

M. Bousoño¹
E. Baca Baldomero²
E. Álvarez³
I. Eguiluz⁴
M. Martín⁵
M. Roca⁶
M. Urretavizcaya⁷

Manejo de la depresión a largo plazo: la depresión bipolar

¹ Facultad de Medicina
Universidad de Oviedo
Oviedo

² Clínica Puerta de Hierro
Universidad Autónoma de Madrid
Madrid

³ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona

⁴ Hospital de Cruces
Universidad del País Vasco
Bilbao

⁵ Clínica Padre Menni
Universidad de Navarra
Pamplona

⁶ Hospital Juan March
Universitat de les Illes Balears
Palma de Mallorca

⁷ Ciutat Sanitària de Bellvitge
Universitat de Barcelona
Barcelona

Un gran número de pacientes bipolares no son adecuadamente diagnosticados o tratados, lo que agrava el curso de su enfermedad y la comorbilidad y carga económica que suponen. Los episodios depresivos predominan en la vida del paciente con trastorno bipolar, tanto el subtipo I como el II. Estos episodios son similares clínicamente a los episodios depresivos del trastorno depresivo unipolar y además el trastorno bipolar suele comenzar en torno a un 60% de los casos por un episodio depresivo. Aunque en la mayoría de los casos la sintomatología depresiva suele ser leve o moderada, es frecuente que se acompañe de disfunción cognitiva y resulte especialmente incapacitante para el paciente dado que además los episodios depresivos suelen ser más frecuentes, durar más tiempo y con una mayor mortalidad debido a las conductas suicidas. En los períodos de eutimia suelen persistir con frecuencia síntomas depresivos subclínicos que interfieren con el funcionamiento y la calidad de vida. El uso de antidepresivos para el tratamiento de la depresión bipolar es un tema polémico, en cambio los autores coinciden en la necesidad de emplear siempre un eutimizante. Se revisan los principales factores relevantes para una óptima estrategia de tratamiento: gravedad clínica, discapacidad, síntomas psicóticos, ciclado rápido, síntomas mixtos o disfóricos, riesgo de suicidio, presencia de síntomas depresivos subclínicos o residuales.

Palabras clave:

Depresión a largo plazo. Depresión bipolar. Comorbilidad. Suicidio. Tratamiento.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Suppl. 2):53-61

Management of long-term depression: bipolar depression

A great number of bipolar patients are underdiagnosed or undertreated, which worsens the course of their disease, comorbidity and the economic burden associated. Depres-

sive episodes prevail in the bipolar patient's life, both in subtypes I and II. These episodes are similar clinically to unipolar disorder depressive episodes, and, in addition, bipolar disorders usually start with a depressive episode in around 60% of cases. Although in most cases depressive symptomatology is usually mild or moderate, it frequently has cognitive dysfunction associated and is especially disabling for the patient. In addition, depressive episodes usually are more frequent, longer, and with a higher mortality due to suicidal behaviors. During euthymic periods, subclinical depressive symptoms often remain and interfere with the functioning and quality of life. The use of antidepressants for the treatment of bipolar depression is a controversial issue. Still, authors agree in the need to use always a mood stabilizer drug. The main relevant factors for an optimal treatment strategy are revised: clinical severity, disability, psychotic symptoms, rapid cycling, mixed or dysphoric symptoms, risk of suicide, presence of residual or subclinical depressive symptoms.

Key words:

Long-term depression. Bipolar depression. Comorbidity. Treatment.

INTRODUCCIÓN

Otro de los aspectos relevantes en el tratamiento a largo plazo de la depresión es la presencia de un diagnóstico de depresión bipolar. El trastorno bipolar tiene un curso evolutivo cíclico, con períodos en los que aparecen predominantemente síntomas maníacos o hipomaniacos (fases maníacas o hipomaniacas), otros en los que predominan los síntomas depresivos (fases depresivas) y otros en los que aparecen síntomas de ambos tipos (fases mixtas), alternando todos estos períodos por etapas más o menos prolongadas de remisión sintomática parcial o total (eutimia).

