

Factores predictores de respuesta al litio en pacientes bipolares en seguimiento a largo plazo

GARCÍA-LÓPEZ A.*; EZQUIAGA E.**; NIEVES P.** y RODRÍGUEZ-SALVANÉS, F.***

* Servicios de Salud Mental del Distrito de San Blas. Comunidad de Madrid. ** Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. *** Unidad de Investigación. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Clinical predictors of long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder

Resumen

Introducción: A pesar de la amplia utilización de las sales de litio en el tratamiento profiláctico de los trastornos afectivos, existen pocos trabajos publicados sobre las variables predictivas de respuesta al tratamiento en seguimientos a largo plazo.

Objetivo: Identificar las variables predictoras de evolución en una muestra amplia de pacientes bipolares en tratamiento ambulatorio con sales de litio.

Metodología: Diseño: estudio de intervención, con evaluación pre-post en una serie de casos. Muestra: todos los pacientes en tratamiento durante al menos dos años, en dos unidades de trastornos afectivos. Se estudia la posible asociación de las variables dependientes, presencia o ausencia de recaídas y número de fases por persona y año antes, y durante el tratamiento con litio, con el resto de variables clínicas recogidas.

Resultados: La muestra la componen 139 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar en tratamiento ambulatorio con sales de litio. La única variable que predice de forma débil la respuesta al litio es el tiempo de demora entre el inicio de la enfermedad y el tratamiento. Los meses de abandono del tratamiento, así como la asociación de otros estabilizadores o de neurolépticos, también correlacionan con peor respuesta, aunque estas últimas variables no son conocidas al inicio del tratamiento.

Conclusiones: Independientemente de las características clínicas de una muestra habría que iniciar, lo antes posible, el tratamiento con sales de litio para mejorar la respuesta al mismo.

Palabras clave: Sales de litio. Trastorno afectivo bipolar. Tratamiento profiláctico. Variables predictoras.

Summary

Introduction: In spite of the frequent prophylactic use of lithium salts in affective disorders, few papers have been published about clinical outcome predictors in long-term follow-up.

Objective: To identify clinical predictors of long-term outcome in a sample of bipolar outpatients on lithium treatment.

Methods: An intervention study was conducted in a case series of all patients treated, at least for two years, at two Affective Disorders ambulatory Units. It was examined the association between two dependent outcome variables (presence vs absence of relapses and number of relapses/person/year) and the rest of clinical variables.

Results: 139 outpatients diagnosed of bipolar disorder were included in the sample. In each case, therapeutic lithium dosages were administered. Delay time to start treatment since the disorder has begun was the only variable useful to predict weakly outcome. The time spent without treatment and the association with other mood stabilizers or neuroleptics correlates with bad outcome.

Conclusion: Whichever clinical characteristics of the sample may be, patients should be treated as soon as possible with lithium to get better outcome.

Key words: Lithium salts. Bipolar affective disorder. Prophylactic treatment. Clinical predictors.

Los primeros trabajos controlados y doble ciego (1-4) sobre la utilidad clínica del litio en el trastorno bipolar postulaban una eficacia elevada, con resultados de alrededor de un 80% de respuestas favorables. En trabajos posteriores sobre muestras más amplias y con un diseño observacional (5-8) se obtuvieron porcentajes de respuesta favorable a los cinco años de entre un 30 y un 60%, abriéndose un debate sobre la eficacia real en la clínica del tratamiento con litio.

Algunos estudios como el de Harrow (9) han encontrado una evolución similar en los pacientes en tratamiento con litio y en los que no tomaban medicación. Por otra parte Moncrieff (10, 11), basándose en los defectos metodológicos de los primeros trabajos de la década de los setenta, ha dudado de la capacidad profiláctica del litio en el trastorno bipolar. Sin embargo, un grupo numeroso de autores (12-18) sigue defendiendo la utilidad clínica del litio en el tratamiento del trastorno bipolar.

Nuestro grupo en un trabajo previo (19) obtuvo una disminución significativa de la incidencia de recaídas maníacas y depresivas, que pasó de ser de más de una fase anual, a un promedio de una fase cada tres años.

