



ARTÍCULO ORIGINAL

ORIGINAL ARTICLE

Recibido: 31/03/2022 Aceptado: 15/06/2022

CICLACIÓN RÁPIDA EN EL TRASTORNO BIPOLAR: UNA METAREVISIÓN

RAPID CYCLING IN BIPOLAR DISORDER: A META-REVIEW

T. Sánchez-Amaro^{1*}, J. Cobo^{2*}, J.A. Monreal³

1. Department of Mental Health, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Ctra. Torrebonica, S/N, 08227 - Terrassa, Barcelona. tsancheza@cst.cat
2. Department of Mental Health, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí - CIBERSAM - I3PT. Parc Taulí, 1, Sabadell, 08028, Barcelona. jcobo@tauli.cat
3. Department of Mental Health, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Pl. Dr. Robert 5, 08221, Terrassa, Barcelona, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Spain. Unidad Translacional, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain. jamonreal@mutuaterrassa.cat. *Primer y segundo autores han participado de manera igual en la revisión.

Correspondencia: Jesús Cobo. Department of Mental Health, Corporació Sanitària Parc Taulí – CIBERSAM – I3PT.
Parc Taulí, 1, Sabadell, 08028, Barcelona, Spain. jcobo@tauli.cat

Declaración de autoría, buenas prácticas y cesión de derechos:

1) Financiación: Los autores no han recibido ninguna financiación específica para la realización del artículo.

2) Contribución:

Teresa Sánchez-Amaro y Jesús Cobo: Diseño del estudio, selección y depuración de artículos, redacción inicial, redacción final.

José Antonio Monreal: Revisión de calidad y elaboración de la versión final y corrección.

3) Conflictos de intereses:

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.



RESUMEN

El descriptor evolutivo "Ciclación Rápida" (CR) en el Trastorno Bipolar constituye uno de los retos más importantes a la hora de realizar un plan terapéutico. Sin embargo, a pesar de su uso habitual en la clínica y los libros generalistas, existe poca bibliografía original y escasas publicaciones de investigación sobre el tema.

La presente metarevisión analiza los datos más recientes al respecto, enfatizando especialmente los aspectos etiopatogénicos, evolutivos y de tratamiento. Para ello, hemos utilizado las revisiones y artículos recogidos en las bases de datos PubMed y Psychinfo en los últimos 10 años (entre abril del 2011 y abril del 2021), publicadas en inglés o castellano. Después de descartar duplicados, por consenso pudimos seleccionar 76 publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión.

Como principales resultados, destacan los estudios que relacionan la futura aparición de CR con un inicio más precoz del trastorno bipolar, la comorbilidad con el trastorno límite de la personalidad y con el consumo de sustancias. Entre los factores biológicos favorecedores, estarían las alteraciones tiroideas, la obesidad, las alteraciones de los ritmos circadianos, la migraña y otros factores inflamatorios y (quizás) los tratamientos antidepressivos continuados.

Entre los aspectos terapéuticos, destacan los bajos niveles de recomendación y de evidencia entre las pautas propuestas en las diferentes revisiones y guías terapéuticas, lo cual se corresponde también con las dificultades de tratamiento en la práctica clínica. Por otra parte, se evidencia la falta de ensayos clínicos y estudios randomizados adecuados y específicos para poder extraer mejores conclusiones al respecto.

Palabras clave: Trastorno bipolar, ciclación rápida, factores de riesgo, tratamiento.

ABSTRACT

The clinical descriptor "Rapid Cycling" (RC) in Bipolar Disorder is one of the most important challenges in designing a therapeutic plan. However, despite its usual use in medical practice and in general books, there is little original literature and few publications related to it.

This umbrella review analyses most recent publications referred to Rapid Cycling, emphasizing specially in their etiology, outcomes and treatment aspects. Reviews from the databases PubMed and Psychinfo have been collected, including the ones from the last 10 years (between April 2011 and April 2021), published in English or Spanish. After discharging duplicates, we applied a consensus to finally recruit 76 publications that fulfilled the inclusion criteria.

As main results it must be mentioned the studies that relate RC to early age of onset, the ones that relate it with Borderline Personality Disorder comorbidity and finally the ones with Substance Abuse. Biological factors considered for the etiology of RC would be thyroidal disorders, obesity, circadian rhythms disorders and other inflammatory factors, migraine and (maybe) the maintained antidepressant treatments.

