia vascular** (Berrios & Bakshy, 1991). Los casos de manía y demencia son numerosos en la literatura. En una muestra de 178 pacientes con enfermedad de Alzheimer, Copeland *et al.*, (1976) describió seis casos (3.5%) de manía; y en dos estudios retrospectivos solo 7 de 159 pacientes (4.4%) con manía se encontró demencia (Shulman & Post 1980, Stone, 1989). Igualmente en un estudio prospectivo Broadhead & Jacoby (1990) encontraron solo 2 casos (5.7%) de demencia, pero se valoró la presencia de deterioro cognitivo en el 32% de los pacientes maníacos.

Se ha descrito un caso de manía (Mullan *et al.*, 1996) en la Demencia por Cuerpos de Lewy.

Fig. 5.6. Dos casos de demencia. Grabados de Ambroisse Tardieu realizados por encargo de Esquirol para ilustrar su famoso *Traité des maladies mentales* (1838).



La prevalencia de los síntomas no cognitivos en la demencia no está todavía clara. Kumar *et al.*, (1990) han descrito que los síntomas conductuales en la Demencia tipo Alzheimer como: labilidad afectiva, irritabilidad, afecto inapropiado socialmente se relacionan con la patología del lóbulo frontal.

Gustafsonin (1987) ha sugerido que las **demencias frontales** pueden presentarse como trastornos maníacos. La demencia fronto-temporal (DFT) es una condición neurodegenerativa típicamente asociada a síntomas y comportamientos muy semejantes a la manía. Estudios transversales han demostrado que la desinhibición y la euforia son más frecuentes entre pacientes con DFT (68% y 36% respectivamente) de lo que lo son en la DA (23% y 7%), y que irritabilidad y agitación son también comunes. Síntomas como la agitación psicomotriz y el comportamiento agresivo han sido asociados con patología fronto-temporal no solamente en pacientes con DFT, si no también en pacientes con DA. Por ejemplo, Tekin *et al.*, (2001) encontraron que la agitación estuvo significativamente correlacionada con el número de madejas neurofibrilares en el córtex orbitofrontal de pacientes con DA.

La conducta agresiva es a menudo descrita en los pacientes con **Enfermedad de Alzheimer** y frecuentemente es una causa de institucionalización. En este tipo de pacientes, Gormeley *et al.*, (1998) no encontraron relación entre el comportamiento agresivo, el sexo, la severidad de la demencia, las alucinaciones o la depresión; pero estos autores no contemplaron la posibilidad de la presencia de manía. En el estudio de Tariot *et al.*, (1993) que recogió la frecuencia de trastornos psiquiátricos en una residencia de ancianos se evidenció que los diagnósticos principales realizados por los geriatras fue demencia con un 46% y trastorno orgánico del humor en un 23%. El diagnóstico de trastorno bipolar fue relativamente infrecuente (3%). Sin embargo, como suele ser habitual no había ningún paciente diagnosticado de una trastorno afectivo comórbido con la demencia.

Si se comparan los pacientes con distintas patologías médicas con los pacientes que sufren de demencia, se encuentra una mayor probabilidad en estos últimos del desarrollo de síntomas depresivos o maníacos (Nilsson *et al.*, 2002); estos autores sugieren la presencia de una asociación neuropatológica entre la demencia y los trastornos afectivos.

En la práctica clínica, los síntomas maníacos como agitación, molestar al personal o a otros pacientes, confusión, insomnio, fuga de ideas, y síntomas psicóticos son frecuentemente diagnosticados como demencia. Estos pacientes son tratados con antipsicóticos y/o benzodiacepinas con una resolución parcial de la sintomatología.

Se han publicado algunos casos clínicos que describen pacientes bipolares en su fase maníaca (Casey y Fitzgerald, 1988; Koenigsberg, 1984) o depresiva (Cowdry y Goodwin, 1981) que han sido diagnosticados de demencia. En estos casos, el tratamiento con litio supuso la resolución de la sintomatología afectiva y del trastorno cognitivo.

En el anciano, como hemos visto, la manía y los síntomas acompañantes son difícilmente separables del delirium y la demencia. Los síntomas maníacos (hiperactividad, trastornos del sueño, irritabilidad) pueden ser explicados como trastornos de conducta, cambios en la personalidad...

No hay evidencias claras de que los síntomas asociados a estas enfermedades sean atribuibles o no a un episodio maníaco primario.

Los avances en la neurobiología permitirán una mejor discriminación en el futuro.

Esquizofrenia

Existe un solapamiento considerable entre los síntomas de la manía y la esquizofrenia. El artículo de Pope y Lipinski (1978) del diagnóstico de esquizofrenia en pacientes con manía es particularmente

aplicable a la muestra de población anciana la cual fue diagnosticada antes del empleo habitual de las clasificaciones modernas (por ej. Antes de 1970). Aunque los pacientes maniacos ancianos no tienen porqué presentar síntomas psicóticos en mayor medida que los adultos jóvenes (Young y Klerman, 1992), el paciente bipolar que ha sido diagnosticado de esquizofrenia en su juventud puede mantener el diagnóstico a pesar de presentar también una clara sintomatología afectiva.

El grupo de pacientes (10-15%) que desarrolla un curso crónico y que presentan síntomas psicóticos es, por lo tanto, más fácil que sea mal diagnosticado de esquizofrenia.

Fig. 5.7. Camisa de fuerza del siglo XIX



Capítulo 5. Tratamiento de la manía en el anciano

María Álvarez Ariza

Doctora en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Como afirma la guía clínica de la American Psychiatric Association (2002), y la previa (APA, 1994b), hoy no hay cura para el trastorno bipolar, aunque sí tratamientos que disminuyen la morbilidad y mortalidad asociadas.

El objetivo específico del tratamiento es disminuir la frecuencia, severidad y consecuencias psicosociales de los episodios y mejorar el funcionamiento psicosocial entre los episodios (APA, 2002). Los tratamientos farmacológicos que se han utilizado son muchos, y los hay tanto de primera elección como de segundo nivel.

Entre los primeros están el litio, el más utilizado, junto al valproato, la carbamacepina, antipsicóticos, etc., para las distintas fases, tratamiento agudo y tratamiento de mantenimiento. Igualmente habría que intervenir en otros problemas frecuentemente asociados al trastorno, como abuso de sustancias, problemas de relación y otros.

En la última década los tratamientos psicológicos o las intervenciones psicosociales para el trastorno bipolar se han ido abriendo paso y hoy se consideran imprescindibles para mejorar en importantes aspectos de la vida de un paciente.

Las distintas intervenciones se han orientado básicamente a incrementar la adherencia a la medicación, disminuir las hospitalizaciones y las recaídas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los componentes necesarios para un buen tratamiento psicológico serían los de psicoeducación, mejorar la adherencia a la medicación, terapia individual cognitiva-conductual o interpersonal y terapia marital o familiar (Craighead *et al.*, 1998, 2002).

Como en la mayoría de trastornos psiquiátricos, incluyendo el trastorno bipolar, el tratamiento farmacológico sigue guías similares a las de la población de adultos jóvenes, con los condicionantes de las dosis empleadas, inicio más gradual y el cuidado con los posibles efectos secundarios de los fármacos (Fuller y Sjatovic, 2001).

Un problema importante a la hora del estudio del manejo farmacológico del trastorno bipolar en el anciano es la escasez de investigaciones y publicaciones rigurosas sobre la psicofarmacología de este grupo de edad (Sajatovic, 2002).

Problemas especiales con los psicofármacos en la población anciana:

- Los ancianos tienen una capacidad reducida en la metabolización de los fármacos.
- Los ancianos son más sensibles a los efectos secundarios.
- Los efectos secundarios en este grupo de edad pueden llegar a otras complicaciones importantes (caídas, rotura de cadera...).
- La mayoría de los ancianos están polimedicaados por la comorbilidad con otras patologías médicas, lo que incrementa el riesgo de interacción.
- Los ancianos tienen problemas psicosociales asociados a la edad lo que potencialmente complica el tratamiento (pérdida de citas, soledad...).

Fig. 6.1. Métodos de inmovilización de los pacientes agitados empleados en el Hospital de Bethlem-Londres 1815.



5.1. Tratamiento farmacológico

Litio

El litio resulta todavía un fármaco fundamental en el tratamiento del trastorno bipolar. Desde el famoso artículo de Cade de 1949 y la primera evidencia de la eficacia del litio en el tratamiento de la manía presentada por Basstrup y Schou (1967): el litio ha supuesto el principal instrumento para la prevención de recaídas en el trastorno bipolar además de potenciar los tratamientos antidepresivos en las depresiones unipolares. Otra virtud fundamental del litio se refiere a su potencial de prevención de conductas suicidas.

En los últimos años el uso del litio se ha reducido mucho en países como los Estados Unidos sin que la evidencia científica justifique dicho fenómeno. Muchos pacientes y médicos lo ven como un fármaco potencialmente peligroso, y la razón principal por la que en países donde existe un alto nivel de litigación y medicina defensiva su empleo está decayendo a gran velocidad.

Por otra parte, el litio como tratamiento de la manía aguda presenta claros inconvenientes, como su lentitud de acción, su potencia antimaniaca limitada y la ausencia de formulaciones parenterales. Estudios recientes cuestionan así mismo la eficacia a largo plazo del litio indicando que con el paso de los años el número de pacientes que permanecen en remisión va decreciendo. Pero parece que esto no significa pérdida de eficacia, sino que es más bien el resultado del paso del tiempo y la intervención

de otras variables, como el abandono del tratamiento, acontecimientos vitales, la patología orgánica concurrente, factores relacionados con el embarazo y el parto y otros factores que probablemente provocarían el mismo fenómeno en cualquier otro fármaco. De hecho, dichos estudios son posibles porque el litio sí puede utilizarse en monoterapia a largo plazo, mientras que la probabilidad de que un paciente se beneficie de la monoterapia con algún otro fármaco resulta seguramente inferior.

Kleindienst *et al.*, (2005) recientemente han estudiado la posible *influencia de los factores clínicos en la respuesta profiláctica del litio*; 5 variables se identificaron como posibles predictoras de la respuesta al litio: patrón de manía-depresión y edad de inicio tarde del trastorno bipolar como factores protectores. El alto número de hospitalizaciones previas, el patrón de depresión manía y los cicladores rápidos se han identificado como signos de riesgo potencial.

En la mayor parte de los pacientes el litio mejora el curso de la enfermedad, pero no puede mantenerlos completamente libres de síntomas y de recaídas. Por este motivo cada vez resulta más frecuente la politerapia, que en general es más eficaz, aunque no siempre más efectiva.

El uso del litio en pacientes ancianos, particularmente en pacientes mayores de 70 años puede ser complicado por la presencia de efectos secundarios (Tueth *et al.*, 1998; Mc Donald., 2000). **La farmacocinética está sustancialmente alterada con la edad.** Aunque la absorción de litio es generalmente inmodificable por la edad, el volumen de distribución y el aclaramiento renal es sustancialmente diferente en los ancianos (Foster., 1992). Hay una disminución en el volumen de distribución secundaria a factores relacionados con la edad y la reducción en masa muscular y en el agua corporal con un incremento en el nivel de lípidos del cuerpo. (Foster., 1992). El aclaramiento renal en el anciano está reducido en más de un 30-60% comparado con el de adultos jóvenes (Rowe *et al.*, 1976; Foster, 1992). La vida media del litio es aproximadamente de 24 horas en adultos, comparado con las 28-36 horas de los ancianos (Shulman *et al.*, 1987; Chapron., 1988).