En las últimas décadas, con el debate abierto sobre la eficacia clínica del litio, se han intentado identificar variables predictoras de respuesta, en especial tras la progresiva introducción de otros estabilizadores del ánimo también eficaces como el ácido valproico o la carbamazepina.

El grupo de cicladores rápidos se ha asociado, desde hace muchos años, con mala respuesta al litio (20), lo que ha motivado en este subgrupo clínico la utilización de otros estabilizadores del ánimo como el valproato o la carbamazepina. Aunque el porcentaje de cicladores rápidos no es muy alto, oscila entre el 13 y el 20% de las muestras de bipolares, el problema estriba en que la tasa de buena respuesta con litio no supera el 20 o el 30% de los casos (21).

La presencia de fases maníacas severas, disfóricas, mixtas o con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo se ha asociado también con mala respuesta al litio (22, 23). Los pacientes con manía mixta o disfórica representan, según las muestras, entre el 16 y el 67% y, en este tipo de casos, no se obtiene una respuesta favorable en más del 30 o el 40% (21), mientras que en los cuadros de manía puros la respuesta favorable oscila entre el 59 y el 91% (24). Otro factor que empeoraría el pronóstico sería la presencia de comorbilidad psiquiátrica (25).

Diversos autores, en una línea de investigación diferente, han estudiado si la secuencia y el orden de las fases podría relacionarse con la respuesta al tratamiento. La mayoría de las observaciones apoyan la hipótesis de que la secuencia manía-depresión-eutimia correlaciona con excelente respuesta al tratamiento (26, 27).

Por otra parte, la mayoría de autores coincide en que la presencia de antecedentes familiares de trastorno bipolar se asociaría con mejor respuesta al tratamiento con litio (28), mientras que un número elevado de episodios previos correlacionaría con mala respuesta (6).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en que las variables clínicas mencionadas sean buenos predictores de respuesta al tratamiento. Miller (29) postula que las variables clínicas no predicen de manera fiable la respuesta al tratamiento con litio y Stefos (30) señala que los factores psicosociales, como la posibilidad de disponer de una buena red de apoyo familiar y social, el ajuste en las actividades sociales y de ocio, o la emoción expresa de la familia (31) correlacionan con la respuesta al tratamiento con más fuerza que las características clínicas.

También se han buscado diversos marcadores biológicos que puedan predecir la respuesta al tratamiento. Así, Grof (28) postula que los pacientes que responden mejor al litio tienen una mayor reducción de prolactina como respuesta a la hipoglucemia. Estos mismos autores encuentran que la presencia de antígeno M en el grupo sanguíneo también es un factor de buena respuesta.

En este trabajo se pretenden identificar las variables clínicas predictoras de respuesta al litio en una muestra de pacientes en tratamiento de larga duración con litio.

METODOLOGÍA

Se realiza el estudio sobre una cohorte de pacientes en la que los datos de la evolución se recogen de forma concurrente y anterógrada a partir del momento en que el paciente inicia un seguimiento en nuestros dispositivos asistenciales y, de forma retrospectiva, desde el inicio de la enfermedad bipolar hasta el seguimiento en nuestros recursos.

Se incluyeron para su estudio todos los pacientes de la Clínica del litio del Servicio de Psiquiatría del Hospital de la Princesa y de los Servicios de Salud Mental del Distrito de San Blas de Madrid que llevaban, al menos dos años, en tratamiento con carbonato de litio.

Se excluyeron los pacientes que en los últimos 12 meses no habían acudido a revisión y aquellos casos en los que no pudimos obtener datos fiables sobre la evolución de la enfermedad antes de ser tratados en nuestras unidades. No en todos los pacientes, algunos de ellos con una historia psiquiátrica de muchos años de evolución, se realizó el seguimiento completo desde nuestras unidades asistenciales pero, cuando había datos fiables, bien porque se pudo consultar la historia anterior o porque existían informes por escrito o bien porque el propio paciente describía con detalle su propia evolución, los pacientes fueron incluidos en la muestra.

