

Sergio Apfelbaum^{1*}
 Pilar Regalado^{2*}
 Laura Herman¹
 Julia Teitelbaum²
 Pablo Gagliesi²

La comorbilidad del trastorno bipolar con trastornos de la personalidad tipo B como indicador de severidad clínica y desregulación afectiva

¹Casa de Familia
 Córdoba, Argentina
²Fundación Foro para la Salud Mental
 Buenos Aires, Argentina

* Ambos autores han tenido el mismo nivel de participación

Introducción: Varias líneas de evidencia han establecido una relación entre el Trastorno Bipolar y los Trastornos de la Personalidad del grupo B. El estudio compara los síntomas del espectro del ánimo, temperamentales, de personalidad y características clínicas entre pacientes ambulatorios (n=63) diagnosticados con Depresión Mayor (DM), Trastorno Bipolar (TB), Trastornos de la Personalidad del grupo B (TP-B) o comorbilidad de TB+TP-B.

Metodología: El diagnóstico se realizó con entrevistas estructuradas (MINI y SCID II), las evaluaciones con instrumentos de evaluación y diagnóstico (MOODS-SR, BI, TEMPS-A y IPDE). Se analizaron diferencias entre grupos con análisis de varianza y análisis *post hoc*.

Resultados: Los pacientes con comorbilidad TB+TP-B presentaron una aparición más temprana y mayor severidad en síntomas, intentos de suicidio, internaciones y autolesiones. Mostraron más características de temperamento ciclotímico e irritable y más rasgos de la personalidad del grupo A y B que los pacientes con TB únicamente. Los pacientes TP-B obtuvieron puntajes intermedios en síntomas maníacos: mayor que pacientes con depresión y menor que pacientes con trastorno bipolar. Sin embargo, el Índice de Bipolaridad claramente distinguió a pacientes con TB solamente o comorbilidad (TB+TP-B) de los otros grupos de diagnóstico (TP-B y DM).

Conclusiones: La comorbilidad TB+TP-B presenta un tipo de desregulación emocional más severa que los demás grupos, incluyendo al TB y el TP-B por sí solos. Evaluar el temperamento afectivo, rasgos de personalidad, desregulación emocional en la manía y depresión, gravedad de autolesiones, internaciones y edad de inicio, facilitaría el diagnóstico diferencial y la eficacia de tratamientos para TB, TP-B y comorbilidad.

Palabras clave: Bipolaridad, Trastornos afectivos, Trastornos de la personalidad del grupo B, Trastorno límite de la personalidad, Comorbilidad en bipolaridad

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(5):269-78

Comorbidity between bipolar disorder and cluster B personality disorders as indicator of affective dysregulation and clinical severity

Introduction: Several lines of evidence have well established a relationship between Bipolar Disorder and Cluster B Personality Disorders. The study compares mood spectrum and temperamental symptoms, personality traits and clinical characteristics among outpatients (n = 63) diagnosed with major depression (MD), bipolar disorder (BD), cluster B personality disorders (PD-B) and comorbidity of BD + PD-B.

Method: The diagnosis was determined with structured interviews (MINI and SCID II) and symptom assessments with evaluation and diagnostic instruments (MOODS-SR, BI, TEMPS-A and IPDE). Differences between groups were explored with *post hoc* analysis and analysis of variance.

Results: Patients with BD+PD-B comorbidity presented an earlier onset and more severity in suicide attempts, hospitalizations and self-harm behaviors. They showed more characteristics of cyclothymic and irritable temperament and more cluster A and B personality traits, than patients with BD only. PD-B patients obtained intermediate scores in manic like symptoms: higher than patients with depression and lower than patients with bipolar disorder. However, the Bipolarity Index clearly distinguished patients with BD or with comorbidity (BD+PD-B) from the other diagnostic groups (PD-B and MD).

Conclusions: BD+PD-B comorbidity presents a more severe type of emotional dysregulation compared to the other diagnostic groups, including BD and PD-B alone. Assessing temperament, personality traits, emotional dysregulation in mania and depression, self-harm and

Correspondencia:
 Pilar Regalado González de Cossío
 Juramento 5140, 3F
 1431 Villa Urquiza
 Capital Federal.
 Buenos Aires, Argentina.
 Correo electrónico: regalado@gmail.com

hospitalizations severity and age onset could facilitate differential diagnosis and enhance effectiveness of treatments for BD, PD-B and their comorbidity.

Keywords: Bipolarity, Affective disorders, Cluster B personality disorders, Borderline personality, Comorbidity in bipolarity

INTRODUCCIÓN

La relación entre el trastorno bipolar (TB) y los trastornos de la personalidad del grupo B (TP-B) ha sido particularmente discutida, principalmente por el solapamiento sintomático entre el TB y el trastorno límite de la personalidad (TLP)^{1,2}. En la actualidad, la clasificación de los trastornos de la personalidad aún no ha demostrado ser satisfactoria tanto para investigadores como para profesionales clínicos. Incluso, algunos autores cuestionan la utilidad de la existencia del eje II al considerar que los ejes I y II serían característicos de estado y rasgo, respectivamente, de un mismo fenómeno psicopatológico³. Esta disquisición tiene tanto peso que continúa siendo un factor decisivo para la próxima clasificación diagnóstica del DSM-5⁴.

Los trastornos de la personalidad han sido clasificados de manera controvertida desde su introducción con el Eje II al DSM⁵. En la actualidad, el TLP es el trastorno más estudiado del eje II en general y de los TP del grupo B en particular. Durante las últimas décadas ha existido polémica sobre la inclusión del TLP como una variante de los trastornos del ánimo^{2,6}. Por lo tanto, han surgido dos propuestas principales de clasificación. Una sostiene que el TLP es una variante de los trastornos del espectro bipolar, la otra argumenta que el TLP debe permanecer como entidad separada de esa clasificación. Ambas líneas de investigación han sido avaladas por científicos y exploradas en numerosas investigaciones, ya sea argumentando sobre la inclusión del TLP al espectro bipolar⁷⁻⁹ o por la exclusión y clara diferenciación de ambos trastornos¹⁰⁻¹². Sin embargo, la evidencia encontrada desde ambas posturas no es concluyente en lo que respecta a la identidad exclusiva de cada trastorno¹³.