Los **efectos secundarios del litio en el anciano** incluyen ataxia, temblor, anormalidades cerebelares, poliuria, deterioro renal, aumento de glucosa, significativo aumento de peso, edemas, psoriasis, artritis, deterioro cognitivo e hipotiroidismo (Jefferson *et al.*, 1987; McDonald, 2000; Shulman *et al.*, 2005).

Shulman *et al.*, (2005) encuentran que en un 6% de los pacientes tratados con litio aparece hipotiroidismo lo que es dos veces más frecuente que en un grupo mixto de edades. Proponen, por tanto, la monitorización de la función tiroidea por lo menos cada dos años en pacientes ancianos a tratamiento con litio.

La frecuencia de aparición de la toxicidad por litio en la población anciana es de aproximadamente el 11-23% (Foster, 1992). La toxicidad por litio puede ocurrir no solo al inicio del tratamiento, si no también en pacientes que lo toleran bien durante muchos años. Los factores que pueden predisponer a la toxicidad por litio incluyen el empleo de nuevos fármacos (diuréticos) o aparición de otras patologías médicas como la deshidratación.

El **consenso general** es que, cuando el litio se prescribe a pacientes ancianos, la **dosis debe reducirse** entre un 33-50% dependiendo de la edad y el estado físico general. Generalmente no se debe exceder los 900 mg diarios (Foster., 1992).

Previamente a la instauración del litio en el anciano se debería hacer una batería de pruebas que incluirían: función renal, electrolitos, ECG, función tiroidea y glucosa (McDonald., 2000). Las dosis típicas de inicio serían de 150-300 mg/día con un aumento gradual en períodos de 5-7 días.

Hay cierta controversia sobre los niveles terapéuticos de litio en este grupo de población; algunos autores como Van Gerpen *et al.*, (1999) y Foster (1992) han sugerido que los pacientes ancianos requieren y toleran

menores niveles de litio que los jóvenes, entre 0.4-0.7 mEq/l. Por el contrario, Chen *et al.*, (1999) han sugerido que los niveles óptimos de litio serían mayores a 0.8 mEq/l; mientras que niveles menores de litio aunque son mejor tolerados reducen la eficacia en el tratamiento de síntomas maníacos y depresivos (Gelenberg *et al.*, 1989; Keller *et al.*, 1992).

Chen *et al.*, (1999) han sugerido que entre los ancianos con manía clásica y sin/ o mínimos signos de deterioro cognitivo, el litio puede ser más eficaz que la medicación antiepiléptica, mientras que los ancianos con manía mixta el valproato tendría la misma eficacia que el litio. Finalmente, los ancianos con manía secundaria a trastornos orgánicos se ha visto que tienen una respuesta pobre al tratamiento con litio (Evans *et al.*, 1995; McDonald y Nemeroff, 1996).

Ha aumentado el uso de los fármacos antiepilépticos en el trastorno bipolar del anciano, por un lado debido a los problemas de tolerancia con el litio y por otro por la mayor eficacia de estos fármacos en la manía mixta (Evans *et al.*, 1995; McDonald, 2000). El valproato y la carbamacepina son los más utilizados entre la población anciana (McDonald, 2000).

Carbamacepina

La carbamacepina puede ser utilizada en el manejo del trastorno bipolar en el anciano, aunque su perfil de efectos secundarios lo hace menos aconsejable que el valproato en este grupo de edad (Evans *et al.*, 1995).

La carbamacepina es un fármaco de eficacia probada en el tratamiento de la manía y en la prevención de recaídas del trastorno bipolar cuyo uso no está muy extendido en Europa. Sin embargo, los estudios comparativos con litio sugieren que su eficacia podría resultar algo inferior, por lo que su utilización acostumbra a ser como complemento del litio o como segunda opción terapéutica, sin bien podría resultar más eficaz en pacientes con formas atípicas de la enfermedad, en bipolares II, en pacientes con síntomas psicóticos incongruentes con el humor y en la comorbilidad con enfermedades físicas (Evans *et al.*, 1995).

Las principales limitaciones de la carbamacepina se centran en su eficacia incompleta (no sirve para todos los pacientes), su lentitud de acción (no hay formulaciones parenterales), sus efectos secundarios (con riesgo potencial, aunque infrecuente, de síndrome de Stevens-Johnson, sedación, ataxia, nistagmus, efectos anticolinérgicos, leucopenia, agranulocitosis e hiponatremia), sus interacciones (especialmente relevantes por su capacidad de inducir el metabolismo de numerosos fármacos, incluyendo el suyo propio), su potencial teratogenia (si bien muy inferior a la del valproato) y la necesidad de monitorizar periódicamente los niveles plasmáticos.

En el anciano, la carbamacepina se inicia a 100 mg una o dos veces al día, con un incremento gradual (100-200 mg cada 3-5 días) hasta el rango típico de 400-800 mg/día (McDonald, 2000). Los niveles en sangre han de estar generalmente entre los 6-12 microgramos/l, aunque algunos ancianos pueden no tolerar los rangos más altos.

La aprobación de la **oxcarbacepina**, un ketoanálogo de la carbamacepina con actividad terapéutica y menor riesgo de efectos secundarios e interacciones, desplazará probablemente el empleo de la carbamacepina en los próximos años.

La oxcarbacepina es un análogo 10-keta de la carbamacepina ya ensayado hace unos años en pacientes maníacodepresivos en algunos estudios abiertos aleatorizados que mostró una eficacia cercana al 50% (Emrich *et al.*, 1985). Su principal interés reside en su posible analogía con la carbamacepina respecto al perfil terapéutico al mejorar el perfil de efectos secundarios e interacciones.

El único efecto secundario más frecuente con la oxcarbacepina que con la carbamacepina es la hiponatremia, que, aunque debe vigilarse, raramente comporta complicaciones clínicamente relevantes. La mayor parte de los estudios en paciente bipolares emplean dosis comprendidas entre los 600 y 1200 mg/día. Otros antiepilépticos, como la carbamacepina, la fenitoína, el fenobarbital y el valproato, pueden disminuir los niveles en sangre de oxcarbacepina entre un 20 y un 40%, por lo que pueden necesitarse ajustes de dosis en tratamientos combinados. También se recomienda utilizar anticonceptivos con mayor dosis de estrógenos, ya que la oxcarbacepina puede reducir ligeramente la eficacia de anticonceptivos más suaves.

Además de los estudios iniciales, que datan de la década de los ochenta, existe experiencia reciente con el uso de oxcarbacepina en pacientes bipolares. Se han comunicado series de casos con buena respuesta (Ghaemi *et al.*, 2002) y, recientemente se ha publicado un estudio abierto con 12 pacientes a los que se les administró oxcarbacepina: se obtuvieron buenos resultados en los pacientes con formas leves o moderadas de manía, pero empeoraron al interrumpir el uso del fármaco y volvieron a mejorar al tomarlo de nuevo (Hummel *et al.*, 2002).

La Asociación Americana de Psiquiatría ya aconseja el uso de oxcarbacepina como una opción razonable en el tratamiento de pacientes bipolares que no responden a los tratamientos establecidos; si los ensayos en curso resultan positivos, podría convertirse en un tratamiento de primera línea en el mantenimiento.

Valproato

El valproato ha sido utilizado como un tratamiento efectivo y bien tolerado en el anciano (Evans *et al.*, 1995; McFarland *et al.*, 1990) aunque faltan estudios controlados del valproato en esta población. El valproato ha demostrado su eficacia en la manía de forma similar al litio (Bowden *et al.*, 1994); también existen indicios de su eficacia profiláctica, aunque en el principal estudio que lo analizó (Bowden *et al.*, 2000), no logró evidenciar diferencias significativas con el placebo en la prevención de la manía. En dicho estudio el litio tampoco se demostró eficaz; probablemente se cometieron errores metodológicos que hipertrofiaron la respuesta al placebo (un problema creciente en los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos y en Europa por la estricta selección de pacientes y el consentimiento informado que comporta la inclusión de casos leves y/o muy colaboradores).

Las dosis de inicio típicas son de 125-250 mg/día con aumento gradual cada 2-5 días hasta conseguir niveles en sangre con una dosis media de entre 500-1000 mg/día. Chen *et al.*, (1999) ha sugerido que el **rango terapéutico en los ancianos** con manía estaría entre 65-90 microgramos/ml.

Las principales *limitaciones* del valproato son parecidas a las de la carbamacepina: no resulta eficaz en todos los casos (aunque podría ser de primera elección precisamente en los que no responden al litio, como los pacientes con episodios mixtos y ciclación rápida), no tiene una gran potencia antimaniaca (los antipsicóticos resultan más rápidos y potentes, Tohen *et al.*, (2002), a pesar de la posibilidad de utilizar la «carga oral» de valproato, muy popular en Estados Unidos, que consiste en administrar dosis altas desde el primer día), posee efectos secundarios indeseables (sedación, náusea, temblor, y aumento de peso), puede incrementar los niveles de otros fármacos (como carbamacepina o lamotrigina, con mayor riesgo de exantema), e interaccionar con fenobarbital, aspirina, fenitoína y fluoxetina, es el más teratogénico de los eutimizantes (con un riesgo de 5% de espina bífida) y requiere monitorización. No obstante, a pesar de todas las limitaciones continúa siendo un fármaco importante e infravalorado en Europa.

Antiepilépticos de última generación

Con el paso de los años, la carbamacepina y el valproato se han asentado como alternativas terapéuticas útiles en el tratamiento del trastorno bipolar. En Estados Unidos el fármaco más empleado en pacientes bipolares es el valproato, por encima del litio. La aparición de una nueva generación de antiepilépticos ha supuesto un enriquecimiento del arsenal terapéutico para los trastornos bipolares (Sachs *et al.*, 2000).

Además de comportar ventajas en aspectos importantes, como tolerabilidad e interacciones, los ensayos clínicos están aportando datos interesantes acerca de su eficacia en las distintas fases de la enfermedad y, sobre todo, en la prevención de las recaídas.

Gabapentina

Presenta un perfil óptimo de tolerabilidad e interacciones, aunque las dosis presuntamente eficaces son dudosas y podrían resultar demasiado altas para ser cómodas dada su corta vida. Algunos de los estudios abiertos disponibles ponen en duda la eficacia antimaniaca de la gabapentina (Pande., 2000), pues por ejemplo en este estudio, en pacientes maniacos tratados con litio el placebo superó a la gabapentina.

En un estudio abierto realizado en España no se pudo demostrar, como en los ensayos clínicos la eficacia antimaniaca, pero sí una discreta acción antidepressiva a costa principalmente de la mejoría de los síntomas ansiosos (Vieta., 2000).

Por consiguiente, la gabapentina podría suponer un medicamento interesante como potenciador de otros eutimizantes en casos con gran componente de ansiedad, que son frecuentes. Lo anterior resulta particularmente relevante en la actualidad, pues muchos autores abogan por el tratamiento combinado para detener la natural progresión de la enfermedad hacia el acortamiento de los períodos de remisión (Post., 1998).

Sethi *et al.*, (2003) publican un estudio en el cual se combina la gabapentina con antipsicóticos y en un caso con valproato en 7 pacientes maniacos ancianos con muy buenos resultados

No obstante, se requieren más datos metodológicos sólidos que apoyen su posible utilidad como eutimizante.

Lamotrigina

Parece actuar a través de la inhibición de la liberación presináptica de glutamato, aunque también bloquea los canales de sodio y los receptores serotoninérgicos 5HT₃.