El protocolo de valoración incluía datos sobre la enfermedad afectiva como diagnóstico clínico, antecedentes familiares, número de fases previas al tratamiento con litio, número de fases durante el tratamiento con litio, existencia de ciclos rápidos, comorbilidad con otros trastornos, fechas de inicio de la enfermedad y del inicio del tratamiento con litio, grado de cumplimiento, efectos secundarios clínicamente relevantes, fechas de incorporación de otros estabilizadores del humor y de tratamientos neurolépticos o antidepresivos coadyuvantes.

Se consideró que el paciente sufría una recaída cuando se iniciaba de nuevo una sintomatología que cumplía criterios de episodio depresivo mayor o de fase maníaca.

Los pacientes con mal cumplimiento del tratamiento también fueron incluidos en el estudio, siempre que hubieran mantenido el contacto con el dispositivo asistencial.

Se utilizó como criterio de buena evolución la ausencia de recaídas después de la introducción del tratamiento con litio. Sin embargo, esta variable por sí sola pensamos que no era suficientemente descriptiva de la evolución, puesto que habría que tener en cuenta también aquellos casos en los que se produce una reducción significativa del número y la gravedad de las fases. Teniendo en cuenta que el tiempo de seguimiento era muy diferente en cada paciente (aunque el período mínimo de seguimiento era de dos años), se calculó el número de recaídas para cada paciente, por los años de seguimiento,

TABLA I Descripción de la muestra

Sexo		
Varones	55	(39,6%)
Mujeres	84	(60,4%)
Edad: Media (sd)	49,4	
Edad inicio enf. bipolar	28,8	
Cicladores rápidos		
Sí	8	(5,8%)
No	131	(94,2%)
Tiempo (años) hasta inicio tratamiento con litio	12,7	
Años en tratamiento con litio	8,1	(4,4%)
Asociación con otros estabilizadores o neurolépticos		
Litio en monoterapia	117	(84,2%)
Litio + al menos otro estabilizador	22	(15,8%)
Litio + neuroléptico	28	(20,1%)

utilizándose también como variable de evolución el número de fases por persona y año.

El estudio de la posible asociación entre la variable dependiente, tener o no tener crisis y las variables categóricas, se realizó mediante la prueba de chi cuadrado. En relación con las variables cuantitativas se utilizó el análisis de la diferencia de medias para muestras independientes (t-test).

Al estudiar como variable dependiente de evolución el número de fases por persona y año realizamos un análisis de correlación (coeficiente de Pearson) con las variables cuantitativas estudiadas y una t de Student para diferencia de medias cuando las variables independientes eran cualitativas.

El registro de los datos y los cálculos se realizaron con la ayuda del programa SPSS v. 8.0

RESULTADOS

La muestra inicial la componen 169 casos, de los cuales se descartaron 17 (10%): siete casos por falta de datos suficientes, tres por diagnóstico dudoso y siete por abandono del tratamiento o pérdidas en el seguimiento. Para el estudio de las variables predictoras se incluyeron únicamente los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar y se eliminaron los cuadros unipolares (11 casos) y esquizoafectivos (2). En total para el estudio de variables predictoras trabajamos con 139 casos.

Las características de la muestra están reflejados en la tabla I. El 60,4% son mujeres, la edad media es de 49,4 años, con una edad media de inicio del trastorno bipolar de 28,8 años. El tiempo transcurrido entre el inicio del trastorno bipolar y el comienzo del tratamiento con litio es de 12,7 años de media; cuando se recogieron los datos, el tiempo medio de tratamiento era de 8,1 años. De los 139 pacientes, 17 tenían fases mixtas (12%), 40 presentaban algún tipo de comorbilidad psiquiátrica (28,3%) y ocho eran cicladores rápidos (5,6%). En 22 pa-