La investigación sobre el solapamiento y diferenciación del TLP y los trastornos del ánimo ha derivado en diferentes hallazgos. Se ha reportado en pacientes supuestamente "sobre-diagnosticados" con TB (según criterios del DSM-IV¹⁴), que el diagnóstico TLP ha sido significativamente más probable al hacer la comparación con una población en la que no hubo sobre-diagnóstico del trastorno afectivo¹⁵. Por otro lado, el sub-diagnóstico y el retraso en la detección de los trastornos bipolares han sido reportados en diversos contextos¹⁶⁻¹⁹ y algunos autores han postulado que el diagnóstico de trastornos de personalidad contribuye, en muchos casos, al retraso en el reconocimiento o al error diagnóstico en los pacientes con TB^{20,21}. Recientemente, Zimmerman et al.²² informaron que la evaluación con el instrumento mayormente utilizado para detectar trastornos bipolares, el *Mood Disorder Questionnaire*

(MDQ)²³, indica la presencia de TLP tanto como de un TB; es decir, la evaluación da positivo para ambos. El problema que supone diferenciar el TLP de los trastornos del ánimo aparentemente se ha traspasado a los instrumentos de detección.

La gran importancia de la controversia antes mencionada está en el impacto que tiene en la práctica clínica, en el tratamiento y en la investigación²⁴. A pesar del aparente estancamiento del debate diferencial, en los últimos años ciertos estudios arrojan luz para resolver el dilema. Se ha empezado a analizar la comorbilidad del TB y TLP como subgrupo, independiente de los dos trastornos que alberga²⁵. El estudio de la comorbilidad presenta una alternativa concreta para crear puentes entre las dos principales posturas. La comorbilidad comienza a explorarse como un síndrome en sí, partiendo de la idea de que podrían compartir una misma etiología. Incluso, se habla acerca de elementos diferenciales encontrados entre las personas con TB+TLP y las que tienen únicamente TB o TLP. Este abordaje ha hecho posible comprender el solapamiento de síntomas del TB y TLP como producto de la interacción tanto de factores biológicos como del entorno^{2,4}.

Si bien la clasificación multiaxial del DSM-IV permite el diagnóstico de los trastornos de la personalidad y de trastornos del ánimo conjuntamente, la validez interna y externa de los trastornos de la personalidad ha sido cuestionada como independiente de los trastornos del eje I²⁶. Más allá de su clasificación diagnóstica actual es necesario evaluar elementos diferenciales y semejantes de ambos trastornos. Este abordaje ayudaría a esclarecer dudas sobre la futura taxonomía y a facilitar los tratamientos farmacológicos y psicosociales, ya que estos están dirigidos a conductas y dimensiones específicas más que a diagnósticos generales²⁵.

El objetivo del presente estudio fue analizar a pacientes con trastornos afectivos (TB y depresión mayor - DM), trastornos de personalidad del grupo B (TP-B) y la comorbilidad (TB+TP-B) con instrumentos que evalúan elementos cognitivos, afectivos y conductuales del ánimo y así lograr detectar características distintivas entre los grupos diagnósticos. Para ello, se evaluaron características del temperamento afectivo, rasgos de la personalidad, síntomas del espectro bipolar y del espectro del estado del ánimo de los pacientes; además de características clínicas y demográficas. El propósito ulterior fue identificar marcadores diferenciales en la comorbilidad TB+TP-B para aportar al avance del diagnóstico diferencial y al esclarecimiento del debate sobre el solapamiento de los trastornos afectivos y de la personalidad del grupo B.

METODOLOGÍA

Muestra

Un total de 63 pacientes ambulatorios diagnosticados con depresión mayor (DM; n=19), trastorno bipolar (TB;

n=12) trastorno de personalidad del grupo B (TP-B; n=15) y comorbilidad de TB+TP-B (n=17) fueron evaluados luego de dar su consentimiento informado por escrito para el presente estudio. La muestra se reclutó entre profesionales de salud mental que estuvieran tratando a pacientes con algún trastorno afectivo y/o trastorno de la personalidad del grupo B. Los profesionales (médicos psiquiatras y psicólogos clínicos) eran pertenecientes a dos centros privados de salud mental para tratamiento ambulatorio*. Los criterios de inclusión para los participantes fueron: a) tener entre 18 a 65 años de edad, poder comprender los objetivos y procedimientos del estudio y dar su consentimiento informado por escrito; b) cumplir criterios diagnósticos para episodios depresivos, hipomaniacos, maníacos o mixtos actuales o pasados según DSM-IV-TR, incluyendo TB-NOS y pacientes que cumplan criterios diagnósticos para TP-B; c) de existir abuso o dependencia de alcohol/sustancias, el paciente debía encontrarse en remisión total temprana y en abstinencia por un lapso mínimo de un mes antes del ingreso al estudio. Quedaron excluidos los pacientes: a) con un trastorno psicótico en el eje I; b) con un trastorno mental de causa orgánica (trastorno mental debido a causas médicas, tales como epilepsia, demencia, accidente cerebrovascular y enfermedades autoinmunes); c) con alteraciones cognitivas de una intensidad que haya impedido la evaluación clínica o la obtención del consentimiento con adecuada comprensión de los procedimientos y objetivos del estudio.

Procedimiento

El proceso de evaluación se llevó a cabo en dos instancias. Primero, el profesional clínico entregó al investigador una ficha con información sobre el paciente, incluyendo diagnóstico clínico del eje I y II según DSM-IV, los criterios del espectro bipolar de Ghaemi-Goodwin²⁷ y el Índice de Bipolaridad de Sachs G²⁸. Al mismo tiempo, entregó al paciente una batería de escalas auto-administradas para ser completado y entregado al investigador. Posteriormente, el investigador, ciego a los resultados de los instrumentos auto-aplicados, realizó una entrevista neuropsiquiátrica estructurada con el paciente para cribar diagnósticos del eje I y II (MINI y SCID II, respectivamente) y características clínicas y demográficas. Se verificó que al momento de la evaluación diagnóstica la severidad del trastorno no excediera una puntuación de 3 en el CGI-BD^{29,30}, en los ítems de depresión y de hipomanía/manía.