Parece ser especialmente eficaz en pacientes con predominio de fases depresivas, a diferencia de los antiepilépticos clásicos, que previenen mejor la manía que la depresión (Calabrese *et al.*, 1999).

Entre sus inconvenientes se cuenta con el riesgo de exantema grave, que se produce en rarísimas ocasiones, a diferencia del exantema benigno (10% de los casos), y que puede reducirse titulándolo lentamente la dosis.

Los resultados del ensayo clínico controlado a doble ciego contra placebo han confirmado su eficacia a dosis entre 50 y 200 mg/día en la depresión bipolar (Calabrese *et al.*, 1999) pero para reducir la incidencia y los riesgos de la reacción exantemática resulta fundamental el escalonamiento de la dosis al iniciar el tratamiento, sin superar los 25 mg/semana de incremento, y retirar el fármaco al primer indicio de reacción cutánea.

La incidencia del aumento de peso es inferior a la de los reguladores del humor ya establecidos y su perfil de efectos secundarios resulta generalmente más favorable, a pesar del temido S. De Stevens-

Johnson. El exantema benigno como síntoma aislado es de características maculopapulares y se presenta en cerca de un 10% de los casos.

La combinación de litio y lamotrigina parece segura y podría ser útil en depresiones bipolares refractarias (Freeman, 1998; Sajatovic *et al.*, 2005). También resulta posible la combinación con valproato o carbamacepina, si bien tiene más riesgos (Dichter *et al.*, 1996).

Sajatovic *et al.*, (2005) también analizaron el papel de la lamotrigina y el litio en el mantenimiento de pacientes ancianos con trastorno bipolar tipo I; 588 pacientes recibieron lamotrigina, litio o placebo. Las dosis medias de lamotrigina fueron 240 mg y de litio 750 mg. La lamotrigina fue significativamente mejor que el placebo en la prevención de los episodios depresivos. El litio fue significativamente mejor en la prevención de la manía, hipomanía y estados mixtos comparado con el placebo. Estos autores **concluyeron que la lamotrigina y el litio habían sido efectivos y bien tolerados como terapia de mantenimiento en los pacientes ancianos con trastorno bipolar tipo I.**

Topiramato

Posee un mecanismo de acción complejo que combina el bloqueo selectivo de receptores para el glutamato con una acción calcioantagonista, la potenciación del GABA y la inhibición de la anhidrasa carbónica. Su principal interés se centra en que combina mecanismos comunes a la carbamacepina y el valproato (Corbella *et al.*, 2000), tiene una notable potencia antiepiléptica (que podría correlacionar con la potencia antimaniaca) y se asocia significativamente al descenso del peso corporal, a diferencia de los tratamientos disponibles hasta ahora para el trastorno bipolar (Sachs *et al.*, 2000).

Los resultados preliminares del primer estudio multicéntrico realizado en España fueron positivos en un porcentaje relativamente modesto de pacientes (40%) (Vieta *et al.*, 2001), a medida que la muestra crecía, el porcentaje de respuesta subió (Vieta *et al.*, 2002); hay datos que sugieren que podría ejercer cierta acción profiláctica y ayudar a controlar el peso de los pacientes que reciben concomitantemente antipsicóticos atípicos. Sin embargo, hasta la fecha, los ensayos clínicos llevados a cabo contra placebo en pacientes maniacos no han podido demostrar su eficacia (Chengappa *et al.*, 2001).

Por este motivo su uso se está focalizando en *pacientes con sobrepeso o con trastornos de la conducta alimentaria comórbidos*, como la bulimia o el trastorno por atracón, en los que ya ha demostrado su eficacia.

Otros antiepilépticos

Levetiracetam

Se trata de un nuevo fármaco antiepiléptico recientemente comercializado cuyo mecanismo de acción no es bien conocido por ahora y que parece asociarse a la disminución del estado de ánimo en pacientes epilépticos, por lo cual podría tener propiedades antimaniacas. Hasta la fecha no hay datos publicados sobre su uso en trastornos psiquiátricos, excepto un caso de buena respuesta a 2500 mg/día en una paciente en fase maniaca. Se están realizando estudios en Estados Unidos, Alemania y España para explorar sus posibilidades como eutimizante. Recientemente se ha comunicado su posible eficacia en la prevención de hipomanías farmacógenas en ancianos con trastorno bipolar de tipo II.

Neurolépticos convencionales

Los fármacos antipsicóticos se han utilizado ampliamente desde que se introdujeron en la práctica clínica para el tratamiento de los trastornos afectivos, pero es sorprendente encontrar que dicha práctica está apoyada por escasos estudios controlados. 15 ensayos clínicos a doble ciego controlados

aleatorizados han investigado la eficacia de los antipsicóticos convencionales en el trastorno bipolar (Tohen., 2001). Además, no existen ensayos controlados que comparen la eficacia profiláctica de los antipsicóticos clásicos respecto a los eutimizantes.

Los antipsicóticos típicos siguen siendo fármacos útiles en el tratamiento del trastorno bipolar, pero sus efectos secundarios, con mayor riesgo en el anciano, especialmente los extrapiramidales, la discinesia tardía y distonías (Evans *et al.*, 1995), han ido relegando su uso para los pacientes que no responden a los antipsicóticos atípicos.

Además, a diferencia de estos últimos, que poseen un espectro de acción más amplio, los neurolépticos clásicos sólo resultan eficaces en el tratamiento de la manía aguda y como complemento de otros tratamientos en las fases depresivas con síntomas psicóticos. No se ha demostrado su eficacia profiláctica. La única ventaja posible sobre los nuevos antipsicóticos radica en que algunos (por ejemplo el haloperidol) podrían ejercer una acción antimaniaca más rápida y potente, como sugieren algunos ensayos clínicos recientes (Tohen *et al.*, en prensa) y la experiencia clínica; dicha mayor rapidez no es necesariamente positiva, ya que se ha demostrado que comporta un mayor riesgo de viraje hacia la depresión. Una limitación más de los neurolépticos clásicos son sus *efectos indeseables en la esfera cognitiva* y/o su incapacidad para revertir gran parte de las disfunciones cognitivas asociadas a la enfermedad (Martínez Aran *et al.*, 2000). Estudios recientes indican que tanto la risperidona (Reinares *et al.*, 2000) como la olanzapina (Shi *et al.*, en prensa) resultan mejores que el haloperidol respecto al funcionamiento neuropsicológico. Por otra parte, la necesidad frecuente de asociar anticolinérgicos a los neurolépticos convencionales para tratar o prevenir sus efectos extrapiramidales también cuenta con inconvenientes en la esfera cognitiva.

Antipsicóticos atípicos

Aunque el uso de antipsicóticos en la manía sigue siendo un tema polémico (Strawoski, Del Bello *et al.*, 2001), existe una evidencia creciente de que el tratamiento combinado con un eutimizante y un antipsicótico constituye el tratamiento de elección de la manía (Cookson, 2001).

Los resultados actuales de ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego estudian la mayoría de estos fármacos.

En general, la **dosis media diaria de antipsicóticos atípicos en el anciano es la 1/2 o 2/3 de la dosis del adulto joven**, aunque en el anciano la dosis es muy dependiente de la edad y comorbilidad médica (Fuller y Sajatovic., 2001).

Clozapina

Prototipo de antipsicótico atípico, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los pacientes bipolares refractarios al tratamiento, pero debido a sus riesgos asociados (inducción de agranulocitosis y convulsiones), este fármaco no se ha estudiado extensamente como otros antipsicóticos atípicos. El riesgo de agranulocitosis parece ser mayor en el anciano (Alvir *et al.*, 1993).

La clozapina ha demostrado poseer las propiedades típicas de los eutimizantes en diferentes estudios abiertos y en observaciones clínicas y puede estar especialmente indicada en pacientes esquizoafectivos y en cicladores rápidos o en manía disfórica, con o sin síntomas psicóticos (Hummel *et al.*, 2002).

Shulman *et al.*, (1997) publicaron que la dosis media de 25-112,5 mg/día de clozapina sería necesaria para el tratamiento de la manía refractaria del anciano.

Olanzapina

Se ha estudiado extensamente su uso en la manía aguda (Tohen., 2002). Los resultados de la mayoría de estos estudios fueron significativamente positivos para la olanzapina en la mayor parte de los pacientes que tomaban dicho fármaco, que tuvieron una mayor incidencia de aumento de peso, apetito y somnolencia (McIntyre., 2002).

De manera similar, un estudio comparativo de olanzapina versus haloperidol de doce semanas mostró una eficacia comparable y un menor riesgo de depresión después de la manía con olanzapina, aunque el haloperidol pareció tener un inicio más rápido del efecto antimaniaco (Tohen en prensa).

La olanzapina también podría ser efectiva en los paciente bipolares con una historia de ciclación rápida, mixtos y en pacientes resistentes al litio y a los antiepilépticos (Sanger *et al.*, 2003; Gonzalez-Pinto *et al.*, 2001).

Street *et al.*, (1999) señalaron que la dosis media para el tratamiento de la manía en la población anciana sería de 16.0 mg/día.

En cuanto a estudios de mantenimiento, la olanzapina representa uno de los primeros antipsicóticos atípicos que se ha estudiado en esta indicación en estudios controlados (Baker *et al.*, 2002)

La olanzapina añade algún beneficio en la prevención de la manía unido a un eutimizante, pero no a la prevención de la depresión (Tohen., 2002).

Quetiapina

Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de terapia añadida con control de placebo indican que la combinación de quetiapina y un eutimizante es más efectiva que un eutimizante en monoterapia para el tratamiento de la manía aguda (Sachs., 2002).

Puede surgir una cuestión difícil con el tratamiento de la quetiapina a la hora de seleccionar la dosis óptima y la velocidad de titulación. Los pacientes maníacos pueden requerir dosis mayores en un principio y a continuación dosis más reducidas. En cambio, cuando se emplea como tratamiento coadyuvante a la depresión bipolar, las dosis pueden ser mucho menores.

La dosis media de tratamiento de los pacientes ancianos con trastorno bipolar sería de 100 mg/día de quetiapina (Yeung *et al.*, 1999).

Risperidona

Numerosos estudios abiertos han apoyado su efectividad en el trastorno bipolar, pero no ha sido hasta fechas recientes cuando se han publicado resultados de estudios controlados.

Un estudio multicéntrico efectuado en España con una muestra grande de pacientes también indicó que la risperidona combinada con litio o antiepilépticos era efectiva en el tratamiento de la manía, en el trastorno esquizoafectivo en fase maníaca y en otras patologías relacionadas (Vieta., 2002)

Respecto a su uso a largo plazo como agente profiláctico, algunos trabajos preliminares han encontrado una reducción sustancial de los síntomas maníacos y depresivos a medio plazo y del número de episodios en cicladores rápidos, pero no se han realizado ensayos controlados en profilaxis (Vieta., 2001)

Los problemas de seguridad del fármaco pueden surgir a largo plazo por el bloqueo de receptores D2 (Teóricamente, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía e hiperprolactinemia, aunque con este fármaco la incidencia de la discinesia tardía en la práctica clínica parece baja).

La dosis media de tratamiento en el paciente anciano bipolar según Madhussodanan *et al.*, (1999) sería entre 1.6-3.8 mg/día.

Ziprasidona

Existe un ensayo a doble ciego con control del placebo realizado con ziprasidona que ha demostrado la eficacia de este fármaco a dosis de 80-160 mg/día en el tratamiento de manía aguda (Keck, 2000). Otros ensayos se encuentran en curso en la actualidad.