TABLA II Asociación de variables cualitativas clínicas y ausencia de recaídas

	No recaen (n= 47)	Sí recaen (n= 92)	P
Sexo			
Varón	18	37	0,86
Mujer	29	55	
Ciclador rápido			
Sí	3	5	1
No	44	87	
Fases mixtas			
Sí	5	12	0,79
No	42	80	
Antecedentes familiares de TAB			
Sí	11	20	0,83
No	31	65	
Comorbilidad			
Sí	10	27	0,42
No	37	65	
Edad de inicio del TAB	29,2 (13,2)*	28,6 (12,5)	0,79
Años hasta litoterapia	10,7 (9,2)*	13,7 (12,6)	0,12
N.º episodios previos al Li	7,7 (9,8)*	8,4 (10,0)	0,72
N.º episodios-año previos al Li	1,2 (1,5)*	1,9 (4,7)	0,31
Meses abandono del litio	0	4,6 (14,0)	0,01
Asociación con neurolépticos			
Sí	3	25	0,003
No	44	67	
Monoterapia con litio			
Sí	46	61	0,001
No	1	21	
Tiempo en tratamiento con litio, en años	8,5 (4,1)*	7,2 (5,0)	0,12

* Media (SD).

cientes (15,8%) se asocia al menos otro eutimizante al litio y en 28 (20,1%) se asocian neurolépticos.

No tienen ninguna recaída tras la introducción del litio 47 pacientes (33,8%) (tabla II). La presencia o no de recaídas no se ha asociado, en el presente trabajo, con variables demográficas ni clínicas (sexo, edad actual, edad al inicio del trastorno bipolar, número de fases previas al tratamiento, antecedentes familiares de trastorno bipolar). La presencia de fases mixtas, ser ciclador rápido o la existencia de comorbilidad psiquiátrica tampoco se ha asociado con tener o no recaídas.

Las únicas variables que han mostrado una asociación con la presencia de recaídas son variables evolutivas, como los meses de abandono del tratamiento y la asociación de otros estabilizadores o de neurolépticos durante la litoterapia (tabla II).

Utilizando como criterio de evolución el número de fases por persona y año (tablas III y IV), la variable que mejor correlaciona con la evolución vuelve a ser el número de meses de abandono del tratamiento, seguida por el número de años hasta el inicio del tratamiento con li-

TABLA III Asociación de variables clínicas cualitativas con número de crisis persona año

	Media (SD)	p
Sexo		
Varón	0,37 (0,53)	0,45
Mujer	0,31 (0,44)	
Ciclador rápido		
Sí	0,71 (0,98)	0,3
No	0,31 (0,42)	
Fases mixtas		
Sí	0,52 (0,75)	0,29
No	0,31 (0,42)	
Antecedentes familiares de bipolaridad		
Sí	0,41 (0,57)	0,5
No	0,34 (0,47)	
Comorbilidad psiquiátrica asociada		
Sí	0,37 (0,52)	0,65
No	0,33 (0,47)	

tio. La evolución es peor cuanto más tiempo media entre el inicio de la enfermedad y el inicio del tratamiento. Otras variables como la edad o el número de fases previas, ser ciclador rápido, la presencia de fases mixtas o de comorbilidad en este análisis tampoco muestran asociación significativa con la variable dependiente.

DISCUSIÓN

Existen algunas limitaciones metodológicas que hay que tener en cuenta a la hora de analizar los resultados. El hecho de ser un estudio observacional supone que puede existir un sesgo de selección en la indicación del tratamiento con litio que haga que en la muestra estén infrarrepresentados los casos con peor respuesta al litio. De hecho, hay un escaso porcentaje de cicladores rápidos y de fases mixtas, aunque por otro lado, son muy po-

cos (n= 8) los pacientes que han seguido tratamiento con otros estabilizadores que no incluyen al litio.

Otra limitación que conviene señalar es el hecho de que una parte de los datos se ha recogido de forma retrospectiva, lo que puede condicionar algo la fiabilidad de los mismos.

En la muestra no se han podido identificar buenos predictores de respuesta al litio a partir de las variables clínicas recogidas. Únicamente podemos observar que, cuanto más tiempo ha transcurrido desde que empezó la enfermedad hasta el inicio del tratamiento con litio, peor ha sido la respuesta.

En un estudio reciente de Franchini (32) con una muestra similar a la nuestra, extraída también de una clínica del litio, el tratamiento precoz con litio resultó ser también el mejor predictor de buena respuesta en el seguimiento.