Los estudios de prevalencia del trastorno bipolar en la población general son numerosos¹⁻⁵, pero mientras algunas revisiones dan tasas ajustadas inferiores al 1%, algunos estudios alcanzan tasas de un 6-7% al incluir lo que se deno-

Correspondencia:

M. Roca
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut
Universitat de les Illes Balears
Carretera de Valldemossa, km 7,5
07071 Palma de Mallorca
Correo electrónico: mroca@uib.es

mina «espectro del trastorno bipolar»⁷⁻¹¹. En todo caso se trata de un trastorno prevalente que puede presentar dificultades para su identificación y diagnóstico^{12,13}, llegando a retrasar dicho diagnóstico hasta 10 años, lo que repercute negativamente en su curso y pronóstico¹⁵, así como en el coste de su tratamiento¹⁶. El trastorno bipolar es, junto con la esquizofrenia y otras psicosis, uno de los trastornos más graves de la clínica psiquiátrica. Cursa con relativa frecuencia con síntomas psicóticos, tanto en las fases de manía como en las fases depresivas; el paciente que lo padece tiene un elevado riesgo de cometer actos suicidas a lo largo de la vida, que se sitúa en torno al 15%¹⁷⁻¹⁹, que suelen ocurrir habitualmente pronto en el curso de la enfermedad y en asociación con una fase depresiva grave o fases mixtas de la enfermedad con síntomas disfóricos o agitación, especialmente después de la repetición de fases depresivas graves²⁰. Igualmente, los pacientes con trastorno bipolar presentan mayores tasas de mortalidad global que la población general²¹, similares a las de otras psicosis graves²², destacando el riesgo de muerte por trastornos vasculares, además de la ya mencionada muerte por suicidio²³. Asimismo tienen una menor proclividad a recibir cuidados médicos generales.

Entre las potenciales causas de aumento de la mortalidad y morbilidad del trastorno bipolar, además de las conductas suicidas²⁵, que pueden considerarse inherentes al trastorno, estaría la comorbilidad con otros trastornos²⁶⁻²⁸, especialmente el abuso o dependencia del alcohol^{29,30}, abuso de drogas³¹, apnea del sueño³², epilepsia³³, asma³⁴, Parkinson³⁵ o trastornos alimentarios, incluida la obesidad^{36,37} determinada por el tipo de tratamiento utilizado³⁸, al igual que el riesgo de desarrollo de diabetes³⁹, estando la comorbilidad asociada a una menor edad de comienzo del trastorno y un curso más grave⁴⁰. El consumo de tabaco en los pacientes con trastorno bipolar puede también estar asociado a mayores tasas de morbilidad y mortalidad, estando asociado a un menor nivel de ingresos, sexo masculino y menor grado de educación, así como a pacientes con ciclado rápido, comorbilidad psiquiátrica o abuso de sustancias. Una mayor gravedad de los síntomas y un mayor número de episodios igualmente estaban asociados al consumo de tabaco⁴¹.

Otra característica destacable del trastorno bipolar, y especialmente del trastorno bipolar tipo II, es el mayor peso y duración total global de los episodios de depresión respecto a los de manía^{42,43}. Además este mayor peso clínico tiende a producir confusión en cuanto al diagnóstico, entre un 40 y un 70% de los casos, siendo el diagnóstico alternativo más frecuente el de depresión unipolar. Los episodios de depresión mayor aparecen unos 5 años antes que los de manía y son más frecuentes. Los pacientes están deprimidos en torno al 50% de su vida, y en torno al 11% con síntomas maníacos o hipomaníacos⁴⁴. Más de un tercio de los casos esperan hasta 10 o más años para recibir un diagnóstico (y, por tanto, un tratamiento) adecuado⁴⁵.

El resultado es que una gran mayoría de pacientes bipolares no son adecuadamente diagnosticados o tratados, lo que

agrava el curso de su enfermedad y la comorbilidad y carga económica que suponen^{46,47}. Además del retraso en el diagnóstico ya señalado, destaca también la persistencia de disfunción laboral, social o familiar en estos pacientes, incluso a pesar de un tratamiento satisfactorio^{48,49}. Estas alteraciones pueden explicarse por la persistencia de alteraciones neurobiológicas subyacentes⁵⁰ y/o por la disfunción cognitiva que se aprecia incluso en los pacientes tratados⁵¹. A pesar de un tratamiento adecuado⁵², el pronóstico del trastorno bipolar no es especialmente favorable^{53,54}, ya que más de la mitad de los casos presentan recurrencias⁵⁵. E incluso en los que no recaen presentan una mayor morbilidad afectiva, sociolaboral y general⁵⁶. Los episodios depresivos se asocian en mayor medida a la disfunción social y familiar⁵⁷. Sin embargo, el pronóstico no suele ser tan negativo como en la esquizofrenia⁵⁸.