Para concluir podría decirse que los antipsicóticos son fármacos de amplio espectro, con propiedades que van más allá de su estricta aplicación en la esquizofrenia.

La aparición de antipsicóticos atípicos ha supuesto una mejoría evidente en la seguridad y la tolerabilidad de estos fármacos, y ha abierto nuevas perspectivas en muchos ámbitos y muy especialmente en el terreno de los trastornos afectivos, puesto que algunos de ellos parecen poseer propiedades estabilizadoras del estado de ánimo.

Otros tratamientos farmacológicos

La terapia combinada

La terapia combinada de dos o más tratamientos es muy común en el tratamiento del trastorno bipolar. Levine *et al.*, (2000) señalaron que solo el 18% de los pacientes con trastorno bipolar recibían monoterapia, mientras que el 50% recibían tratamiento antidepresivo, aproximadamente el 40% benzodiacepinas, y cerca del 33% recibían antipsicóticos. Otro tipo de medicaciones eran menos frecuentes en el manejo del trastorno bipolar, como: hormonas tiroideas, nimodipino, ácidos omega-3, bloqueantes del calcio, inositol y bupiriona entre otros (Sachs *et al.*, 2000).

La evidencia sugiere que para la manía aguda, la combinación de litio o valproato con antipsicóticos atípicos, es la forma más efectiva de tratamiento, con aproximadamente el 20% más de pacientes respondedores que a la monoterapia (Lin *et al.*, 2006).

En los pacientes ancianos, la polifarmacia es también muy común (Sajatovic, 1996), en algunos pacientes, la terapia combinada permite sumar efectos terapéuticos con una menor aparición de efectos secundarios. Por ejemplo, Goldberg *et al.*, (2000) han publicado dos casos de manía geriátrica que siguió a una discontinuación por litio debido a neurotoxicidad. En estos casos, el empleo de antiepilépticos y/o neurolépticos atípicos tuvo poca eficacia, pero el sumar pequeñas dosis de litio (0.43 mEq/l) a valproato sódico supuso una mejoría clara de los cuadros.

El uso de una *terapia combinada en el tratamiento del trastorno bipolar en el anciano* es un campo importante de investigación clínica que no ha sido suficientemente estudiado todavía.

Actualmente, como hemos visto, hay pruebas inequívocas de la eficacia de la risperidona y la olanzapina en la manía aguda y de su superioridad respecto a la monoterapia con eutimizantes, y datos prometedores respecto a la ziprasidona y la quetiapina (Sajatovic *et al.*, 2005).

La olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del trastorno bipolar; sin embargo, no hay publicados estudios controlados con los antipsicóticos atípicos en la manía geriátrica. Los primeros resultados con clozapina, risperidona, olanzapina y quetiapina sugieren que estos fármacos pueden tener un papel importante en el tratamiento del trastorno bipolar del anciano.

No hay información suficiente que nos permita afirmar alguna cosa con ziprasidona y aripiprazol específicamente en el anciano.

Los antipsicóticos atípicos, como hemos visto, completan parte del arsenal terapéutico para el tratamiento del trastorno bipolar en el anciano, pero todavía los datos sobre el uso de estos fármacos en esta población son muy escasos (Sajatovic *et al.*, 2005).

5.2. Consenso sobre el tratamiento de manía en el anciano (Alexopoulos *et al.*, 2004)

- Manía sin síntomas psicóticos:
 1. estabilizante del ánimo
 2. parar antidepresivo si se estaba tomando.
- Manía sin síntomas psicóticos severa:
 1. Estabilizante del ánimo, más antipsicótico (57% de los casos, primera línea)
 2. solo estabilizante del ánimo (48% de los casos elegido como primera línea).
- Manía psicótica:
 1. Estabilizante del ánimo, más antipsicótico (98% de los casos).
- **Fármacos:** Risperidona (1.25-3.0 mg/día; olanzapina 5-15 mg/día; fueron las primeras opciones en combinación con estabilizante del ánimo. Quetiapina (50-250 mg/día) como segunda línea.

5.3. Otras terapias biológicas, no farmacológicas

Terapia electroconvulsiva (TEC)

La terapia electroconvulsiva (TEC) constituye posiblemente el tratamiento más eficaz para las fases agudas, tanto depresivas como maníacas (Rojo *et al.*, 1997). Su eficacia como tratamiento de mantenimiento no ha sido bien estudiada, aunque hay estudios publicados que le adjudican un papel en este sentido (Gareri *et al.*, 2000).

Las ventajas del TEC son la rapidez de la respuesta, particularmente en pacientes con manía aguda, y el TEC ofrece ventajas añadidas en el anciano con problemas físicos (desnutridos, con problemas de deglución). Una cuestión importante en el anciano es decidir el método óptimo de aplicación del TEC. Mientras que la aplicación bilateral de los electrodos parece ser más efectivo en la manía (Small *et al.*, 1985), la aplicación unilateral parece estar asociada a un menor daño cognitivo (Mukherjee *et al.*, 1994). La manía catatónica y confusa serían indicaciones claras de TEC (Bauer *et al.*, 1999). También tiene una indicación en la manía mixta (Bowden *et al.*, 2002).

Los síntomas de manía han recibido muy poca atención como causa de agitación en el paciente con demencia. Mc Donald y Thompson (2001) presentaron una serie de 3 casos de ancianos con demencia y síntomas maniacos. Eran refractarios a la medicación antipsicótica, y recibieron tratamiento con TEC unilateral-derecho. Los pacientes consiguieron una mejoría muy importante tanto en la sintomatología maníaca y la agitación, como a nivel cognitivo.

Entre sus limitaciones se encuentran: lo complejo de su administración, los riesgos de la anestesia y sus efectos indeseables sobre la memoria.

Fig. 6-2 Primeros ensayos de la aplicación de la electricidad sobre el cuerpo humano. Ilustración de la obra de Giovanni Aldini (1762-1834). París (1804).

Estimulación magnética transcraneal (TMS)

Tratamiento relativamente nuevo, no invasivo que se ha encontrado en algunos estudios útil para el tratamiento de la manía eufórica y la depresión (Figiel *et al.*, 1998; Erfurth *et al.*, 2000)

Michael & Erfurth (2004), sugieren en su estudio con 9 pacientes diagnosticados de manía que la rápida estimulación pre-frontal derecha es segura y eficaz, con una reducción significativa de los síntomas de manía, como adyuvante en el tratamiento farmacológico de la manía.

Terapia lumínica/oscuridad para la manía

Recientemente se ha propuesto que un control de los estímulos ambientales (luz) podría ser útil para el tratamiento de la manía aguda en el hospital (Barbini *et al.*, 2005).

5.4. Tratamiento psicológico de la manía (tabla 5.1).

Se revisan a continuación las terapias psicológicas que han demostrado su eficacia en el trastorno bipolar.

Terapia cognitiva y terapia cognitivo-conductual

En objetivo de la terapia es aplicar los principios cognitivo-conductuales a los pacientes para que se adhieran a la medicación y adquieran habilidades o reduzcan los problemas que acarrea el trastorno bipolar.

La mayoría de los tratamientos con terapia cognitiva para el trastorno bipolar se derivan del modelo cognitivo para la depresión de Beck. En éste el elemento fundamental lo tiene la forma de pensar del individuo en la producción y mantenimiento de los distintos trastornos. La manía sería el espejo de la depresión en su explicación basada en su modelo cognitivo.

Beck (1996) ha ido reformulando su modelo original (Beck *et al.*, 1979), presentando recientemente un modelo muy bien elaborado con su respectivo tratamiento para el trastorno bipolar (Newman *et al.*, 2002). Lo fundamental es que mediante la terapia cognitiva se cambian las interpretaciones disfuncionales, así como las creencias disfuncionales subyacentes. Ayuda en las fases agudas y profilaxis de nuevos episodios intercrisis (Maczka *et al.*, 2005)

Terapia familiar y terapia marital

El contexto familiar afecta y es afectado por los pacientes con trastorno bipolar. Una vez se padece el trastorno, las interacciones maritales son problemáticas, si se está casado o se vive en pareja, y las relaciones familiares se complican o se hacen difíciles. En los estudios realizados ha sido de gran relevancia, igual que en la esquizofrenia, estudiar la emoción expresada, especialmente la alta emoción expresada, dado que cuando el paciente tiene un episodio bipolar ésta es característica, pues uno o más miembros de la familia se van a mostrar hostiles, críticos o con actitudes de sobreimplicación emocional. Además, la alta emoción expresada aumenta la probabilidad de recaída (Miklowitz *et al.*, 1988). Ante la relevancia de esta problemática, se han desarrollado distintas intervenciones orientadas a la pareja o a la familia del paciente bipolar.

Actualmente es una de las intervenciones más relevantes, con la que se han realizado más estudios y sobre la que hay clara evidencia empírica de su eficacia. A lo largo del tratamiento se entrena al paciente y a su familia para aceptar que el trastorno es real y que probablemente es crónico, que es necesario el tratamiento farmacológico junto al psicológico, identificar los estresores que pueden precipitar la recaída, aprender el modo de modificar los patrones familiares disfuncionales y ser capaz de hacerle frente a los estresores en el futuro.

La terapia interpersonal y del ritmo social

Una terapia que se utiliza en el trastorno bipolar es la denominada terapia interpersonal y del ritmo social (IP-SRT), desarrollada por (Frank *et al.*, 1994). Esta terapia es de tipo individual, bien porque el paciente no quiere llevar a cabo una terapia marital o familiar, bien porque vive solo. Se centra en dos aspectos básicos: las relaciones e interacciones interpersonales y establecer ciclos rítmicos (ritmos circadianos) o rutinas cotidianas.

Este tipo de terapia no tiene una duración concreta por la necesidad de un tratamiento a largo plazo, dada la condición crónica de la enfermedad. Da una gran importancia a la regulación del sueño, que, como se sabe, es de gran relevancia en este trastorno. Regular el sueño incide positivamente en el estado emocional. Si además identifica adecuadamente los eventos vitales que le llevan a la ruptura de sus rutinas y las relaciones interpersonales problemáticas, todo ello conduce no sólo a una mejora de su estado emocional, sino también de su vida social.

5.6. Conclusiones

Las psicoterapias sobre las que hay más datos indicativos de su eficacia en el anciano serían la Terapia de familia, terapia de grupo y la terapia cognitivo-conductual (Sajatovic, 2002), pero el condicionante de la edad, como factor influyente en el desarrollo de la psicoterapia, no está suficientemente estudiado. Acontecimientos ligados a la vejez como enfermedades físicas, jubilación, pérdida de estatus social y económico, relaciones sociales, muertes influyen de manera clara en el desarrollo de la psicoterapia. Todo ello nos lleva a concluir que el tratamiento farmacológico es el primer abordaje para este tipo de pacientes, siendo el litio el fármaco más utilizado. La evidencia empírica sugiere que para todo paciente con un trastorno bipolar el mejor tratamiento sería aquel que combinase medicación con uno de los tratamientos psicológicos que han demostrado ser eficaces para este trastorno.

Finalmente queda la cuestión de que a pesar de que el tratamiento psicológico, añadido a la farmacoterapia, mejora el curso del trastorno, reduce las recaídas y rehospitalizaciones y mejora la calidad de vida en general de los pacientes, lo cierto es que el tratamiento psicológico se utiliza poco en estos pacientes o, incluso, tal como apunta Craighead *et al.*, (2002), actualmente se utiliza menos frecuentemente que lo que se utilizaba antes de la introducción del litio.