Otras variables que parecen predecir evolución han sido la asociación de neurolépticos al tratamiento pero, sobre todo, los meses de abandono del tratamiento con litio. La mala evolución tras el abandono del tratamiento es algo bien establecido en diversos estudios de seguimiento de pacientes en clínicas de litio (16) e incluso es una de las críticas metodológicas (10) más importantes que se les hace a los primeros trabajos (1, 2, 4) que suspendieron el litio en los pacientes del grupo control para el seguimiento y a ello se le podría achacar la diferencia en la evolución a favor de los que mantuvieron el tratamiento con litio.

El hecho de que los pacientes en los que se asocian neurolépticos presenten peor evolución es algo que, tal como explica Goldberg (25), puede ser debido a que los neurolépticos, lógicamente, se añaden si la evolución con litio en monoterapia no es favorable.

De cualquier manera, estas dos variables no son conocidas al inicio del tratamiento, es decir, no sabemos al principio qué pacientes van a abandonar o a cuáles les añadiremos neurolépticos, con lo cual dichas variables no pueden considerarse predictivas.

Ser ciclador rápido o tener manías mixtas en nuestros análisis no muestran ninguna tendencia a la asociación con mala respuesta, lo que parece que no se puede achacar sólo al pequeño número de pacientes incluidos con estas características (solamente ocho cicladores rápidos y 17 con fases mixtas). Habría que tener también en cuenta que la mayoría de los estudios (33-35) sobre variables predictoras de respuesta al litio parten de muestras de pacientes ingresados a los que se les sigue durante, en general, no más de cuatro años, de forma que sus resultados son difícilmente comparables.

En los trabajos con muestras ambulatorias (6, 16) la variable que con más frecuencia predice mala respuesta al litio es el número elevado de fases previas. En nuestro caso, aunque la tendencia va en dicho sentido, no llega a ser estadísticamente significativa la diferencia.

Consideramos que nuestra muestra es representativa de los pacientes que en tres distritos sanitarios de Madrid están tomando litio por un trastorno afectivo bipolar, ya que casi todos ellos, hayan tenido o no ingresos

TABLA IV Correlación entre variables de evolución previas al litio y número de crisis persona año

	Coefficiente correlación*	p
N.º episodios previos	0,06	0,5
N.º episodios previos hospitalizados	0,002	0,98
Edad al inicio de la enfermedad	-0,03	0,69
Edad al inicio de litioterapia	0,08	0,32
Años hasta inicio de la litioterapia	0,16	0,06
N.º meses de abandono Li	0,37	0,001

* Pearson.

previos, son derivados a estas clínicas de litio en sus correspondientes distritos. En este sentido, los datos probablemente posean un alto grado de validez interna. Por otra parte, el periodo de seguimiento de los pacientes es prolongado, superior al de la mayoría de los trabajos de seguimiento.