En cuanto al pronóstico, el ciclado rápido se asocia con una peor respuesta al litio y un mayor riesgo de suicidio⁵⁹; el inicio tardío del tratamiento con litio, tras múltiples episodios, es menos eficaz que el tratamiento precoz^{60,61} y, por otra parte, la comorbilidad con alcoholismo o abuso de sustancias empeora el pronóstico, quizás al predisponer a la manía disfórica⁶². Además, la suspensión del tratamiento con litio aumenta el riesgo de suicidio y precipita las recidivas^{63,64}, y la realización de nuevos ensayos con litio puede ser menos eficaz⁶⁵⁻⁶⁸, aunque no todos los estudios son concluyentes en este sentido.

DEPRESIÓN BIPOLAR

Los episodios depresivos predominan en la vida del paciente con trastorno bipolar, tanto el subtipo I como el II^{70,71}. Estos episodios son similares clínicamente a los episodios depresivos del trastorno depresivo unipolar, y además el trastorno bipolar suele comenzar en torno a un 60% de los casos por un episodio depresivo⁷², por lo que resulta frecuente su confusión diagnóstica. Los escasos síntomas diferenciales (mayor inhibición e hipersomnia y una menor edad de presentación en la depresión bipolar⁷³) no son suficientes para un diagnóstico adecuado en ausencia de una anamnesis amplia que incluya el análisis de los antecedentes familiares y personales, preguntando específicamente por los antecedentes de manía o hipomanía dado que dichos episodios pueden no ser recordados o son mal interpretados.

Aunque en la mayoría de los casos la sintomatología depresiva suele ser leve o moderada, es frecuente que se acompañe de disfunción cognitiva y resulte especialmente incapacitante para el paciente dado que, además, los episodios depresivos suelen ser más frecuentes, durar más tiempo y estar más asociados a la mortalidad debida a las conductas suicidas. En aquellos con un comienzo muy precoz del episodio depresivo los predictores de una evolución a la bipolaridad incluyen la historia familiar de bipolaridad, la presencia de síntomas psicóticos y características neurovegetativas invertidas (hipersomnia, etc.)⁷⁴. Además en los períodos de eutimia suelen persistir con frecuencia síntomas depresivos

subclínicos que interfieren con el funcionamiento y la calidad de vida⁷⁵. Por todo ello debe valorarse la depresión bipolar como inductora de una mayor morbilidad y mortalidad que los episodios maníacos o hipomaniacos a pesar de que éstos obliguen con mayor frecuencia a la hospitalización y supongan un mayor grado de alarma social. Para el paciente son los episodios depresivos los que suponen un mayor grado de sufrimiento personal.

En torno a una cuarta parte a la mitad de los pacientes con trastorno bipolar realizan tentativas suicidas, con una tasa de mortalidad superior al 10%. En España uno de cada tres pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar ha realizado tentativas suicidas al menos en una ocasión. La depresión bipolar es el tipo de episodio directamente relacionado con las tentativas suicidas. Además, la mayor parte de la comorbilidad se debe a enfermedades médicas relacionadas con las fases depresivas, en particular los trastornos cardiovasculares⁷⁷. El tratamiento adecuado del trastorno bipolar mejora el pronóstico respecto a la comorbilidad médica⁷⁸.

El empleo de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión bipolar es un tema polémico, existiendo distintas posturas en general en Europa y en Estados Unidos, siendo los americanos más intransigentes en su empleo debido al riesgo de desencadenar fases maníacas y de inducir un ciclo rápido. En esta postura más intransigente es probable que influya la mayor tendencia a litigar de los pacientes americanos en relación a los europeos⁷⁹⁻⁸⁵. En lo único que coinciden todos los autores es en la necesidad de emplear siempre un eutimizante. En la tabla 1 se recogen las recomendaciones del Consenso sobre el Tratamiento de las Depresiones, auspiciado por la Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental⁸⁶, en el que se destaca que el tratamiento antidepresivo debe ir siempre asociado a un tratamiento con eutimizantes.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR

En función de su gravedad (leve, moderada o grave) y en función de la presencia de síntomas psicóticos o de ciclo rápido se recomienda tomar algunas medidas terapéuticas.