El estudio de las intervenciones psicoterapéuticas en el anciano es muy complejo por la gran variabilidad en el estado cognitivo, físico y psicológico de cada uno.

Queda por ello un importante camino por recorrer para mostrar que el tratamiento psicológico, añadido al farmacológico, en el trastorno bipolar mejora el resultado del tratamiento, y que es necesario aplicarlo a estos pacientes para que puedan llevar una vida más normal y con menos sufrimiento en el trastorno crónico que les acompaña (Colom y Lam, 2005)

Tabla 5.1. Terapias psicológicas en el Trastorno Bipolar. Rothbaum y Astin (2000)

Tratamiento	Conclusiones
Psicoeducación	Producen alguna forma de mejoría respecto a la adherencia a la medicación y al nº de hospitalizaciones y recaídas. (Colom y Lam, 2005)
Terapia Cognitiva-conductual	Hay protocolos bien desarrollados que están publicados. Los estudios empíricos que la evalúan son escasos. Los datos son prometedores, pero precisa establecerse su eficacia.
Intervenciones de terapia familiar	Se han desarrollado distintas intervenciones de terapia familiar. Los estudios publicados utilizan pequeñas muestras y sin grupo control. Estos estudios sugieren la eficacia de la intervención familiar, pero se precisan estudios más definitivos para establecer su eficacia.
Terapia interpersonal y del ritmo social	Los datos preliminares indican que esta terapia puede ser efectiva, especialmente para que los pacientes adquieran rutinas. Se precisan estudios más precisos.
Intervenciones psicodinámicas	Hay escasas investigaciones sobre ellas. No se ha establecido su eficacia.
Terapia de grupo	Varián mucho las intervenciones de terapia de grupo. A pesar de las variaciones, los datos suelen apoyar su utilidad, pero no se tienen suficientes estudios empíricos.
Otras terapias (prevención de recaídas, tratamiento de la comorbilidad con el abuso de sustancias)	No hay datos que demuestren su eficacia

Bibliografía

- Akiskal HS y Mallya G. (1987) Criteria for the «soft» bipolar spectrum: Treatment Implications. *Psychopharmacol Bull*; 23: 68-73.
- Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ *et al.* (1995) Switching from «unipolar» to bipolar II: a 1-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psych*; 52:114-123
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D y Docherty JP. (2004) Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*; 65:5-99.
- Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S *et al.* (2005) The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev*; 25:1043-1075.
- Almeida OP. (2004) Transtorno bipolar de inicio tardío: uma variedade orgânica do transtorno de humor? *Rev Bras psiquiatr*; 26 (Supl III): 27-30.
- Almeida OP, Fenner S. (2002) Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr*; 14:311-322.
- Al-Mousawi AH, Evans N, Ebmeier KP, Roeda D, *et al.* (1996) Limbic dysfunction in schizophrenia and mania. A study using 18F-labelled fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Br J Psychiatry*; 169: 509-16
- Altshuler L, Conrad A, Hauser P. *et al.* (1991) Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging (letter). *Arch Gen Psychiatry*; 48:482-483.
- Altshuler L, Bookheimer S, Proenza MA *et al.* (2005) Increased amygdala activation during mania: A functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*; 162:1211-1213.
- Alvarez-Ariza M, Mateos-Alvarez R, Berrios GE (2002) Manía en el anciano. *Escalas. Rev Psicogeriatr*; 2: 53-57.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ *et al.* (1993) Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. *N Eng J Med*; 329:162-167.
- American Psychiatric Association. (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition- DSM-IV. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2002) Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*; 159:1
- Angst J and Preisig M. (1995) Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*; 146:7-16.
- Baastrup PC, Schou M. (1967) Lithium as a prophylactic agent: its effect against recurrent depression and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry*; 16:162-172.
- Baker FM. (1995) Misdiagnosis among older psychiatric patients. *J Natl Med Assoc*; 87:872-876.
- Ballinger BR, Reid AH, Heather BB. (1982) Cluster analysis of symptom in elderly demented patients *Br J Psychiatry*; 140: 257-262
- Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Dotoli D *et al.* (2005) Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord*; 7: 98-101.
- Baron M, Mendlewicz J, Klotz J. (1981) Age-of-onset and genetic transmission in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*; 64:373-380.
- Bauer MS, Callahan AM, Jampala C *et al.* (1999) Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. *J Clin Psychiatry*; 60:9-21.
- Bauer MS, Simon GE, Ludman E. *et al.* (2005) «Bipolarity» in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry*; 187:87-88
- Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, *et al.* (1985) Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*; 42:441-7
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF y Emery G. *Cognitive therapy of depression*. 1979 New York: Guildford Press (trad. Cast. Bilbao: Desclee de Brouwer, 1983).
- Beck AT. (1996) Beyond Belief: A theory of modes, personality and psychopathology. en P. Salkovskis (Ed.), *Frontiers of cognitive therapy* (pp.1-25). New York: Guildford Press.
- Beigel A, Murphy DL and Bunney WE. (1971) The Manic-State Rating Scale: scale construction, reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*; 25: 256-262.

- Beresin EV. (1988) Delirium in the elderly. *J Geriatr Psychiatr and Neurol*, 1: 127-143.
- Berrios GE (1984) Descriptive Psychopathology: conceptual and historical aspects. *Psychol Med*; 14:303-313.
- Berrios GE. (1985) Presbyophrenia: clinical Aspects. *Br J psychiatr*; 147: 76-79.
- Berrios GE. (1985 a) The psychopathology of affectivity: conceptual and historical aspects. *Psychol*; 15:745-758.
- Berrios GE (1987) Historical aspects of the psychoses: nineteenth century issues. *British Med Bull*; 43:484-97.
- Berrios GE and Hauser R. (1988) The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychol Med*; 18: 813-821.
- Berrios GE (1988 a). Depressive and manic states during the nineteenth century, In Georgotas, A. and Cancro, R (eds.) *Depression and Mania*, New York, Elsevier, (13-25).
- Berrios GE. (1996) The history of mental symptoms. Cambridge, Cambridge University Press.
- Berrios GE. (1991) Affective disorders in old age: a conceptual history. *Internat J of Geriatr Psychiatry*, 6: 337-346.
- Berrios y Bakshi. (1991b) Manic and depressive symptoms in the elderly: their relationships to treatment outcome, cognition and motor symptoms. *Psychopathol*, 24: 31-38.
- Berrios GE. y Porter R. (1995) *A History of Clinical Psychiatry*. The Athlone Press, London & New Brunswick, NJ.
- Berrios GE (1995 a). The history of mental symptoms: descriptive psychopathology since the 19 th century, Cambridge, Cambridge University Press.
- Berrios GE (2004) Classic Text No. 57 Of Mania: Introduction. *History of Psychiatr*, 15; 105-124.
- Blacker D, Tsuang MT. (1992) Diagnostic boundaries of bipolar disorder and the limits of categorical diagnosis in Psychiatry. *Am J Psychiatr*, 149: 1473-1483.
- Bland RC. (1997) Epidemiology of Affective Disorders: A review. *Can J Psychiatr*, 42.
- Blazer D; Koenig H. Mood disorders. In: Blazer EBD ed. (1996) *Textbook of Geriatric Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Association press.
- Blumberg HP, Stern e, Martínez D, Ricketts S *et al.* (2000) Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania (review). *Biol Psychiatr*, 48:1045-52
- Bobes J, Bousoño M, Bascarán MT *et al.* Trastornos bipolares en esquemas. (2004) *Ars Medica*, Psiquiatría Editores, S.L.
- Bond TC. (1980) Recognition of acute delirious mania. *Arch Gen Psychiatry*, 37: 553-554.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC *et al.* (1994) Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania study Group. *JAMA*; 272:1005-1006
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL *et al.* (2000) A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance study Group. *Arch Gen Psychiatry*; 57:490-492.
- Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE *et al.* (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*; 4: 159.
- Bowden CL, Karren NV (2002) Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother*; 3:1513-19
- Boyd J, Weissman M (1981) Epidemiology of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*; 38:1039-46.
- Broadhead J, Jacoby R. (1990) Mania in old age: a first prospective study. In. *J. Geriatr Psychiatry*; 5: 215-222.
- Brown S. (1998) Variations in utilization and cost of inpatient psychiatric services among adults in Maryland. *Psychiatr Ser*; 52:841-843.
- Bruno SD. (2005) Neuroimaging of bipolar disorder: Emphasis on novel MRI techniques. *Epilepsia*; 46:14-18.
- Burns A, Jacoby R, Levy R (1990) Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease, III: disorders of mood. *Br J Psychiatry* 1990; 157:81-86
- Burns A (1992) Psychiatric phenomena in demencia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr*; 4:43-54
- Bulbena A, Berrios GE (1986) Pseudodementia: facts and figures. *Br J Psychiatr*; 28: 656-658.
- Cade J. (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*; 14:349-352.
- Calabrese JR, Bowden Cl, Sachs GS *et al.* (1999) Lamictal 602 Study Group. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psych*; 60: 79-88.
- Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ *et al.* (2004) A functional magnetic resonance imaging study of cortical asymmetry in bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 6:183-196.

- Cardno AG, Marshall EJ *et al.* (1999) Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*; 56:162-168.
- Carlson GA, Davenport YB and Yamison K. (1977) A comparison of outcome in Adolescent-and Late-onset Bipolar Manic-depressive illness. *Am J Psychiatr*; 134:8: 919-922
- Casey DA, Fitzgerald BA. (1988) Mania and pseudodementia. *J Clin Psych*; 49: 73-74
- Cassidy F, Carroll BJ. (2001) The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord*; 3: 35-40.
- Cassidy F, Carroll BJ (2002) Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med*; 32 (2) 359-62.
- Chapron DJ. (1988) Comment of Pharmacokinetics of lithium in the elderly. *J Clin Psychopharmacol*; 8:78.
- Charron M, Fortin L, Paquette I. (1991) De novo mania among elderly people. *Acta Psychiatr Scand*; 84: 503-07.
- Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA *et al.* (1999) Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry*; 60:181-186.
- Chen CH, Lennox B, Jacob R *et al.* (2006) Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*; 59:31-39.
- Chengappa RKN, Rathore D, Levine J *et al.* (1999) Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord*; 1:42-53
- Chiles, J.A. and Cohen D. (1979) Pseudodementia and mania. *J Nerv Ment Dis*; 167: 357-358.
- Clayton P, Pitts FN, Jr Winokur G. (1965) Affective disorder: IV. Mania. *Comp Psychiatr*; 6: 313-322.
- Colom F, Lam D. (2005) Psychoeducation: Improving outcomes in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*; 20:359-364.
- Cookson J. (2001) Use of Antipsychotic drugs and lithium in mania. *Br J Psychiatry*; (41): 144-156.
- Cooper JE, Kendell ER, Gurland BJ *et al* (1972) *Psychiatric Diagnosis in New York and London*. London University Press.
- Corbella B, Vieta E, Benabarre A *et al.* (2000) Utilización del topiramato como nuevo estabilizador del humor. *Psiquiatr Biol*; 7: 268-274
- Coryell W, Endicott J, Reich T, *et al.* (1984) A family study of bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*; 145: 49-54.
- Coryell W, Keller M, Endicott J *et al.* (1989) Bipolar II illness: course and outcome over a five-year period. *Psychol Med*; 19: 129-141.
- Coryell W, Endicott J, Maser JD *et al.* (1995) Long term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry*; 152: 385-390.-Cowdry RW. And Goodwin FK (1991) Dementia of bipolar illness: diagnosis and response to lithium. *Am J Psychiatry*; 138: 1118-1119.
- Craighead WW, Miklowitz DJ, Vajk FC y Frank E. Psychosocial treatments for bipolar disorder. En P.E. Nathan y J. M. Gorman (Eds.), *A guide to treatments that work* (pp.240-248) 1998. New York: Oxford University Press.
- Craighead WW, Miklowitz DJ, Vajk FC y Frank E. Psychosocial treatments for bipolar disorder. En P.E. Nathan y J. M. Gorman (Eds.), *A guide to treatments that work* (2ª ed., pp. 263-275) 2002. New York: Oxford University Press.
- Cullen W (1803) *Synopsis Nosologiae Methodicae*, 6 th edn. (Edinburgh: William Creech).
- Cummings, J.L., Mendez M (1984) Secondary mania with focal cerebrovascular lesions. *Am J Psychiatry*; 141:1084-87.
- Depp CA, Jin H, Mohamed S *et al.* (2004) Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? *J Nerv Ment Dis*; 192:796-799.
- Depp CA, Lindamer LA, Folsom DP *et al.* (2005) Differences in clinical features and mental health service use in bipolar disorder across the lifespan. *Am J Geriatr Psychiatry*; 13:290-298.
- Dhingra U, Rabins P (1991) Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc*; 39:581-583.
- Dichter MA, Brodie MJ. (1996) New antiepileptic drugs. *New Engl J Med*; 334: 1583-1590
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR jr, Todd RD, Reich T, Vannier M *et al.* (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*; 386:824-7
- Dunner D L, Gershon ES y Goodwin FK. (1970) Heritable factors in the severity of affective disorders. *Scientific Proceedings of the Am Psych Assoc*; 123: 187-188.
- Eagles JM, Whalley L. (1985) Ageing and affective disorders: the age at first onset of affective disorders in Scotland (1969-78) *Br J Psychiatr*; 147: 180-87.