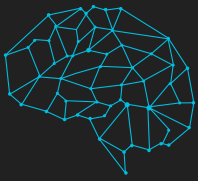
Among the therapeutic aspects, the low level of recommendation and evidence in the different therapeutic guidelines stands out. This corresponds with the treatment difficulties observed in the clinical practice. Finally, it is important to mention the lack of clinical trials and randomized studies that are necessary to obtain better conclusions in the area.

Keywords: Bipolar disorder, rapid cycling, risk factors, treatment

INTRODUCCIÓN

La Ciclación Rápida (CR) es un descriptor clínico de la evolución del Trastorno Bipolar (TB). El TB se caracteriza por los cambios de estado de ánimo pudiendo pasar de una polaridad a la otra, es decir, por presentar tanto estados depresivos como maníacos (o hipomaníacos). Una ciclación en el TB se define como el tiempo que transcurre desde que aparece una alteración del estado del ánimo de cualquier polaridad, hasta que hay una remisión de este

estado o aparece otra alteración (Carvalho et al., 2014). La CR se define por la presencia de al menos cuatro episodios del estado de ánimo en los 12 meses anteriores (American Psychiatric Association, 2013). Estos episodios de alteración del estado del ánimo deben cumplir los criterios de manía, hipomanía o depresión mayor, y entre cada uno ellos, debe haber o una remisión total, o parcial de la clínica durante al menos dos meses, o un cambio de estado de ánimo a la fase opuesta (American Psychiatric Association, 2013;



Malhi, Bargh, Cashman, Frye, & Gitlin, 2012). Los episodios de manía, hipomanía o depresión mayor pueden aparecer en diferente orden, cumpliendo cada uno de ellos con sus criterios diagnósticos particulares (American Psychiatric Association, 2013). Deben excluirse dentro de los criterios diagnósticos aquellos episodios que ocurran en relación al consumo de alguna sustancia o medicamento o en relación a otra patología concomitante (American Psychiatric Association, 2013). Las ciclaciones pueden durar meses o semanas, teniendo en cuenta el concepto de "ultraciclación rápida" en el que los ciclos duran menos de 24 horas (American Psychiatric Association, 2013; Beatson & Rao, 2013; Carvalho et al., 2014; Coulston, Tanious, Mulder, Porter, & Malhi, 2012; Fountoulakis, Young, et al., 2017) habiendo controversia respecto a este concepto ya que en el DMS-5 la definición de manía ha de incluir un mínimo siete días de síntomas y la de hipomanía cuatro (American Psychiatric Association, 2013). Finalmente, el concepto de aceleración se refiere a la progresiva disminución de intervalos sin síntomas (Carvalho et al., 2014).

La mayoría de los estudios encuentran que esta condición es más frecuente en mujeres y en pacientes bipolares tipo II (Carvalho et al., 2014; Halder, 2015; Volkman, Bschor, & Köhler, 2020), habiendo relación entre la presentación de fases mixtas y la CR (Bartoli, Crocarno, & Carrà, 2020; Henry et al., 2012; Swann et al., 2013). La estimación de prevalencia es variable, descrita en un 10-20% de los pacientes, llegando incluso, según algunos autores, hasta en un 43% de los casos (Buoli, Dell'Osso, et al., 2017; Buoli, Serati, & Altamura, 2017; Fountoulakis, Kontis, Gonda, & Yatham, 2013; Goldberg, 2019; Malhi et al., 2012; Volkman et al., 2020). Esta condición, sin embargo, no tiene por qué ser permanente: en la mayoría de los estudios prospectivos se observa que del grupo de pacientes que presentan CR al inicio del seguimiento, en un seguimiento de 2 años, la mitad ya no la presentan (Morriss et al., 2014). La CR se ha relacionado con diferentes factores de riesgo, una peor evolución y pronóstico, mayor dificultad en el manejo terapéutico, mayor riesgo de suicidio (Tondo, Vázquez, & Baldessarini, 2021; Volkman et al., 2020) y en general una mayor demanda de servicios sanitarios (Goldberg, 2019; Muneer, 2013).