Tabla 1	Recomendaciones para el tratamiento de la depresión bipolar
	Recordar que el trastorno bipolar es una enfermedad crónica El diagnóstico debe basarse en una evaluación transversal y longitudinal de la enfermedad Debe considerarse el riesgo de suicidio al planificar el tratamiento. Entre un tercio y la mitad de los pacientes intentarán suicidarse Los antidepresivos deben SIEMPRE ir asociados a un eutimizante

Existen los siguientes criterios para tratar los episodios depresivos:

- El grado de afectación clínica: leve, moderado o grave.
- El grado de discapacidad y sufrimiento que inducen en el paciente.
- La presencia o no de síntomas psicóticos.
- La presencia de ciclo rápido.
- La presencia de síntomas mixtos o disfóricos.
- El riesgo de suicidio.
- La toma previa de eutimizantes y el grado de efectividad en la prevención de episodios depresivos.
- La presencia de síntomas depresivos subclínicos o residuales.

Episodios depresivos leves o moderados

Las medidas a tomar de forma escalonada serían las siguientes:

1. Usar eutimizantes en los pacientes que no los estaban tomando. Las alternativas más recomendables son el litio⁸⁷, el valproato^{88,89}, la lamotrigina⁹⁰ la combinación olanzapina-fluoxetina⁹¹⁻⁹⁵ y la quetiapina en monoterapia⁹⁶⁻⁹⁹ o en combinación con otros eutimizantes¹⁰⁰, y en un segundo nivel se puede optar por la carbamazepina sola o en combinación^{101,102}, o la oxcarbazepina en combinación¹⁰³, si bien esta última aún no tiene suficientes estudios que avalen su eficacia de una manera indubitada, aunque resulte prometedora.
2. En los pacientes que estén tomando litio debe ajustarse la dosis en función de los niveles séricos¹⁰⁵, e igualmente deben optimizarse los tratamientos que el paciente esté tomando (valproato o carbamazepina), o incrementar las dosis hasta el límite máximo en pacientes que tomen lamotrigina antes de asociar o cambiar a nuevos tratamientos.
3. Si el empleo de eutimizantes no es suficiente añadir un antidepresivo, preferiblemente un inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS), ya que tienen un índice de viraje a manía inferior a otros antidepresivos^{106,108}, especialmente los tricíclicos o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)¹⁰⁹. El riesgo de viraje a manía inducido por antidepresivos parece ser mayor en los pacientes con trastorno bipolar tipo I que en los tipo II¹¹⁰.
4. Hay que tener especial cuidado cuando se emplean antidepresivos de acción dual como la venlafaxina^{111,112}, en particular en pacientes con ciclo rápido¹¹³. Sólo estarían justificados en los casos graves o resistentes, en los que podría pensarse también en la terapia electroconvulsiva como alternativa^{114,116}, ya que los pacientes con trastorno bipolar parece que responden de forma más rápida¹¹⁷ y presentan menos recaídas que cuando se emplean antidepresivos¹¹⁸.

5. Si el paciente estuviese tomando antipsicóticos clásicos puede ser útil la suspensión o sustitución de los mismos, ya que se han asociado a la aparición de síntomas depresivos^{119,120}, al contrario que los antipsicóticos atípicos mencionados en el punto 1.
6. La terapia cognitivo-conductual y la psicoeducación son opciones válidas para el tratamiento de las depresiones leves o moderadas asociadas al tratamiento farmacológico tanto en adultos¹²¹⁻¹²⁸ como en jóvenes¹²⁹.
7. En caso de que no se encuentre una respuesta mantenida con las medidas anteriores deben tratarse como si fueran episodios depresivos graves.

Episodios depresivos graves

Deben considerarse como tales aquellos en los que aparezcan los siguientes marcadores de gravedad:

- Un nivel clínico de gravedad suficiente o ideación o tentativas suicidas.
- Resistencia a los tratamientos indicados para el tratamiento de la depresión bipolar leve o moderada o síntomas residuales subclínicos.
- Síntomas psicóticos.
- Ciclado rápido.
- Síntomas mixtos o manía disfórica.