Una vez obtenidos los datos se dividió la muestra total (n=63) en cuatro grupos de análisis: DM (n=19), TB (n=12), TP-B (n=15) y comorbilidad de TB+TP-B (n=17).

Instrumentos

Los participantes fueron evaluados con instrumentos hetero y auto-aplicados, desarrollados y validados en los últimos años, para analizar los síntomas afectivos y rasgos de la personalidad en cada grupo diagnóstico. Los instrumentos utilizados figuran a continuación.

Auto-aplicados

*Evaluación internacional de los trastornos de la personalidad, cuestionario auto-aplicado (IPDE)*³¹. Su propósito es identificar rasgos y conductas relevantes para la evaluación de los criterios diagnósticos de trastornos de la personalidad. La versión en castellano ha demostrado elevada sensibilidad y moderada especificidad.

*Cuestionario de espectro del ánimo auto-aplicado (MOODS- SR)*³². Evalúa síntomas del ánimo a lo largo de la vida, rasgos y estilos de vida que caracterizan a los episodios afectivos sindrómicos o sub-sindrómicos y características temperamentales relacionadas a la desregulación del ánimo. Los 161 ítems que lo componen comprenden tres dominios generales: depresión, manía y ritmicidad. Los dominios de depresión y manía se dividen a su vez en tres subdominios: ánimo, cognición y energía. Permite diferenciar entre pacientes con trastorno del ánimo y pacientes control y entre pacientes con depresión bipolar y con depresión unipolar, por medio de la puntuación obtenida en la escala global y en los subdominios. Además, ha sido utilizada para caracterizar el espectro de la fenomenología anímica a lo largo de la vida³³⁻³⁵.

*Cuestionario de Evaluación del Temperamento de Memphis, París, Pisa y San Diego – (TEMPS-A)*³⁶. Analiza los rasgos temperamentales afectivos presentes durante la vida. Consta de 110 ítems agrupados en 5 escalas dimensionales de temperamentos: depresivo, ciclotímico, hipertímico, irritable y ansioso. Ha sido traducido, adaptado y validado en una muestra de pacientes y controles obtenida de la población argentina³⁷.

*Cuestionario para los trastornos del eje II del DSM-IV – auto-administrado (SCID II)*³⁸. Es un cuestionario de 119 ítems (preguntas cerradas) divididos en grupos para evaluar cada trastorno de la personalidad según criterios del DSM-IV. Las puntuaciones altas en cada grupo indican alta probabilidad de que se cumpla criterio para un TP, lo cual es evaluado a través de una entrevista semi-estructurada posteriormente.

*Escala de trastornos del espectro bipolar (BSDS)*³⁹ y *Cuestionario de Trastornos del Ánimo (MDQ)*^{40,41}. Se trata de dos instrumentos de detección de trastorno bipolar y espectro bipolar, respectivamente. El rendimiento de ambos instrumentos en éste grupo de pacientes se explica en otro trabajo en desarrollo (2°).

* Fundación Foro para la Salud Mental, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Centro Casa de Familia, Córdoba, Argentina.

Hetero-aplicados

*Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica (MINI)*⁴². La MINI es una entrevista estructurada validada frente a la SCID y la CIDI como instrumento de diagnóstico. Explora los criterios de los trastornos mentales del eje I y permite el diagnóstico único o de trastornos comórbidos dentro del mismo eje.

*Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del eje II del DSM-IV (SCID-II)*⁴³. Es una entrevista diagnóstica que ha mostrado consistencia interna como instrumento completo y en las subescalas que la componen. Su versión en castellano ha sido validada. En la entrevista se constata si los ítems positivos del cuestionario auto-administrado se manifiestan con la severidad necesaria para cumplir con criterio diagnóstico.

*Índice de Bipolaridad de Gary Sachs (BI)*²⁸. Es un instrumento complementario para el diagnóstico en pacientes con trastornos del estado del ánimo. Evalúa características que combinan evolución, edad de comienzo, herencia, respuesta al tratamiento y características de los episodios afectivos. El rango de puntuación es de 0 a 100. En nuestra muestra clínica establecimos un punto de corte *ad hoc* de "50", mediante una curva de ROC y el cálculo del área bajo la curva (controlando la sensibilidad y especificidad)*.

*Criterio del Espectro Bipolar de Ghaemi-Goodwin*²⁷. El instrumento está compuesto por 3 áreas de criterios operativos que representan características de las depresiones recurrentes relacionadas con mayor probabilidad con una evolución de tipo bipolar. Los criterios de espectro no buscan un diagnóstico de TB, DSM-IV, sino que arrojan una probabilidad de evolución y respuesta al tratamiento de tipo bipolar. Los criterios del espectro bipolar evalúan características sintomáticas, evolutivas, hereditarias y respuesta a los antidepresivos, en pacientes con depresiones recurrentes que no han tenido episodios hipomaniacos/maniacos espontáneos. El instrumento ha sido validado demostrando buenas propiedades de confiabilidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis fue realizado con pruebas no paramétricas para controlar la normalidad en la distribución de la muestra. Se obtuvieron resultados con análisis de varianza con el programa estadístico SPSS, versión 16. Con la prueba de *Kruskal Wallis* fue posible detectar diferencias entre grupos diagnósticos en las puntuaciones del MOODS-AF, TEMPS-A, IPDE, BI, síntomas clínicos y características demográficas. Se aplicaron análisis *post hoc* con la prueba de *U Mann Whit-*

ney para identificar específicamente entre cuáles grupos recayeron las diferencias. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

El análisis de varianza efectuado se describe en tres apartados que informan sobre las diferencias encontradas entre los cuatro grupos diagnósticos. Primero, se presentan las diferencias en el espectro del ánimo (MOODS-AF) y de bipolaridad (BI), posteriormente las detectadas en el temperamento afectivo (TEMPS-A) y, finalmente, las variaciones en síntomas clínicos y rasgos de la personalidad (IPDE). Cabe mencionar que no se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a sexo ($\chi^2 = 1,488$, $p = 0,69$) ni nivel de educación ($\chi^2 = 1,418$; $p = 0,70$). La edad mostró ser significativamente menor en los pacientes con TP-B ($z = -2,552$; $p = 0,010$) y comorbilidad TB+TP-B ($z = -1,936$; $p = 0,041$) en comparación a los diagnosticados con DM.