En conclusión, dado que ninguna variable clínica conocida, salvo el tiempo de demora desde el inicio de la enfermedad hasta la instauración del litio, permite delimitar el perfil del paciente que responde favorablemente, y teniendo en cuenta que los datos disponibles en la literatura científica apoyan su efectividad, consideramos necesaria la instauración precoz del tratamiento con litio en los pacientes bipolares, independientemente de sus características clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thompsen K, Amidsen A. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970;2:326-30.
- Coppen A, Noguera R, Bailey J, Burns BH, Swani MS, Hare EH, et al. Prophylactic lithium in affective disorders: controlled trial. *Lancet* 1971;2:326-30.
- Prien RF, Klett J, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes: a comparison in recurrent affective illness: report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1973;29:420-5.
- Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, Fieve RR. The use of lithium in affective disorders. III: a double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *Am J Psychiatry* 1973;130:1006-10.
- Prien RF, Potter WZ. NIMH workshop report on treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:409-27.
- O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991;159:123-9.
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TL. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:238-45.
- Peselow ED, Fieve RR, Difiglia C, Sanfilippo P. Lithium Prophylaxis of Bipolar Illness The Value of Combination Treatment. *Br J Psychiatry* 1994;164:208-14.
- Harrow M, Goldberg JE, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:665-71.
- Moncrieff J. A Re-examination of the Placebo-Controlled Trials of Lithium Prophylaxis in Manic-Depressive Disorder. *Br J Psychiatry* 1995;167:569-74.
- Moncrieff J. Lithium: evidence reconsidered. *Br J Psychiatry* 1997;171:113-9.
- Goodwin G. Lithium revisited. A Reply. *Br J Psychiatry* 1995;167:573-4.
- Berghöfer A, Kossmann B, Müller-Oerlinghausen B. Course of illness and pattern of recurrences in patients with affective disorders during long-term lithium prophylaxis: a retrospective analysis over 15 years. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:349-54.
- Schou M. Forty years of Lithium Treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:9-13.
- Grof P. Has the effectiveness of Lithium changed? Impact of the variety of Lithium's effects. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:183-8.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-Term outcome of Lithium Prophylaxis in Bipolar disorder: A 5-Year Prospective Study of 402 Patients at a Lithium Clinic. *Am J Psychiatry* 1998;155:30-5.
- Vieta E, Colom F, Martínez-Aran A. Trastorno bipolar. En: Roca M, Cervera S, Baca E, Leal C, Vallejo J, Cuenca E, eds. *Trastornos del Humor*. Sociedad Española de Psiquiatría; 1999. p. 493-540.
- Watson S, Young AH. The place of lithium salts in psychiatric practice 50 years on. *Curr Opin Psychiatry* 2001;14:57-63.
- Ezquiaga E, García López A, Nieves P, Rodríguez Salvanes F. Efectividad del litio en la profilaxis de las recaídas en pacientes con trastornos afectivos. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:156-60.
- Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229-33.
- Calabrese JR, Woyshville MJ. Lithium Therapy: Limitations and Alternatives in the Treatment of Bipolar Disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:103-12.
- Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Sources of lithium resistance in mixed mania. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:613-20.
- Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. *J Affect Disord* 1988;15:9-15.
- Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Supl 3):25-30.
- Goldberg JE, Harrow M, León AC. Bipolar and Attention Deficit Disorders. Lithium Treatment of Bipolar Affective Disorders under Naturalistic Follow-up Conditions. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:47-54.
- Faedda GL, Baldessarini RJ, Tohen M, Stakowski SM, Waternaux C. Episode Sequence in Bipolar Disorder and Response to Lithium Treatment. *Am J Psychiatry* 1991;148:1237-9.
- Grof E, Haag M, Grof P. Lithium response and the sequence of episode polarities: preliminary report on a Hamilton sample. *Progress in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1987;2:199-203.
- Grof P, Alda M, Grof E, Fox D, Cameron P. The Challenge of Predicting Response to Stabilising Lithium Treatment. The importance of patient selection. *Br J Psychiatry* 1993(Supl 21):16-9.
- Miller F, Tanenbaum JH, Griffin A, Ritvo E. Prediction of treatment response in bipolar, manic disorder. *J Affect Disord* 1991;21:75-7.
- Stefos G, Bauwens F, Staner L, Pardoën D, Mendlewicz J. Psychosocial predictors of major affective re-

- currences in bipolar disorder: a 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:420-6.
31. Micklowitz D, Goldstein M, Nuechterlein K, Snyder KS, Mintz J. Family Factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:225-31.
32. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:227-30.
33. Tohen M, Waternaux C, Tsuang M. Outcome in mania. A 4-Year Prospective Follow-up of 75 patients Utilizing Survival Analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1106-11.
34. Gitlin M, Swendsen J, Heller T, Hammen C. Relapse and Impairment in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.
35. Kusalic M, Engelmann E. Predictors of Lithium responsiveness in Bipolar Patients. A Two-Year Prospective Study. *Neuropsychobiology* 1998;37:146-1.

Correspondencia:
Aurelio García-López
Servicios de Salud Mental Distrito de San Blas
Avda. de Ajalvir a Vicálvaro, 64
28022 Madrid