En este artículo se pretende realizar una metarevisión bibliográfica ("umbrella review") sobre este descriptor y específicamente sobre sus factores de riesgo, implicaciones clínicas y tratamientos concretos que se han propuesto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para hacer esta metarevisión se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y PsycInfo, utilizando los términos amplios de "Bipolar disorder AND Rapid Cycling" como palabras clave (Figura 1). No se utilizaron criterios MeSH ya que era difícil encuadrar el concepto de ciclación rápida con los MeSH disponibles. Se seleccionaron únicamente los artículos de revisión o que incluían una revisión en los últimos 10 años (entre abril del 2011 y abril del 2021), escritos en inglés o en castellano. La fecha del último acceso fue el 9 de abril de 2021. En un primer momento, los artículos a incluir en la metarevisión fueron seleccionados por título y resumen publicado. En caso de duda, se revisó el artículo completo. Finalmente, la inclusión de artículos con dudas sobre su pertinencia fue decidida por consenso entre dos autores (TSA y JC).

En cuanto a la base de datos PubMed, se revisaron 200 artículos de revisión detectados con los criterios de búsqueda descritos. De estos, 15 artículos fueron descartados por idioma, seleccionando sólo los artículos en inglés y castellano. Tras la revisión de estos trabajos, 123 fueron descartados, quedando por tanto 62 revisiones de interés.

En cuanto a la base de datos PsycInfo, se obtuvieron 40 revisiones más, 29 de ellas repetidas respecto de la búsqueda en PubMed y otra más descartada por idioma, por lo que finalmente se detectaron desde la base de datos PsycInfo 10 revisiones adicionales más. De estas 10 revisiones, finalmente 2 dudosas fueron descartadas por consenso, quedando por lo tanto 8 revisiones más de interés al tema.

A partir de estas revisiones seleccionadas, en la discusión se añadieron otros 7 artículos que, aunque no aparecieron con los criterios de búsqueda iniciales, sí aparecían referenciados como claves en los textos de las revisiones previamente detectadas o bien fueron destacados por expertos.

En total, por tanto, en esta revisión se incluyen un total de 76 revisiones actualizadas que reflejan el estado actual de la cuestión (ver Figura 1).

La descripción de los niveles de evidencia y de recomendación de los tratamientos utilizadas en la revisión se ha resumido en la Tabla 1. Para la descripción de los niveles de evidencia se ha utilizado la Guía de National Health and Medical Research Council (NHMRC, 1998). Para los niveles de recomendación, hemos utilizado la clasificación utilizada en la revisión de Fountoulakis et al. (2017). Cuando existía alguna duda sobre el nivel de evidencia o de recomendación, se resolvía también por consenso entre dos autores (TSA y JC).