Síntomas del espectro del ánimo y rasgos de bipolaridad

Se encontró que las personas diagnosticadas con trastorno bipolar (TB) tuvieron puntajes más altos en el dominio de *Manía* (MOODS-AF) que las personas con depresión mayor (DM) ($z = -2,617$; $p = 0,008$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en este aspecto entre personas con TB y personas con TP-B ($z = -0,650$; $p = 0,54$). Los pacientes con TP-B tuvieron puntuaciones intermedias entre las del grupo de DM y el grupo de TB (media: BD = 37,5; TP-B = 32,9; DM = 22,8).

Encontramos que el grupo de comorbilidad (TB+TP-B) fue el que más se diferenció, mostrando no sólo puntajes más elevados en los síntomas maniacos ($z = -2,445$; $p = 0,014$), sino también mayor puntuación total en la escala de espectro del ánimo (MOODS-AF) ($z = -2,510$; $p = 0,011$) y una tendencia, sin llegar a niveles de significación estadística, a puntajes más altos en los dominios de *Depresión* y *Ritmicidad* que las personas con diagnóstico de DM. Los detalles estadísticos figuran en la Tabla 1, el significado de lo encontrado se explica en el Figura 1.

Por otro lado, detectamos que el índice de bipolaridad (BI) distinguió claramente entre el grupo TB y los grupos de TP-B y DM, utilizando un punto de corte de 50. El BI identificó con una especificidad de 0,88 y sensibilidad de 0,90 a los pacientes con diagnóstico de TB en nuestra muestra.

Temperamento afectivo

Los pacientes con comorbilidad presentaron puntajes más altos en temperamento ciclotímico del TEMPS-A

* El análisis será presentado en otro estudio sobre instrumentos de detección de TB: Apfelbaum S, Regalado P, Herman L, Gagliosi, P (en preparación).

Tabla 1

Diferencias entre grupos diagnósticos en función de síntomas del espectro del ánimo y rasgos de bipolaridad

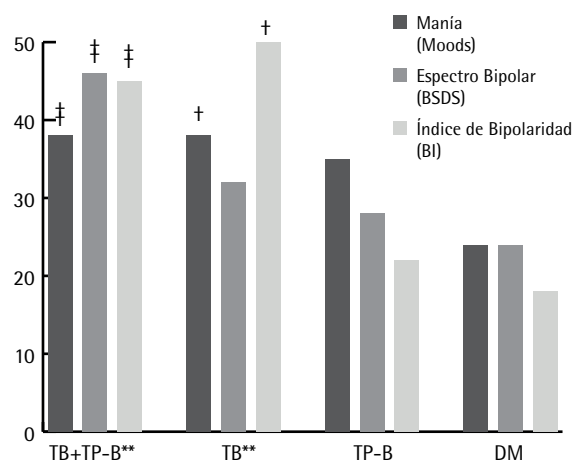
MOODS	(Análisis con prueba de Kruskal Wallis) χ^2	Grupos Diagnósticos (Rango de media)			
		TB	DM	TP - B	TB + TP-B
Depresión	1,144	31,83	28,74	32,63	35,21
Ánimo	0,560	29,58	31,82	34,73	31,50
Energía	0,342	32,21	30,10	33,53	32,65
Cognición	2,919	33,79	27,05	30,97	97,18
Manía	7,483*	37,42 [†]	22,82	32,90	37,65 [†]
Ánimo	6,621	35,04	23,16	34,47	37,56
Energía	5,968	39,67	24,71	30,80	35,79
Cognición	4,668	37,67	25,00	32,03	35,79
Ritmicidad	3,817	28,17	37,39	31,37	41,68
Total	6,922	35,25	23,26	33,03	38,56 [†]

χ^2 Chi-cuadrado, TB: trastorno bipolar, DM: depresión mayor, TP-B: trastorno de la personalidad del grupo B, TB+TP-B: Comorbilidad entre trastorno bipolar y de la personalidad del grupo B.

* La diferencia es significativa al nivel $p < 0,05$ / ** La diferencia es significativa al nivel $p < 0,01$.

[†] Comparación entre grupos con la prueba U de Mann-Whitney: TB > DM, con significación estadística; $p < 0,01$.

[†] Comparación entre grupos con la prueba U de Mann-Whitney: TB+TP-B > DM, con significación estadística; $p < 0,05$.



† La comorbilidad (TB+TP-B) mostró significativamente más síntomas maniacos y criterios del espectro del ánimo que el grupo DM.

† El trastorno bipolar (TB) obtuvo mucho más síntomas maniacos que pacientes con depresión (DM) ($z = -2,617$; $p = 0,008$), pero no se diferenció significativamente de pacientes con trastornos de la personalidad del grupo B (TP-B).

El índice de bipolaridad (BI) distinguió el TB de los grupos de TP-B y DM, sin detectar grandes diferencias con el grupo de comorbilidad.

Figura 1

Diferencias significativas en aspectos bipolares entre grupos diagnósticos

que personas con TP-B ($z = -2,444$; $p = 0,015$), con TB ($z = -2,572$; $p = 0,001$) o DM ($z = -2,344$; $p = 0,019$). Además, los diagnosticados con comorbilidad ($z = -3,478$; $p = 0,001$) y aquellos con TP-B ($z = -2,900$; $p = 0,003$) tenían más rasgos de temperamento irritable, en comparación con aquellos diagnosticados sólo con TB. Esto indica que el temperamento irritable puede ser un factor más propio de los TP-B que del TB en esta muestra. Los detalles estadísticos se presentan en la Tabla 2 y se explican en el Figura 2.