- Egeland JA, Hostetter AM, *et al.* (1983). 3rd Amish Study, III: the impact of cultural factors on diagnosis of bipolar illness. *Am J Psychiatry*; 140:67-71.
- Emrich HM, Dose M, Von Zersen D. (1985) The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *J Affect Disord*; 8: 1-16
- Erfurth A, Michael N, Mostert C. (2000) Euphoric mania and rapid transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*; 157:835-836.
- Ettner S, Hermann R. (1998) Inpatient psychiatric treatment of elderly Medicare beneficiaries. *Psychiatr Serv*; 49:1173-1179.
- Evans DL, Byerly MY, Greer RA. (1995) Secondary mania: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*; 56:31-37.
- Factor SA, Molloy ES, Podskalny GD *et al.* (1995) Parkinson's disease: drug-induced psychiatric status. *Behavioral Neurology of Movement Disorders*; 65:115-138.
- Figiel FS Epstein C, McDonald WM *et al.* (1998) The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 10:20-25.
- Fogarty F, Russel JM, Newman SC *et al.* (1994) Mania. *Acta Psychiatr Scand*; Suppl 376: 16-23.
- Foster JR. (1992) Use of lithium in elderly psychiatric patients: a review of the literature. *Lithium*; 3:77-93.
- Frank E, Kupfer DJ, Ehlers CL, Monk TH *et al.* (1994) Interpersonal and social rhythm therapy for bipolar disorder: Integrating interpersonal and behavioral approaches. *The Behavior Therapist*; 17: 143-149.
- Freeman MP, Stoll AL. (1998) Mood Stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry*; 155: 12-21.
- Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouday Y. (1993) Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*; 24:1631-1634
- Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouday Y. (1995) Silent Cerebral Infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke*; 26 (6): 946-949.
- Fuller MA, Sajatovic M. Drug Information for mental health. Lexi-Comp Inc: cleveland, OH.
- Galland F, Vaillat-Perret E, Jalenques I. (2005) Les troubles bipolaires chez le sujet âgé. *Psicol. Neuropsychiatr Vieil*; 3 (2):115-23
- Ganzini L, Millar SB, Walsh JR. (1993) Drug-induced mania in the elderly. *Drugs Aging*; (3):428-435.
- Gareri P, Falconi U, De Fazio P *et al.* (2000) Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Prog Neurobiol*; 61:353-396.
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB *et al.* (1989) Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med*; 321:1489-1493.
- Ghaemi NS, Ko JY, Katzow JJ. (2002) Oxcarbazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. *Bipol Disord*; 4: 70-74.
- Glasser M, Rabins P. (1984) Mania in the Elderly. *Age and Aging*; 13:210-213.
- Goldberg JF, Sacks MH, Kocsis JH. (2000) Low-dose lithium augmentation of divalproex in geriatric mania. *J Clin Psychiatry*; 61:304.
- Goldberg JF, Burdick KE. (2002) Levetiracetam for acute mania. *Am J Psychiatr*; 159:148.
- Gonçalves ADB, Calil HM. (2005) Bipolar disorder in women. *Rev Psiquiatr Clin*; 32:110-116.
- González-Pinto A, Lalaguna B, Mosquera F *et al.* (2001) Use of olanzapine in Dysphoric Mania. *J Affect Disord*; 66:247-253.
- Goodwin FK y Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. Oxford; Oxford University Press, 1990.
- Goodwin GM, Cavanagh JTO, Glabus MF, Kehoe RF, O'Carroll RE, Ebmeier KP. (1997) Uptake of ^{99m}Tc-exametazime shown by single photon emission computed tomography before and after lithium withdrawal in bipolar patients: associations with mania. *Br J Psychiatr*; 170:426-30
- Gormley N, Rizwan MR, Lovestone S (1998) Clinical predictors of aggressive behaviour in Alzheimer's disease. *Internat J of Geriatr Psychiatry*; 13: 109-115.
- Gulseren S, Gurcan M, Gulseren L *et al.* (2006) T2 hyperintensities in bipolar patients and their healthy siblings. *Arch Med Res*; 37:79-85.
- Hajek T, Carrey N, Alda M. (2005) Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 7:393-403.
- Harish T, Grover S y Basu D. (2005) Recurrent unipolar mania: Does it Warrant a separate nosological status? *Germ J Psychiatry*; 8:8-15.
- Hart DJ, Craig D, Compton SA. *et al.* (2003) A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *In J Geriatr Psychiatry*; 18 (11): 1037-42.
- Hayes MHS, Paterson DG (1921) Experimental development of the graphic rating method. *Psychol Bull* 18; 98-9.

- Hays JC, Krishnan KRR, George L *et al.* (1998) Age of first onset of bipolar disorder: Demographic, family, history, and psycho-social correlates. *Depression and Anxiety*; 7:76-82.
- Himmelhoch JM, Neil JF, May SJ *et al.* (1980) Age, dementia, dyskinesias, and lithium response. *Am J Psychiatry*; 137:8: 941-945.
- Hinsie KL. *Psychiatric Dictionary*, (1970) 4^a ed., New York Oxford University Press.
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. (2003) 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*; 64:161-174.
- Hirschfeld RM, Calabrese J, Weisman M *et al.* (2003) Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*; 64:53-59.
- Hummel B, Dittmann S, Forsthoef A *et al.* (2002) Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Neuropsychobiology*; 45 (suppl 1):7-42.
- Hummel B, Walden J, Stampfer R *et al.* (2002) Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. *Bipol Disord*; 4:412-417.
- James N. (1977) Early and late-onset bipolar affective disorder: a genetic study. *Arch Gen Psychiatry*; 34: 715-71
- Janowsky DS, Left M, Epstein RS. (1970) Playing de manic game. Interpersonal maneuvers of the acutely manic patient. *Arch Gen Psychiatry* 22:252-61
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM. (1974) Interpersonal maneuvers of manic patients. *Am J Psychiatry*; 131:250-54.
- Jefferson JW, Griest JH, Ackerman DL *et al.* (1987) *Lithium Encyclopedia for clinical practice*, 2nd edn. 1987. American Psychiatric Press: Washington DC.
- Jeste D, Alexopoulos GS, Bartels SJ *et al.* (1999) Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental health: research agenda for the next 2 decades. *Arch Gen Psychiatry*; 56:848-853.
- Joyce PR. (1984) Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med*; 14: 145-49.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ *et al.* (2002) The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychy*; 59:530-37
- Kawa I, Carter JD, Joyce PR *et al.* (2005) Gender differences in bipolar disorder: Age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord*; 7: 119-125.
- Keck PE Jr, Ice K (2000) The Ziprasidone Mania Study Group. A 3-week, double-blind, randomized trial of ziprasidone in the acute treatment of mania. NCDEU Meeting, Boca Raton, Florida, June 2000.
- Keith S, Regier D, Rae D. (1991) Schizophrenic disorders. In: Robins L, Regier D eds. *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiological Catchment Area Study*. New York: Free Press: 33-52.
- Keller MB, Lavori PM, Kane JM *et al.* (1992) Subsyndromal symptoms in bipolar disorder: a comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry*; 49:371-376.
- Kennedy N, Everitt B, Boydell J *et al.* (2005) Incidence and distribution of first-episode mania by age: Results from a 35-year study. *Psychol Med*; 35:855-863.
- Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S *et al.* (2005) Gender differences in Incidence and Age at Onset of Mania and Bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry*; 162:257-262.
- Kessing LV. (2006) Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord*; 8: 56-64
- Kessler RC, Mc Gonagle KA, *et al.* (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSMIII-R Psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*; 51: 8-19.
- Kessler RC, Andrews G, Mroczek D. *The Wold Health Organization Composite International Diagnostic Interview Short Form (CIDI-SF)*. Geneva: World Health Organization, 1998.
- Kirmayer IJ, Groleau D.(2001) affective disorders in cultural context. *Psychiatr Clin North Am*; 24:465-478.
- Kirov G, Murray RM . (1999) Ethnic differences in the presentation of bipolar affective disorder. *Eur Psychiatry*; 14:199-204.
- Klap R, Tschantz K, Unutzer J. (2003) Caring for mental illness in the United States. *Am J Geriatr Psychiatry*; 11:517-524.
- Kleindienst N, Engel RR, Greil W. (2005) Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord*; 7:404-417.
- Klerman GL. (1987) The classification of bipolar disorders. *Psychiatr Ann* 1987; 17:13-17.
- Koenig H, Blazer D. (1992) Epidemiology of geriatric affective disorders. *Clin Geriatr Med*; 8:234-251.
- Koenigsberg HW. (1984) Manic pseudodementia: a case report. *J Clin Psychiatry*; 45:132-134.