Las medidas a tomar de forma escalonada serían las siguientes:

1. Se recomienda el empleo preferente de litio, ya que ha demostrado una alta eficacia en la reducción del riesgo de suicidio¹³⁰, mayor que otras alternativas como el valproato¹³¹, y también una elevada eficacia preventiva¹³², mayor, por ejemplo, que la carbamazepina en pacientes no tratados previamente¹³³, por lo que sigue siendo a pesar de su potencial toxicidad y su mala tolerancia el tratamiento de primera elección.
2. Un segundo escalón estaría constituido por los antipsicóticos atípicos que han demostrado eficacia en el tratamiento de la depresión bipolar. La quetiapina parece tener un efecto no sólo sobre los episodios depresivos, sino también sería tan eficaz como el haloperidol o el litio en el tratamiento de la manía¹³⁴⁻¹³⁶, incluso con un nivel marginal superior al del valproato¹³⁷. Su empleo en combinación con otros eutimizantes igualmente se ha demostrado como eficaz¹³⁸, y hay estudios que apuntan a su eficacia en el tratamiento de mantenimiento y prevención de nuevos episodios¹³⁹, así como a su eficacia en el tratamiento de formas graves como las que cursan con ciclado rápido¹⁴⁰. La combinación fluoxetina-olanzapina igualmente cuenta con estudios suficientes como para demostrar su eficacia en las formas graves de depresión bipolar. En este segundo escalón estaría

también situada la lamotrigina, que ha demostrado también una cierta eficacia en el tratamiento agudo de la depresión^{141,142}.

3. El valproato ha demostrado una eficacia consistente, pero limitada en el tratamiento de la manía aguda, aunque puede ser menos eficaz que otros tratamientos como la olanzapina¹⁴³, pero son necesarios más estudios para demostrar su supuesta eficacia en el tratamiento de los síntomas depresivos del trastorno bipolar tipo I¹⁴⁴. Además parece ser superior al litio en cuanto a un mayor espectro de acción en cuanto que más subtipos de trastorno bipolar responden (manía con síntomas depresivos concomitantes, pacientes escasamente respondedores al litio, pacientes con mayor número de episodios y sobre síntomas específicos como la grandiosidad o la menor necesidad de sueño)¹⁴⁵. El valproato parece mejorar varias dimensiones de la morbilidad depresiva y reduce la probabilidad de recaídas depresivas en el trastorno bipolar en aquellos pacientes que han respondido al valproato en las fases de manía y en pacientes con un curso más grave de la enfermedad¹⁴⁶. Sin embargo, la idea de que el valproato es más eficaz que el litio en los pacientes con ciclado rápido no ha sido demostrada en los estudios controlados¹⁴⁷.
4. La carbamazepina parece ser eficaz en el tratamiento de la manía tanto aguda como mixta y en la prevención de nuevos episodios en el trastorno bipolar tipo II^{148,149}, pero no está tan clara su eficacia en la depresión bipolar¹⁵⁰. La oxcarbazepina no se ha mostrado eficaz en el tratamiento de las fases maníacas o mixtas del trastorno bipolar infantojuvenil¹⁵¹. Su empleo en el tratamiento de la depresión bipolar grave se situaría por detrás de los anteriormente mencionados.
5. La hospitalización de los casos graves debe considerarse como una opción, especialmente si existe riesgo de suicidio o una marcada inhibición o también si hay agitación psicomotora o dudas respecto a la adherencia al tratamiento o si no cuenta con apoyo familiar.
6. Los antidepresivos a emplear inicialmente son los ISRS, aunque en las depresiones graves tienen una menor eficacia, por lo que puede recurrirse en caso de ausencia de respuesta a la utilización de venlafaxina, mirtazapina, IMAO o tricíclicos. Si se emplean estos antidepresivos de alta potencia se debe controlar la aparición de síntomas de manía o hipomanía por el riesgo ya comentado de viraje a la manía^{152,153}. La duración del tratamiento antidepresivo deberá ser menor que en el trastorno unipolar y se recomienda su retirada tras 3 meses de eutimia. En las depresiones bipolares que se cronifican hay datos que sugieren la eficacia de una combinación con antipsicóticos atípicos¹⁵⁴.
7. La terapia electroconvulsiva es igualmente una opción válida en los casos graves o resistentes o en aquellos que no toleren un tratamiento convencional.