Síntomas clínicos y rasgos de personalidad

El grupo diagnóstico de comorbilidad de TB+TP-B fue el que reveló mayores diferencias en síntomas clínicos y rasgos de la personalidad. Los sujetos con comorbilidad mostraron mayor número de internaciones ($z = -2,755$; $p = 0,016$) y autolesiones (una tendencia, $z = -2,177$; $p = 0,623$) en comparación con los pacientes diagnosticados exclusivamente con TP-B. También presentaron más intentos de suicidio (una tendencia, $z = -2,348$; $p = 0,07$), internaciones ($z = -2,564$; $p = 0,027$) y autolesiones ($z = 3,012$; $p = 0,009$) que personas con DM. La edad de inicio de los síntomas clínicos fue significativamente más temprana en la comorbilidad que en el TB solo ($z = -2,271$; $p = 0,021$) y el DM ($z = -2,756$; $p = 0,005$). Finalmente, el grupo de comorbilidad, comparado con el grupo de TB, manifestó más rasgos de personalidad de tipo esquizoide, esquizotípico, antisocial, narcisista y límite (todos con valores de $p \leq 0,05$).

Tabla 2 Diferencias en el temperamento afectivo entre grupos diagnósticos

TEMPS	Kruskal Wallis χ^2	Grupos Diagnósticos Rango de media			
		TB	DM	TP-B	TB +TP-B
Total	7,092	26,38	27,39	31,37	41,68 [†]
Distímico	2,322	25,50	33,95	35,53	31,29
Ciclotímico	11,997**	27,38	25,95	28,60	45,03 [†]
Hipertímico	1,691	34,08	28,32	30,80	35,71
Irritable	16,342**	18,50	25,95	38,20 [†]	42,82 [†]
Ansioso	0,731	39,17	32,32	30,08	34,71

χ^2 : Chi-cuadrado, TB: trastorno bipolar, DM: depresión mayor, TP-B: trastorno de la personalidad del grupo B, TB+TP-B: Comorbilidad entre trastornos bipolar y de la personalidad del grupo B.

* La diferencia es significativa al nivel $p < 0,05$ / ** La diferencia es significativa al nivel $p < 0,01$.

[†] Comparación entre grupos con la prueba U de Mann-Whitney:

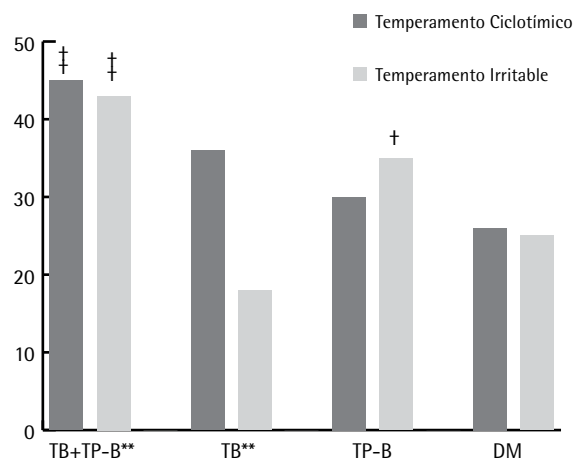
Temperamento Irritable; diferencia significativa entre el TP-B y TB: $p < 0,05$

[†] Comparación entre grupos con la prueba U de Mann-Whitney:

Puntaje total del TEMPS, diferencia significativa del TB+TP-B con todos los grupos restantes: $p < 0,05$.

Temperamento Ciclotímico; diferencia significativa del TB+TP-B con todos los grupos restantes: $p < 0,05$.

Temperamento Irritable; diferencias significativas del TB+TP-B con TB: $p < 0,01$ y con DM: $p < 0,01$.



El temperamento ciclotímico (del TEMPS) es mayor en los pacientes con comorbilidad que en los demás grupos diagnósticos (TP-B, TB y DM), indicando que este temperamento es más marcado cuando el TB y TP-B se presentan juntos ($z = -2,444$; $p = 0,015$). Por otro lado, el temperamento irritable mostró ser más elevado en pacientes con comorbilidad y con TP-B solo, en comparación a los que tienen TB y DM ($z = -2,900$; $p = 0,003$). Esto sugiere que temperamento irritable puede ser más propio de los TP-B que del TB.

Figura 2

Diferencias significativas en aspectos bipolares entre grupos diagnósticos

CONCLUSIONES

Los pacientes con trastorno bipolar y de la personalidad del grupo B comórbido (TB+TP-B), presentaron una edad de

inicio más temprana y mayor severidad en cuanto a síntomas afectivos, intentos de suicidio, internaciones y conductas autolesivas. Mostraron significativamente más características de temperamento ciclotímico e irritable y rasgos de la personalidad del grupo A y B que los pacientes diagnosticados con TB únicamente. El grupo de comorbilidad representa un tipo de disregulación emocional más severa que los demás grupos de la presente muestra, incluyendo al TB y el TP-B por sí solos. Los pacientes con TP-B obtuvieron puntajes intermedios en síntomas maníacos, es decir, mayor que pacientes con DM y menor que pacientes con TB. A pesar de esto, el Índice de Bipolaridad claramente distinguió a pacientes con TB o con comorbilidad de los otros grupos de diagnóstico (TP-B y DM). Finalmente, el temperamento ciclotímico tuvo puntajes más altos en los pacientes con comorbilidad que en los demás grupos diagnósticos, señalando que es más marcado cuando el TB y TP-B se presentan juntos. El temperamento irritable mostró puntajes más elevados en pacientes con comorbilidad y en pacientes con TP-B solo, en comparación a los que tienen TB o DM, lo cual sugiere que el temperamento irritable es más propio de los TP-B que del TB.

DISCUSIÓN

Las principales limitaciones de este estudio fueron el pequeño tamaño de la muestra y la utilización de instrumentos auto-aplicados para la evaluación de los síntomas del ánimo y del temperamento afectivo. No obstante, ninguna parece invalidar los hallazgos. Respecto al último punto cabe mencionar que tanto el TEMPS-A⁴⁴ como el MOODS-AF³⁵ han sido validados en su forma auto-aplicada mostrando confiabilidad.