- Kraepelin E: Manic-depressive Insanity and Paranoia. Translated by Barclay RM. Edited by Robertson GM. Edinburg, E&Livingstone. (1921), pp61-74.
- Kraines SH (1934) Bell's mania. *Am J Psychiatry*; 91:29-40
- Kramer M, German PS, Anthony JC et al (1985) Patterns of mental disorders among the elderly residents of eastern Baltimore. *J Am Geriatr Soc*; 33:236-245.
- Krauthammer, C., Klerman, G.L. (1978) Secondary mania. *Arch Gen Psychiatry*; 35:1333-1339.
- Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. (1997) MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*; 154:497-501.
- Kruger S, Seminowicz D, Goldapple K, Kennedy SH *et al.* (2003). State and trait influences on mood regulation in bipolar disorder: blood flow differences with an acute mood challenge. *Biol Psychiatry*; 54:1274-1283.
- Kobayashi S, Okada K, Yamashita K (1991) Incidence of silent lacunar lesions in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke*; 22: 1379-1383.
- Kumar A, Schapiro RM, Haxby JV *et al.* (1990) Cerebral metabolic and cognitive studies in dementia with frontal lobe behavioural features. *J Psychiatr Res*; 24: 97-109.
- Kubacki A. (1991) Late-onset (hypo) mania. *Can J Psychiatry*; 36:389-390.
- Kubacki A. (1986) Male and female mania. *Can J Psychiatry*; 31:70-72.
- Kulisevsky J, Berthier ML, Pujol J. (1993) Hemiballismus and secondary mania following a right-thalamic infarction. *Neurology*; 43:1422-1424.
- Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S *et al.* (2004) Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*; 55:578-587.
- Lee S. (2001) From diversity to unit. The classification of mental disorders in 21 st-century China. *Psychiatr Clin North Am*; 24:421-431.
- Lehmann SW and Rabins SP (1994) In *Geriatric Psychiatry: Epidemiology and Risk factors*; 619-620. John Wiley & Sons.
- Levav I, Kohn R, Golding JM *et al.* (1997) Vulnerability of Jews to affective disorders. *Am J Psychiatry*; 154:941-947.
- Levine J, Chengappa KN, Brat JS *et al.* (2000) Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorder*; 2:120-130.
- Lin D, Mok H y Yatham LN. (2006) Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs*; 20: 29-42.
- Lindesay J: Delirium, the psychiatrist's perspective. In *Psychiatry in the Elderly*. (1997); 527-535. Ed. Jacoby R and Oppenheimer C. Oxford University press.
- Liu Y, Wang SJ, Fuh JL, et al, (1996) Bipolar disorder following a stroke involving the left hemisphere. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*; 30: 688-691.
- Lyketsos CG, Corazzini K, Steele C (1995) Mania in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatr Clin neurosci*; 7:350-352.
- Madhusoodanan S, Brenner R, Cohen CI. (1999) Risperidone for elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatric Annals*; 30:175-180.
- Makanjuola RO. (1985) Recurrent unipolar manic disorder in the Yoruba Nigerian: further evidence. *Br J Psychiatry*; 147:434-437.
- Malhi GS, Lagopoulos J, Ward PB *et al.* (2004) Cognitive generation of affect in bipolar depression : an fMRI study. *Europ J Neuros*; 19:741-782.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F *et al.* (2000) Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother psychosom*; 69: 2-18.
- Mateos R, Rodriguez A (1989). Estudio de Epidemiología Psiquiátrica na Comunidade Galega. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela.
- McDaniel JS, Johnson KM, Rundell JR. Mania, in *Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry*, 1st Edition, Edited by Rundell JR, Wise MG. Washington DC. American Psychiatry Press, 1996, pp 347-367.
- McDonald WM, Krishnan K *et al.*, (1991). Occurrence of subcortical hyperintensities in elderly subjects with mania. *Psychiatry Res* 40: 211-220.
- McDonald WM, Nemeroff CB. (1996) The diagnosis and treatment of mania in the elderly. *Bull Menninger Clin*; 60:175-196.
- McDonald WM (2000) Epidemiology, etiology and treatment of geriatric mania. *J Clin Psychiatry*; 61:3-11
- McDonald WM, Thompson TR. (2001). Treatment of mania in dementia with electroconvulsive therapy. *Psychopharmacol Bull* 35:72-82.
- McElroy SL, Keck PE, Pope HG et al (1992) Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines.

- nes. *J Clin Psychopharmacol* 12: 42-52.
- McFarland BH, Miller MR, Staumfjord E. (1990) Valproate use in the older manic patient. *J Clin Psychiatry*; 51:479-481.
 - McIntyre RS. (2002) Psychotropic drugs and adverse events in the treatment of bipolar disorders revisited. *J Clin Psych*; 63 (suppl.3):15-20.
 - Mei-Tal V, Meyers B. (1985) Empirical study on an inpatient psychogeriatric unit: diagnostic complexities. *Int J Psychiatry Med*; 15:91-109.
 - Michael N, Erfurth A. (2004) Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affective Disord*; 78: 253-257.
 - Michelon L y Vallada H. (2004) Genética do transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr*; 26: 12-16.
 - Mick E, Biederman J, Faraone SV *et al.* (2003) Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 13:453-462.
 - Miglioerelli, R, Starkestein et al (1993) SPECT findings in patients with primary mania. *J Neuropsychiatry*; 5 (3): 379-83.
 - Milkowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KL *et al.* (1988) Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 45: 225-231
 - Mills NP, DelBello MP, Adler CM *et al.* (2005) MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*; 162:1530-1532.
 - Mimura M, Nakagome K, Hirashima N *et al.* (2005) Left frontotemporal hyperperfusion in a patient with post-stroke mania. *Psychiatry Res Neuroimaging*; 139:263-267.
 - Minsky S, Vega W *et al.* (2003) Diagnostic patterns in Latino, African American, and European American psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry*; 60:637-644.
 - Molinari VCR, Rosenberg S. (1983) Bipolar disorder in the elderly. *J Psychiatr Treat Eval*; 5:325-330.
 - Mortazi M, Bertrand J, Triffaux JM *et al.* (2002) Influence of heredity, sex and season on the type of episode of bipolar disorder. *Rev Med Liege*; 57:171-175.
 - Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. (1994) Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years experience. *Am J Psychiatry*; 151:169-176.
 - Mullan E, conney *et al.* (1996) Mania in cortical Lewy body dementia, *Int J Ger Psychiatry*; 11:837-39.
 - Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, et al (1984) Six-month prevalence of psychiatry disorders in three communities, 1980-1982. *Arch Gen Psychiatry*; 41: 959-967.
 - Neary D, Snowden *et al.* (1988) Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 51: 353-61.
 - Newman CF, Leahy RL, Beck AT, Reilly-Harrington, N.S. y Gyulai L. Bipolar disorder. A cognitive therapy approach. 2002; Washington DC: American Psychological Association.
 - Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, et al (2002) Enduring increased risk of developing depression and mania in patients with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 73(1):40-44.
 - Noaghiul S, Narayan M, Nelson J. (1998) Divalproex treatment of mania in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*; 257-262.
 - Noaghiul S, Hibbeln JR. (2003) Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry*; 160:2222-2227.
 - Osher Y, Yaroslavsky Y *et al.* (2000) *World J Biol Psychiatry*; 1:187-189.
 - Pande AC, Crockett JG, Janney CA *et al.* (2000) Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Bipol Disord*; 2: 249-255.
 - Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL et al (2003) Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*; 54:515-528.
 - Post F, *The clinical psychiatry of late life.* (1965) Pp 77-105. Pergamon press. Oxford.
 - Post F, *Functional Disorders. In the Psychiatry of late life* (Ed, R.Levy and F. Post), (1982) pp 176-221. Blackwell, Oxford.
 - Post R, Rubinin D *et al.* (1989) Dysphoric mania. *Arch Gen Psychiatry*; 46:353-359.
 - Post RM, Frye MA, Leverich GS *et al.* (1998) The role of complex combination therapy in the treatment of refractory bipolar illness. *CNS spectrums* 3: 66-86.
 - Post R, Leverich GS, Altshuler L *et al.* (2003) An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disord*; 5: 310-319.

- Rasanen P, Tiihonen J, Hakko H. (1998) The incidence and onset-age of hospitalized bipolar affective disorder in Finland. *J Affect Disord*; 48: 63-68.
- Regenold WT, Thapar RK, Marano C *et al.* (2002) Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord*; 70:19-26.
- Reinares M, Martínez-Arán A, Colom F *et al.* (2000) Efectos a largo plazo del tratamiento con risperidona versus neurolépticos convencionales en el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos. *Actas Españolas de Psiquiatría*; 28: 231-238.
- Rennie T. (1952) Prognosis in manic-depressive psychoses. *Am J Psychiatry*; 98: 801-814.
- Robins LN, Helzer JE, Weissman MM *et al.* (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*; 41: 949-58.
- Robinson R.G., Boston JD *et al.* (1988) Comparison of mania with depression following brain injury: Causal factors. *Am J Psychiatry*; 145: 172-78.
- Ron MA, Toone BK, Garralda ME *et al.* (1979) Diagnostic accuracy in presenile dementia. *Br J Psychiatry*; 134: 161-168.
- Roth, M. (1955) The natural history of mental disorder in old age. *Journal of Mental Science*; 101:281-301.
- Rothbaum BO y Astin MC. (2000) Integration of pharmacotherapy and psychotherapy for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*; 61 (suppl.9): 68-75.
- Rowe JW, Andres R, Tobin JD *et al.* (1976) The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal Study. *J Gerontol*; 31:144-163.
- Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD, Ho WL, Aigbirhio FI, Paykel ES *et al.* (2001) Decision-making in mania: a PET study. *Brain*; 124:2550-2563.
- Ruzickova M, Slaney C, Garnham J *et al.* (2003) Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can J Psychiatry*; 48:458-461.
- Sachs GS, Mullen JA, Devine NA *et al.* (2002) Quetiapine versus placebo as adjunct to mood stabilizer for the treatment of acute bipolar mania. 3rd European Stanley foundation Conference on Bipolar Disorder. September 12-14, 2002, Freiburg, Germany. *Bipol Disord*; 4 (Suppl 1) 133
- Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR *et al.* (2005) Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*; 13:305-311.
- Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconcea N. (2005) Managing bipolar disorders in the elderly: Defining the role of the newer agents. *Drugs Aging*; 22 (39-54).
- Sajatovic M. (2002) Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*; 17:865-873.
- Sajatovic M, Popli A, Semple W. (1996) Ten-year use of hospital-based services by geriatric veterans with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Serv*; 47:961-965.
- Sajatovic M, Bingham CR *et al.* (2005). Bipolar disorder in older adult inpatients. *J Nerv Ment Dis*; 193:417-19.
- Sanger TM, Tohen M, Vieta E *et al.* (2003) Olanzapine in the treatment of acute bipolar disorder with rapid cycling. *J Affect Disord*; 73: 155-161
- Schnierow BJ, Graeber DA (1996) Manic symptoms associated with initiation of risperidone. *Am J Psychiatry*; 153: 1235-1236.
- Schor JD; Levkoff SE, Lipsitz LA *et al.* (1992) Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA*; 267:827-831
- Schurhoff F, Bellivier F, Jouvent R *et al.* (2000). Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*; 58: 215-221.
- Sethi MA, Mehta R y Devanand DP. (2003) Gabapentin in geriatric mania. *J Geriatr Psychiatry Neurol*; 16:117-120.
- Sethi S, Khana R. (1993) Phenomenology of mania in eastern India. *Psychopathology*; 26:274-278.
- Shi L, Juárez R, Namjoshi MA *et al.* (en prensa) Olanzapine versus Haloperidol as initial treatment plus open-label olanzapine treatment in bipolar I disorder: prospective comparison of clinical and Work functional outcomes. *Int Clin psychopharmacol*
- Shraberg D (1978) The myth of pseudodementia: Depression and the ageing brain. *Am J Psychiatry*; 135: 601-603.
- Shulman KI, Mackenzie S, Hardy B. (1987) The clinical use of lithium carbonate in old age: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 11:159-164.
- Shulman KI, Tohen M, Satlin A *et al.* (1992) Mania compared with Unipolar Depression in old age. *Am J Psychiatry*; 149: 341-345.
- Shulman KI. (1997) Disinhibition syndromes, secondary mania and bipolar disorder in old age. *J Affect Disord*; 46: 175-182.
- Shulman KI, Post F. (1980) Bipolar affective disorder in old age. *Br J Psychiatry*; 136: 26-32.