8. En las fases mixtas o en el ciclado rápido deberá evitarse al máximo el empleo de antidepresivos, ya que pueden acelerar el ciclado o agravar el cuadro clínico. En estos casos debe emplearse un estabilizador del estado de ánimo clásico asociado a un antipsicótico atípico con eficacia antidepresiva (olanzapina o quetiapina) o a lamotrigina, aunque siempre hay que tener en cuenta las posibles interacciones.
9. Si hay ansiedad asociada puede emplearse una benzodiazepina como el clonazepam, cuya utilización estaría justificada tan sólo en la fase aguda debido al riesgo de generar dependencia.
10. Cuando hay síntomas psicóticos asociados al cuadro depresivo deben emplearse antipsicóticos atípicos o aplicar terapia electroconvulsiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Regeer EJ, ten Have M, Rosso ML, Hakkaart-van Roijen L, Vollebergh W, Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:374-82.
2. ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002;68:203-13.
3. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:19-28.
4. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997;27:1079-89.
5. Jonas BS, Brody D, Roper M, Narrow WE. Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:618-24.
6. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2004;49:124-38.
7. Kessler RC, Akiskal HS, Angst J, Guyer M, Hirschfeld RM, Merikangas KR, et al. Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. *J Affect Disord* 2006; 96:259-69.
8. Soutullo CA, Chang KD, Díez-Suárez A, Figueroa-Quintana A, Escamilla-Canales I, Rapado-Castro M, et al. Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord* 2005;7:497-506.
9. Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology* 2005;65:535-40.
10. Schaffer A, Cairney J, Cheung A, Veldhuizen S, Levitt A. Community survey of bipolar disorder in Canada: lifetime prevalence and illness characteristics. *Can J Psychiatry* 2006;51:9-16.
11. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003;73:123-31.
12. Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, et al. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003;160:178-80.
13. Hirschfeld RM. The Mood Disorder Questionnaire: a simple, patient-rated screening instrument for bipolar disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2002;4:9-11.
14. Hirschfeld RM. Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 14): 5-9.
15. Gazalle FK, Andreazza AC, Cereser KM, Hallal PC, Santin A, Kapczinski F. Clinical impact of late diagnose of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2005;86:313-6.
16. Birnbaum HG, Shi L, Dial E, Oster EF, Greenberg PE, Mallett DA. Economic consequences of not recognizing bipolar disorder patients: a cross-sectional descriptive analysis. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1201-9.
17. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 2):53-6.
18. Lester D. Suicidal behavior in bipolar and unipolar affective disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1993;27:117-21.
19. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res* 2005;9: 279-300.
20. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003;17:491-511.
21. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
22. Craig TJ, Ye Q, Bromet EJ. Mortality among first-admission patients with psychosis. *Compr Psychiatry* 2006;47:246-51.
23. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
24. Craddock-O'Leary J, Young AS, Yano EM, Wang M, Lee ML. Use of general medical services by VA patients with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2002;53:874-8.
25. López P, Mosquera F, de León J, Gutiérrez M, Ezcurra J, Ramírez F, et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:963-6.
26. Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Goodwin DC. Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1992;149:554-6.
27. Carney CP, Jones LE. Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med* 2006;68:684-91.
28. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1205-15.
29. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:883-9.

30. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264:2511-8.
31. Weissman MM, Johnson J. Drug use and abuse in five US communities. *N Y State J Med* 1991;91(11 Suppl.):19S-23S.
32. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 2005;28:1405-11.
33. Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology* 2005;65:535-40.
34. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1125-30.
35. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:380-6.
36. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:179-84.
37. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2006;51:274-80.
38. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:486-91.
39. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK, Li H, Jiang D, Jang R, et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1055-61.
40. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:420-6.
41. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, et al. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:321-8.
42. Judd LL, Akiskal HS. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:417-8.
43. Akiskal HS. The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions. *J Affect Disord* 2005; 84:107-15.
44. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999;52:135-44.
45. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161-74.
46. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, Arons BS, Barlow D, Davidoff F, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997;277:333-40.
47. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161-74.
48. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, et al. Impact of bipolar disorder on a US community sample. *J Clin Psychiatry* 2003;64:425-32.
49. Morselli PL, Elgie R; GAMIAN-Europe. GAMIAN-Europe/BEAM survey I-global analysis of a patient questionnaire circulated to 3,450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:265-78.
50. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. Differential effects of age on brain gray matter in bipolar patients and healthy individuals. *Neuropsychobiology* 2001;43:242-7.
51. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102:9-20.
52. Goldberg JF, Harrow M, Leon AC. Lithium treatment of bipolar affective disorders under naturalistic followup conditions. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:47-54.
53. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in Mania. A 4 year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1106-11.
54. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:665-71.
55. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995;152:379-84.
56. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:720-7.
57. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.
58. Tsuang MT, Dempsey GM. Long-term outcome of major psychoses. II. Schizoaffective disorder compared with schizophrenia, affective disorders, and a surgical control group. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:1302-4.
59. Fawcett J, Scheftner W, Clark D, Hedeker D, Gibbons R, Coryell W. Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. *Am J Psychiatry* 1987; 144:35-40.
60. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:638-45.
61. Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1434-6.
62. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Suppl. 3): 19-24.
63. Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:448-55.

64. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1082-8.
65. Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikalaukas K. Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 1992;149:1727-9.
66. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Nonresponse to reinstituted lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors. *Am J Psychiatry* 1995;152:1810-1.
67. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tondo L, Tohen M. Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. *Harv Rev Psychiatry* 1993;1:131-44.
68. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Rudas N. Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154:548-50.
69. Coryell W, Solomon D, León AC, Akiskal HS, Keller MB, Scheftner WA, et al. Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry* 1998;155:895-8.
70. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:127-37.
71. Judd LL, Akiskal HS. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:417-8.
72. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*, 2007.
73. Othmer E, Desouza CM, Penick EC, Nickel EJ, Hunter EE, Othmer SC, et al. Indicators of mania in depressed outpatients: a retrospective analysis of data from the Kansas 1,500 study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:47-51.
74. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy S, Keck PE Jr, et al. New findings from the Bipolar Collaborative Network: clinical implications for therapeutics. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8:489-97.
75. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. Long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530-7.
76. López P, Mosquera F, de León J, Gutiérrez M, Ezcurra J, Ramírez F, et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:963-6.
77. Angst J, Sellaro R, Angst F. Long-term outcome and mortality of treated vs. untreated bipolar and depressed patients: preliminary report. *Int J Psychiatr Clin Pract* 1998;2:115-9.
78. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Schou M, Wolf T, Alda M, Grof E, et al. Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1995;33:67-75.
79. Moller HJ, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250:57-68.
80. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, et al. Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002;63:288-99.
81. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159(4 Suppl.):1-50.
82. Calabrese JR, Kasper S, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN, et al. International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry* 2004;65:571-9.
83. Goodwin GM, Young AH. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *J Psychopharmacol* 2003;17(4 Suppl.):3-6.
84. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007 26;356:1711-22.
85. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003;5: 421-33.
86. Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental: Consenso. Tratamiento de las depresiones. Tratamiento de las depresiones bipolares. Barcelona: Ars Médica, 2005.
87. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003013.
88. Revicki DA, Hirschfeld RM, Ahearn EP, Weisler RH, Palmer C, Keck PE Jr. Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *J Affect Disord* 2005;86:183-93.
89. Bourin M, Prica C. The role of mood stabilisers in the treatment of the depressive facet of bipolar disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 2007.
90. Vieta E, Rosa AR. Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:4-11.
91. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88.
92. Shi L, Namjoshi MA, Swindle R, Yu X, Risser R, Baker RW, et al. Effects of olanzapine alone and olanzapine/fluoxetine combination on health-related quality of life in patients with bipolar depression: secondary analyses of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Ther* 2004;26:125-34.
93. Keck PE Jr, Corya SA, Altshuler LL, Ketter TA, McElroy SL, Case M, et al. Analyses of treatment-emergent mania with olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66:611-6.
94. Corya SA, Perlis RH, Keck PE Jr, Lin DY, Case MG, Williamson DJ, et al. A 24 week open-label extension study of olanzapine-fluoxetine combination and olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:798-806.
95. Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, Deldar A, Adams DH, Tohen M, Williamson DJ. A 7 week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67: 1025-33.
96. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind,

- placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600-9.
97. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-60.
 98. Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, Macfadden W. BOLDER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:29-37.
 99. Cookson J, Keck PE Jr, Ketter TA, Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:93-100.
 100. Milev R, Abraham G, Zaheer J. Add-on quetiapine for bipolar depression: a 12 month open-label trial. *Can J Psychiatry* 2006;51:523-30.
 101. Baethge C, Baldessarini RJ, Mathiske-Schmidt K, Hennen J, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, et al. Long-term combination therapy versus monotherapy with lithium and carbamazepine in 46 bipolar I patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:174-82.
 102. Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, Gazda T, Ketter TA, Keck PE, et al. SPD417 Study Group. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder : pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs* 2006;20:219-31.
 103. Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, Musetti L, Dell'Osso L, Cassano GB. Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. *J Affect Disord* 2004;79:273-7.
 104. Hummel B, Walden J, Stampfer R, Dittmann S, Amann B, Sterr A, et al. Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. *Bipolar Disord* 2002;4:412-7.
 105. Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, Otto MW, Faraone SV, Kane JM, Rosenbaum JF. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry* 2002;159:1155-9.
 106. Amsterdam JD, Shults J, Brunswick DJ, Hundert M. Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression low manic switch rate. *Bipolar Disord* 2004;6:75-81.
 107. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1715-9.
 108. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression-lack of manic induction. *J Affect Disord* 2005;87:121-30.
 109. Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL. Bipolar depression and antidepressant induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 1998;59:374-9.
 110. Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE Jr, et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006;163:313-5.
 111. Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002;63:508-12.
 112. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163:232-9.
 113. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189:124-31.
 114. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Hirshman S, Dannon PN. Response to ECT in major depression: are there differences between unipolar and bipolar depression? *Bipolar Disord* 2002;4(Suppl. 1):91-3.
 115. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, et al. Electroconvulsive therapy in medication-non-responsive patients with mixed mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62:552-5.
 116. Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, Burke M, Woodard S, Wingard P, et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67:688-95.
 117. Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2001;3:95-104.
 118. Gagne GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, Price LH. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2000;157:1960-5.
 119. Bloch M, Stager S, Braun A, Calis KA, Turcasso NM, Grothe DR, Rubinow DR. Pimozide-induced depression in men who stutter. *J Clin Psychiatry* 1997;58:433-6.
 120. Krakowski M, Czobor P, Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes. *Psychiatry Res* 1997;71:19-26.
 121. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:123-9.
 122. Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188:313-20.
 123. Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M, Malhi GS. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry* 2006;67:277-86.
 124. Lam DH, Hayward P, Watkins ER, Wright K, Sham P. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry* 2005;162:324-9.
 125. Miklowitz DJ, Otto MW, Wisniewski SR, Araga M, Frank E, Reilly-Harrington NA, et al. Psychotherapy, symptom outcomes, and role functioning over one year among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2006;57:959-65.

126. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, et al. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1101-5.
127. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:402-7.
128. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Torrent C, Reinares M, et al. Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders. *Bipolar Disord* 2004;6:294-8.
129. Feeny NC, Danielson CK, Schwartz L, Youngstrom EA, Findling RL. Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorders in adolescents: a pilot study. *Bipolar Disord* 2006;8:508-15.
130. Thies-Flechtner K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W. Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders: Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:103-7.
131. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003;290:1467-73.
132. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217-22.
133. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA. LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:144-51.
134. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania a 12 week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:573-85.
135. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67:509-16.
136. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:111-21.
137. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:305-13.
138. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:599-606.
139. Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *J Affect Disord* 2003;76:267-71.
140. Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martínez-Arán A, Corbella B, et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002;4:335-40.
141. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-24.
142. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
143. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;:CD004052.
144. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005;85:259-66.
145. Bowden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. *J Affect Disord* 2004;79(Suppl. 1):S9-14.
146. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1374-82.
147. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2152-61.
148. Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kala-li AH. SPD417 Study Group. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:323-30.
149. Greil W, Kleindienst. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:283-5.
150. Greil W, Kleindienst N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:277-81.
151. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:1179-86.
152. Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA, et al. Stanley Foundation Bipolar Network. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003;5:396-406.
153. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:1537-47.
154. González-Pinto A, Tohen M, Lagalaga B, Pérez-Heredia JL, Fernández-Corres B, Gutiérrez M, et al. Treatment of bipolar I rapid cycling patients during dysphoric mania with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:450-4.