Respecto al pequeño tamaño de la muestra, además de haberse controlado aplicando pruebas no paramétricas, los resultados obtenidos coinciden con los de otros estudios en lo que respecta a la gravedad y topografía de los síntomas y características clínicas de la comorbilidad TB+TP-B^{45,46}. La falta de significación estadística en la puntuación de los síntomas maníacos entre el TB y los TP-B (en el dominio *Manía* del MOODS-AF) podría representar un error estadístico de tipo II. A pesar de ello, el hallazgo de un valor intermedio en la puntuación de manía del TP-B entre los puntajes del TB y el de DM, señala una presencia más destacada de los síntomas de la serie hipomanía/manía en ese grupo (TP-B), que los hallados en los pacientes con trastorno depresivo. Lo anterior adquiere mayor relevancia si se toman en cuenta que, según se ha reportado, las puntuaciones en el dominio *Manía* del MOODS (síntomas de la serie hipomanía/manía a lo largo de la vida) aumentan en relación directa a la severidad de la sintomatología depresiva en las depresiones unipolares recurrentes⁴⁷.

Consideramos fundamental dar razón tanto de las diferencias encontradas entre los grupos diagnósticos como de las no encontradas. En términos generales, no se detectaron diferencias significativas en el dominio de *Ritmicidad* y funciones vegetativas entre los trastornos bipolares, depresivos y los TP-B. El dominio *Ritmicidad* y funciones vegetativas del MOODS, explora los cambios en el nivel de energía, bienestar físico y mental y eficiencia física relacionados al tiempo y las estaciones del año, así como los cambios en la conducta alimentaria, el sueño y las actividades sexuales³⁴. Dichos cambios en las sensaciones de bienestar, actividad y funciones vegetativas, teóricamente relacionadas al temperamento ciclotímico, no tuvieron la diferencia esperada entre el TB y/o los TP-B en comparación con el grupo DM. Del mismo modo, el temperamento ciclotímico evaluado por el TEMPS-A no mostró diferencias significativas en su puntuación entre el TB y los demás grupos sin comorbilidad, a pasar que se ha reportado en otros estudios que el temperamento ciclotímico sería característicamente predominante en el TB, inclusive en familiares de pacientes con TB en comparación con controles^{37,48}. Estos resultados, de puntajes intermedios en los síntomas de hipomanía/manía en los TP-B, a lo largo de la vida, y la falta de diferencias significativas en las puntuaciones de los temperamentos ciclotímico, distímico e hipertímico en ésta muestra de pacientes con trastornos del ánimo y trastornos de la personalidad de grupo B, podrían ser argumentos a favor de la teoría del espectro de los trastornos del ánimo⁴⁵, como fuera planteada por Kreapelin⁴⁹. Sin embargo, el BI distinguió con excelente sensibilidad y muy buena especificidad a los pacientes con TB de los que no lo tenían según la MINI, incluyendo a los TB-NOE. Queda por evaluar cuáles fueron los ítems que sustentaron esa diferenciación.

Los resultados del estudio muestran claras diferencias entre los sujetos con comorbilidad TB+TP-B y los demás grupos diagnósticos. El significado de estas diferencias las hemos englobado en tres observaciones concluyentes hacia las con-

sideraciones finales. En las conclusiones, así como en la introducción del estudio, se han destacado hallazgos específicos para el TLP, como TP predominante del grupo B, por dos principales razones. En primer lugar, los cambios en la taxonomía de los TP propuestos para la próxima edición del DSM (5), y recientemente aprobados, unificarán las entidades nosológicas de los TP-B en un mismo diagnóstico denominado "trastornos de la personalidad de tipo límite". En segundo lugar, el TLP ha recibido especial atención en el campo de la investigación clínica en las últimas tres décadas, siendo el TP más estudiado en comorbilidad con los trastornos afectivos. Considerando lo anterior, se ha hecho énfasis en los hallazgos de investigaciones sobre el TLP prioritariamente sin dejar de mencionar los principales aportes del estudio de los TP-B en general. De este modo, lo encontrado en la presente investigación podrá ser de utilidad para investigaciones realizadas con la clasificación actual de los TP-B, así como para la próxima del DSM 5.

La comorbilidad como indicador de severidad clínica.

Es probable que la comorbilidad explique en gran parte la heterogeneidad de la evolución, funcionamiento y respuesta al tratamiento en el TB.

Varios trabajos han mostrado que en la comorbilidad TB+TP-B se presenta mayor labilidad afectiva, impulsividad, ansiedad, depresión y hostilidad, más rasgos del temperamento afectivo, edad de inicio más temprana e incluso una menor respuesta al tratamiento^{45,46,50,51}. También se ha reportado que en la comorbilidad con el TLP en particular, el TB muestra significativamente más rasgos de temperamento ciclotímico, ciclado rápido y estados mixtos^{52,53}. El TLP presenta mayor labilidad afectiva en la comorbilidad en comparación a cuando cada trastorno se presenta solo^{54,55}. También, se han identificado factores característicos en el TB+TLP, tales como abuso de sustancias, historia de trauma y ADHD en la infancia, mayor tasa de abandono de tratamiento, tanto psicoterapéutico como farmacológico, en comparación a los diagnosticados con TB o TLP exclusivamente. El incremento del riesgo suicida es uno de los aspectos más graves de la comorbilidad y tiene implicaciones pronósticas importantes. Vieta et al.⁵⁶, compararon 20 pacientes con comorbilidad TB II+TLP, con igual cantidad de pacientes con TB II solamente. Encontraron mayor cantidad de pacientes con intento de suicidio (45%, $p=0,003$) o ideación suicida (74%, $p=0,003$) en los que tenían comorbilidad que en los pacientes sin comorbilidad. Es decir, el riesgo de suicidio es mayor aún al ya elevado riesgo asociado al TB, en los pacientes con TB+TLP.