- Shulman KI, Tohen M (1994) Unipolar mania reconsidered: evidence from an elderly cohort. *Br J Psychiatry*; 164: 547-9.
- Shulman KI, Marton P, Fisher A *et al.* (1996) Characteristics of psychogeriatric patients visits to a general hospital emergency room. *Can J Psychiatry*; 41: 175-180.
- Shulman KI, Tohen M *et al.*: *Mood Disorders Across the Life Span*. In John Wiley&sons, Inc publication. (1996)
- Shulman KI, Sykora K, Gill SS *et al.* (2005) New thyroxine treatment in older adults beginning lithium therapy: Implications for clinical practice. *Am J Geriatr Psychiatry*; 13:299-304.
- Shulman RW, Singh A, Shulman KI. (1997) Treatment of elderly institutionalized bipolar patients with clozapine. *Psychopharmacol Bull*; 33:113-118.
- Sibisi C. (1990) Sex differences in the age of onset of bipolar affective illness. *Br J Psychiatry*; 156: 842-845.
- Skop BP, Masterson BJ. (1995) Mania secondary to lisinopril therapy. *Psychosomatics*; 36:508-509.
- Slater E, Roth M. In Mayer-Gross W, Slater E, Roth M, Eds. *Clinical Psychiatry*, 3rd edn, revised. London: Bailliere Tindall and Cassell, (1977), pp 571-572,600.
- Small JG, Small IF, Milstein V. (1985) Manic symptoms: an indication for bilateral ECT. *Biol Psychiatry*; 20:125-134.
- Snowdon J. (1991) Retrospective Case-Note Study of Bipolar Disorder in Old age. *Br J Psychiatry*; 158:485-490.
- Soria CA, Remedi G. (2002) Levetiracetam as mood stabilizer in the treatment of pharmacologic hypomania in bipolar II elderly patients. *Int J Neuropsychopharmacol*; 5 (suppl.1):S57
- Spar JE, Ford CV, Liston EH ((1979) Bipolar Affective Disorder in Aged Patients. *J Clin Psychiatry*; 504-507.
- Speer D. (1992) Differences in social resources and treatment history among diagnostic groups of older adults. *Hosp Commun Psychiatry*; 43:270-274.
- Spicer CC, Hare EH, Slater E (1973) Neurotic and psychotic forms of depressive illness: Evidence from age incidence in a national sample. *Br J Psychiatry*; 123:535-41.
- Spicer CC, Slater E. (1978) Neurotic and psychotic forms of depressive illness: evidence from age-incidence in a national sample. *Br J Psychiatry*; 123: 535-541.
- Starkstein S.E, Robinson, R.G. (1997) Mechanism of disinhibition after brain lesions. *J Nerv Ment Dis*; 185: 108-114.
- Starkstein S.E., Boston J.D. Robinson R.G. (1988) Mechanism of mania after brain injury. *J Ner Ment Dis*; 176: 87-100.
- Stone K, (1989) Mania in the elderly. *Br J psychiatry*; 155: 220-224.
- Strawoski SM, Del Bello MP, Adler C. (2001) Comparative efficacy and tolerability of drug treatments for bipolar disorder. *CNS Drugs*; 15:701-718.
- Street JS, Tollefson GD, Tohen M *et al.* (1999) Olanzapine for psychotic conditions in the elderly. *Psychiatric Annals*; 30:191-196.
- Suppes T. (2002) Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *J Clin Psychiatry*; 63:37-42.
- Swartz MS, Henschen GM, Cavenar JO *et al.* (1982) A case of intermitent delirious mania. *Am J Psychiatry*; 139: 161-168.
- Tamayo J, Zarate C, Vieta E *et al.* (2004) Medicamentos para los trastornos bipolares: una revisión de sus diferencias terapéuticas y farmacológicas. *Actas Esp Psiquiatr*; 32:3-17.
- Tariot P, Podgorski C, Blazina L *et al.* (1993) Mental disorders in the nursing home: another perspective. *Am J Psychiatry*; 150: 1063-1069.
- Taylor MA, Abrams R. (1973) Manic states: a genetic study of early and late onset affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*; 28:656-658.
- Taylor MA, Abrams R. (1981) Prediction of treatment response in mania. *Arch Gen Psychiatry*; 38: 800-803.
- Tekin S, Mega MS, Masterman DM *et al.* (2001). Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*; 49 (3): 355-61
- Tohen M, Baker RW, Alltshuler L *et al.* (2002). Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*; 159: 1011-1017
- Tohen M, Chegappa KNR, Suppes T *et al.* (2002) Olanzapine combined with mood-stabilisers in prevention of recurrence in bipolar disorder. A 18-month study. *Int Neuropsychopharmacol* 2002; 5(suppl.) S 109
- Tohen M, Marneros A, Bowden C *et al.* (2002). Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *Bipolar disorder*, 5 (suppl. 1)135.
- Tohen M, Shulman KI, Satlin A. (1994). First episode mania in late life. *Am J Psychiatry*; 151:130-32.

- Tohen M, Zhang F, González-Pinto AM y cols. (en prensa) A 12-week double-blind comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psych*.
- Tohen M, Zarate C, Hennen J *et al.* (2003). The McLean-Harvard-first-episode mania study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*; 160: 2099-2107.
- Tsai S, Kuo C, Chen C *et al.* (2002) Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*; 63:469-476.
- Tsai S, Lee H, Shang C *et al.* The correlates of Cognitive Dysfunction in Early-onset Elderly Bipolar patients. Eleventh National Congress of the International Psychogeriatric Association, Chicago, 2003.
- Tueth MJ, Murphy TK, Evans DL. (1998) Special considerations: use of lithium in children, adolescents, and elderly populations. *J Clin Psychiatry*; 590:66-73.
- Unutzer J, Simon G, Pabiniak C *et al.* (1998) The treated prevalence of bipolar disorder in an large staff-model HMO. *Psychiatr Serv*; 49:1072-1078.
- Van Gerpen MW, Johnson JE, Winstead DK. (1999) Mania in the geriatric patient population: A review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*; 7: 188-202.
- Van Os J, Takei N, Castle DJ *et al.* (1996) The incidence of mania: time trends in relation to gender and ethnicity. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*; 31:129-136.
- Vieta E, Herraiz M, Parramon G *et al.* (2002) Risperidone in the treatment of mania: Efficacy and safety results from a large, multicenter, open study in Spain. *J Affect Disord*; 72: 15-19
- Vieta E, Goikolea JM, Corbella B *et al.* (2001). Risperidone and safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a six-month, multicenter, open study. *J Clin Psych*; 62: 623-630
- Vieta E, Martínez-Arán A, Nieto E *et al.* (2000) Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Europ Psychiatry*; 15: 433-437.
- Vieta E, Gilabert A, Rodríguez A *et al.* (2001) Efectividad y seguridad del topiramato en el trastorno bipolar resistente. *Act Esp Psiquiatr*; 29: 148-152
- Vieta E, Torrent C, García-Ribas G *et al.* (2002) Use of topiramate in treatment-resistant bipolar-spectrum disorders *J Clin Psychopharmacol*; 22:431-35
- Weissman MM, Klerman GL. (1977) Sex differences in the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*; 34: 98-111.
- Weissman Mm, Gerchon ES, Kidd KK *et al.* (1984) Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*; 41:13-21.
- Weissman MM, Leaf PH, Tishchler GL *et al.* (1988) Affective disorders in five United States Communities. *Psychol Med*; 18: 141-53.
- Wells CE: Pseudodementia (1979). *Am J Psychiatry*; 136: 895-900.
- Wertham F.I. (1929) A group of benign chronic psychoses: Prolonged manic excitements. *Am J Psychiatry*; 9: 14-76.
- Wingerson D, Russo J, Ries R *et al.* (2001). Use of psychiatric emergency services and enrollment status in a public managed mental health care plan. *Psychiatr Serv*; 52: 1494-1501.
- Woods BT, Yurgelun-Todd D, Mikulis D. *et al.* (1995). Age-related MRI abnormalities in bipolar illness: A clinical study. *Biol Psychiatry*; 38: 846-847.
- World Health organization (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Geneva.
- Wylie ME, Mulsant BH, Pollock BG *et al.* (1999) Age at onset in geriatric bipolar disorder: Effects on clinical presentation and treatment outcomes in an inpatient sample. *Am J Geriatr Psychiatry*; 7:77-83.
- Xu WY, Chen JZ. (1992) An eight-to-ten-year outcome study of unipolar mania. *Arch Psychiatry*; 4:88-90
- Yassa R, Nair V *et al.* (1988) Prevalence of bipolar disorder in a psychogeriatric population. *J Affect Disord*; 14: 197-201.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C *et al.* (2005) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Consensus and controversies. *Bipolar Disord*; 7:5-69.
- Yeung PP, Tariot PN, Schneider LS *et al.* (1999) Quetiapine for elderly patients with psychotic disorders. *Psychiatric Annals*; 30:197-201.
- Young RC, Klerman G (1992) Mania in late life: Focus on age at onset. *Am J Psychiatry*; 149:867-76.
- Young RC, Falk J. (1989) Age, Manic psychopathology and Treatment Response. In *J Geriatric Psychiatry*, 4: 73-78.
- Young RC, Jain H, Kiosses D *et al.* (2003) Antidepressant-associated mania in late life. *Int J Geriatr Psychiatry*; 18:421-424.

Agradecimientos

El trastorno bipolar se ha clasificado como la sexta causa mundial de carga social y sufrimiento y la quinta de discapacidad en jóvenes. Estudios longitudinales han indicado que la mayor parte de los pacientes pasan casi la mitad de su vida con síntomas activos, principalmente depresivos.

La epidemiología de la manía en el anciano no está del todo clara todavía, algunos estudios sugieren que la fase maniaca del trastorno afectivo bipolar no es común en este grupo de edad y otros que los porcentajes son similares o incluso mayores.

Aunque esta disparidad de resultados pueden ser derivados de los distintos criterios diagnósticos empleados, existe también la posibilidad de que un factor oculto esté modificando las cifras, podríamos llamarlo cambio en la forma y la frecuencia de los síntomas maniacos en el anciano posiblemente relacionado con la edad, la coexistencia de trastornos neurológicos o comorbilidad médica.

La manía en el anciano se ha descrito cualitativamente como menos intensa, con más hostilidad, irritabilidad y de características fundamentalmente mixtas.

Los estados maniacos y los trastornos bipolares en la edad tardía sólo recientemente han sido objeto de investigación sistemática.

Presentamos en este monográfico una aproximación a la epidemiología, etiología, historia natural, diagnóstico diferencial y tratamiento de la Manía en el anciano.

Creemos que esta revisión puede interesar a quién esté preocupado por conocer la ancianidad y sobre todo la influencia de la edad sobre la variabilidad sintomática que acompaña a los trastornos afectivos.

Sólo me resta agradecer vivamente a la Asociación Gallega de Psiquiatría y en especial al Comité de redacción de la Revista la posibilidad de sacar a la luz este trabajo. Agradecer también la supervisión constante del Profesor Raimundo Mateos y el amable editorial y el ánimo para que el espíritu investigador y de trabajo se mantenga vivo que siempre nos trasmite el Profesor German Berrios.

Dra. María Álvarez Ariza
Psiquiatra. Complejo Hospitalario de Pontevedra
Diciembre, 2006