La comorbilidad como etapa evolutiva

Berk et al.⁵⁷ han sugerido que la comorbilidad es un indicador de la etapa evolutiva del TB. Esto es avalado por el

modelo de estadios, propuesto por varios autores, que consiste en marcar la gravedad del TB estadificándola. Algunos investigadores sugieren que la comorbilidad en adultos es un estadio avanzado de tipo bipolar manifestado en su inicio como TLP. Sin embargo, otros la consideran una manifestación fenotípica compleja y polimórfica de ambos trastornos de forma simultánea⁵⁰. El modelo de estadios propone que las variables clínicas sean evaluadas de forma longitudinal, valorando así la comorbilidad, el funcionamiento, la neurocognición y los marcadores biológicos inter-episódicos, como estadios de la evolución del trastorno. Kapczinski et al.,⁵⁸ han presentado un modelo clínico de estadios del TB asociado al grado de deterioro funcional, presencia de marcadores biológicos y severidad del cuadro en su evaluación longitudinal. En resumen, comprender la comorbilidad como una etapa evolutiva del cuadro patológico facilita la comprensión de los mecanismos que lo subyacen, el conocimiento de su progreso y la planificación del tratamiento.

La evaluación sistemática de la comorbilidad

La controversia sobre el significado de la comorbilidad permanece inconclusa. Aún no es posible determinar si la comorbilidad representa en realidad dos condiciones biológicas independientes, marcadores de riesgo como antecedentes, subtipos de trastornos bipolares o simplemente síntomas que se solapan debido a la imperfección taxonómica.

En el presente estudio incluimos en el análisis a todos los trastornos de la personalidad del grupo B, además del TLP, por su sabido solapamiento entre sí. El solapamiento ha sido de tal importancia que en la taxonomía del DSM 5 los TP-B serán unificados en TP del "tipo límite" (excepto el trastorno antisocial)⁴, tal y como se ha mencionado con anterioridad.

Hemos partido del objetivo de identificar elementos diferenciales entre los diagnósticos en controversia incluyendo la comorbilidad como entidad separada. Lo encontrado en el estudio nos muestra que no sólo existen ciertos elementos diferenciales entre el TB y los TP-B, sino que en la comorbilidad ambos trastornos se alteran de formas específicas. Consideramos necesario profundizar en el estudio de la comorbilidad. Evaluarla ha mostrado utilidad en distintos aspectos. Ha mostrado ser útil para diferenciar entre depresión unipolar de la depresión bipolar, indicando que la presencia de rasgos de TLP en un episodio depresivo puede ser un índice de que se trate de una depresión bipolar^{59,60}. Evaluar el eje II ante la presencia de trastornos bipolares es importante debido a que afecta negativamente el curso del TB, en términos de tiempo para alcanzar la recuperación, la severidad de los síntomas residuales, número de medicamentos prescritos y abuso de sustancias⁵⁴. En resumen, de investigaciones previas y de los hallazgos de la presente investigación sugerimos evaluar el temperamento afectivo, los

rasgos de la personalidad, y tener en cuenta la edad de inicio, la frecuencia y gravedad de las autolesiones e intentos de suicidio, así como de las internaciones. Esto puede facilitar la identificación del diagnóstico y la eficacia en el tratamiento (farmacológico y psicoterapéutico) del TB, los TP-B y los trastornos comórbidos, además de optimizar el diagnóstico diferencial, la detección de la etapa evolutiva del trastorno y el estudio científico de los trastornos en cuestión.

Independientemente de que los TP-B deban clasificarse o no como una variante del TB, cuando se presentan de forma comórbida muestran características distintivas con respecto a su manifestación por separado. Por lo tanto, para detectar la comorbilidad tan a menudo dada, es necesario mantener la identidad de los TP-B como entidad separada de los trastornos del espectro del ánimo, así como mantener la identidad de los trastornos bipolares. De esta forma es posible buscar la comorbilidad como una entidad independiente para el correcto diagnóstico y eficacia en el tratamiento. Considerar la comorbilidad como entidad nosológica, o subgrupo de los trastornos del ánimo, podría ayudar a resolver la controversia entre el TB y el TLP en concreto y entre el TB y los TP-B en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolton S, Gunderson JG. Distinguishing borderline personality disorder from bipolar disorder: differential diagnosis and implications. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153(9):1202-7.
2. Stone M. Relationship of Borderline Personality Disorder and Bipolar Disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(7):1126-8.
3. Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, McGlashan TH, Morey LC, Sanislow CA, et al. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS): overview and implications. *Journal of Personality Disorders*. 2005;19(5):487-504.
4. American Psychiatric Association. DSM-5 Development. Personality and Personality Disorders. Última versión actualizada del 21 de junio de 2011, de <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=17#>
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
6. Paris J. Borderline or Bipolar? Distinguishing Borderline Personality Disorder from Bipolar Spectrum Disorders. *Harvard Review of Psychiatry*. 2004;12(3):140-5.
7. Deltito J, Martin L, Riefkohl J, Austria B, Kissilenko A. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *Journal of Affective Disorders*. 2001;67(1-3):221-8.
8. Berrocal C, Ruiz Moreno MA, Rando MA, Benvenuti A, Cassano GB. Borderline personality disorder and mood spectrum. *Psychiatry Research*. 2008;159(3):300-7.
9. Galione J, Zimmerman M. A comparison of depressed patients with and without borderline personality disorder: Implications for interpreting studies of the validity of the bipolar spectrum. *Journal of Personality Disorders*. 2010;24(6): 763-72.
10. Benazzi F. Borderline personality--bipolar spectrum relationship. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2006;30(1):68-74.

11. Gunderson JG, Weinberg I, Daversa MT, Kueppenbender KD, Zanarini MC, Shea MT, et al. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(7):1173-8.
12. Eftekhari M, Shabani A. Borderline personality disorder is not a subtype of bipolar disorder. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2009;15(2):147-58.
13. Paris J, Gunderson J, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*. 2007;48:145-54.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
15. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(6):935-40.
16. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *Journal of Affective Disorders*. 1999;52(1-3):135-44.
17. Strejilevich S, Retamal-Carrasco P. Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentina and Chile. *Vertex* 2003;14(54):245-52.
18. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*. 2003;5(3):169-79.
19. Smith DJ, Ghaemi NS. Hypomania in clinical practice. *Advances in Psychiatric Treatment* 2006;12:110-20.
20. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatric Clinics of North America*. 2002;25(4):713-37.
21. Akiskal HS. The Emergence of the Bipolar Spectrum: Validation Along Clinical-Epidemiologic and Familial-Genetic Lines. *Psychopharmacology Bulletin*. 2008;40(4):99-115.
22. Zimmerman M, Galione JN, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D, Dalrymple K, et al. Screening for bipolar disorder and finding borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71(9):1212-7.
23. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(11):1873-5.
24. Lai L, Piraba S, Pinna F, Carpinello B. Detection of comorbidity with borderline personality disorder in patients with bipolar disorder. *Giornale Italiano di Psicopatologia / Italian Journal of Psychopathology*. 2011;17(1):54-61.
25. Sanderson C, Clarkin JF. Further use of the NEO-PI-R personality dimensions in differential treatment planning, en Philips KA, First MB, Pincus HA. *En Avances en el DSM. Dilemas en el diagnóstico psiquiátrico*. Barcelona: Masson, 2005.
26. Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, Ross, First MB, Davis W, Kline M. *DSM-IV, Sourcebook*. Washington DC: American Psychiatric Association. 1998;4:803-44.
27. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2002;47(2):125-34.
28. Sachs G. *Managing Bipolar Affective Disorder*. London, UK: Science press Ltd, 2004.
29. Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI BP. *Psychiatry Research*. 1997;73:159-71.
30. Vieta E, Torrent C, Martínez-Arán A, Colom F, Reinares M, Benabarre A, et al. Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2002;30(5):301-4.
31. Lorange AW, Janca A, Santorius N. *International Personality Disorder Examination (IPDE)*. WHO 1997, Cambridge University Press. Cambridge, New York, Cape Town, Madrid, San Pablo: Edición digital, 2007.
32. Berrocal C, Ruiz Moreno M, Merchán P, Mansukhani A, Rucci P, Cassano GB. The Mood Spectrum Self-Report: validation and adaptation into Spanish. *Depression and Anxiety*. 2006;23(4):220-35.
33. Cassano GB, Dell'Osso L, Frank E, Miniati M, Fagiolini A, Shear K, et al. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *Journal of Affective Disorders*. 1999;54(3):319-28.
34. Fagiolini A, Dell'Osso L, Pini S, Armani A, Bouanani S, Rucci P, et al. Validity and reliability of a new instrument for assessing mood symptomatology: the Structured Clinical Interview for Mood Spectrum (SCI MOODS). *International Journal of Methods in Psychiatry Research*. 1999;8:71-81.
35. Dell'Osso L, Armani A, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Corretti G, et al. Measuring mood spectrum: comparison of interview (SCI-MOODS) and self-report (MOODS-SR) instruments. *Comprehensive Psychiatry*. 2002;43(1):69-73.
36. Vázquez GH, Akiskal H. The temperament evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego autoquestionnaire, Argentine version (TEMPS-A Buenos Aires). *Vertex*. 2005;16(60):89-94.
37. Vázquez GH, Nasetta S, Mercado B, Romero E, Tífnér S, Ramón ML, et al. Validation of the TEMPS-A Buenos Aires: Spanish psychometric validation of affective temperaments in a population study of Argentina. *Journal of Affective Disorders*. 2007;100(1-3):23-9.
38. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams, JBW, Benjamin LS. *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de La Personalidad del eje II del DSM IV (SCID - II)*. Barcelona: Masson, 1999.
39. Ghaemi NS, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *Journal of Affective Disorders*. 2005 Feb;84(2-3):273-7.
40. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(1):3-9.
41. Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DC, Carlson CA. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. *Journal of the American Board of Family Practice*. 2005;18(4):233-9.
42. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J; Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998;59(20):22-33.
43. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams, JBW, Benjamin LS. *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de La Personalidad del eje II del DSM IV (SCID - II)*. Barcelona: Masson, 1999.
44. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85(1-2):3-16.

45. Akiskal HS, Vázquez GH. Widening the borders of the bipolar disorder: validation of the concept of bipolar spectrum. *Vertex*. 2006;17(69):340-6.
46. Bowden C, Maier W. Bipolar disorder and personality disorder. *European Psychiatry*. 2003;18:9s-12s.
47. Cassano GB, Rucci P, Frank E. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *American Journal of Psychiatry (Ed Esp)*. 2004;7:549-54.
48. Vázquez GH, Kahn C, Shiavo CE. Bipolar disorder and affective temperaments: A national family study testing the "endophenotype" and "subaffective" thesis using TEMPS-A Buenos Aires. *Journal of Affective Disorders*. 2008;108:25-32.
49. Kraepelin E. *La Locura Maníaco-Depresiva*. Bs. As. Argentina: Editorial Plemos, 1996.
50. Goldberg JF, Garno JL. Age at onset of bipolar disorder and risk for comorbid borderline personality disorder. *Bipolar Disorders*. 2009;11:205-8.
51. Rosso G, Albert U, Bogetto F, Maina G. Axis II comorbidity in euthymic bipolar disorder patients: No between bipolar I and II subtypes. *Journal of Affective Disorders*. 2009;115:257-61.
52. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, Araga M, Wisniewski S, Gyulai L, et al. Evolución prospectiva del trastorno bipolar con ciclos rápidos: resultados del STEP-BD. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(3):370-7.
53. MacKinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disorders*. 2006;8:1-14.
54. Henry C, Mitropoulou V, New AS, Koeinsberg HW, Siever LJ. Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: Similarities and differences. *Journal of Psychiatric Research*. 2001;35(6):307-12.
55. Nilsson AKK, Jørgensen CR, Straarup KN, Licht RW. Severity of affective temperament and maladaptive self-schemas differentiate borderline patients, bipolar patients, and controls. *Comprehensive Psychiatry*. 2010;51(5):486-91.
56. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Reinares M, Gastó C. Bipolar disorder II and comorbidity. *Comprehensive Psychiatry*. 2000;42(5):339-43.
57. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2007;9:671-8.
58. Kapczinski F, Dias W, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2009;33(8):1366-71.
59. Swartz W, Pilkonis P, Frank E, Proietti JM, Scott J. Acute treatment outcomes in patients with bipolar I disorder and comorbid borderline personality disorder receiving medication and psychotherapy. *Bipolar Disorders*. 2005;7(2):192-7.
60. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DH. Borderline personality disorder characteristics in young adults with recurrent mood disorders: a comparison of bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 2005;87(1):17-23.