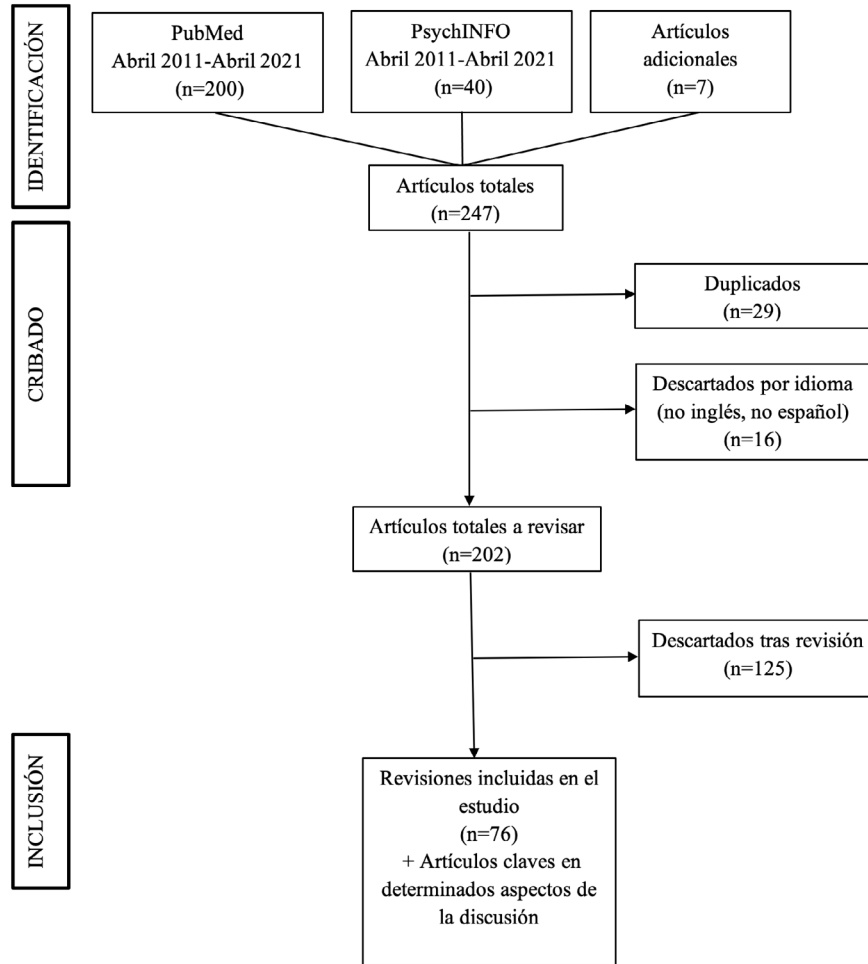


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

VISIÓN ACTUAL DEL TEMA ("STATE OF ART")

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO

Edad de presentación

La edad típica de la aparición del TB es la adolescencia tardía o juventud (Joslyn, Hawes, Hunt, & Mitchell, 2016), sin embargo, algunos estudios poblacionales estiman que un 2% de la población pediátrica y adolescente puede presentar síntomas del espectro bipolar (Kirino, 2014). Las revisiones que se centran en el TB en la edad pediátrica clasifican los

pacientes entre los que debutaron con menos de 13 años (niños), pacientes que debutaron entre los 13-18 (adolescentes) y finalmente pacientes que debutaron con más de 18 años (adultos) (Lin, 2006; Serra et al., 2016).

Diversos artículos relacionan la futura aparición de una CR con una edad temprana de inicio del TB (Carvalho et al., 2014; Holtzman et al., 2015; Joslyn et al., 2016; Lin, 2006; Morriss et al., 2014; Post et al., 2021; Serra et al., 2016), sin embargo el diagnóstico de TB en edad pediátrica no es fácil, refiriéndose un infradiagnóstico: se considera que transcurren 10 años desde que se empiezan a aparecer los síntomas



hasta que se hace el diagnóstico, y cuanto antes aparece la enfermedad, mayor es el retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento adecuado (Joslyn et al., 2016). Esta dificultad se basa en la posible confusión con la comorbilidad detectada entre el diagnóstico de TB en edad pediátrica y otras patologías típicas de la infancia (TDAH, trastorno negativista desafiante), existiendo en ocasiones un solapamiento sintomático entre ellas. La forma de presentación del TB en la edad pediátrica es diferente a la típica presentación adulta, no acostumbra a haber una clara diferenciación entre fases con períodos asintomáticos entre ellas, sino que se presenta de una manera que recuerda más al TB severo, con resistencia al tratamiento y frecuentes fases mixtas (Serra et al., 2016).

La presentación precoz (niños y adolescente) se relaciona con algunas características concretas del curso de la enfermedad, incluida la CR, estimándose que hasta un 43% de los pacientes con TB en la adolescencia presentan esta característica asociada (Serra et al., 2016).

Como conclusión, aquellos pacientes que debutan a una edad más precoz (niños y adolescente), llevan asociada una clínica más severa, peor curso de la enfermedad, más riesgo de CR y de ciclación ultra-rápida (CUR, descrita más adelante), más abuso de sustancias y más trastornos alimentarios comórbidos (Holtzman et al., 2015; Serra et al., 2016). Otro aspecto a destacar es la relación entre la edad temprana de debut del TB con una mayor proporción de intentos autolíticos y suicidios consumados, sugiriendo que la causa podría ser que estos pacientes sufren más episodios depresivos a lo largo de su vida (Carvalho et al., 2014). Finalmente destacar que aquellos pacientes con TB que presentaron más tasa de recurrencia a pesar del tratamiento, son los que debutaron en una edad precoz y los que presentan CR (Vázquez, Holtzman, Lolich, Ketter, & Baldessarini, 2015).

Trastorno límite de la personalidad y ciclación ultrarrápida (CUR)

El TB y el trastorno límite de la personalidad (TLP) comparten algunas características sintomáticas y evolutivas que hacen que en ciertas ocasiones el diagnóstico diferencial sea complejo. Algunos autores se cuestionan si el TLP forma parte intrínsecamente del espectro del TB o bien si es una entidad patológica aparte (unidad con variabilidad sintomática o comorbilidad) (Beatson & Rao, 2013; Coulston et al., 2012).

En relación a la CR, se ha cuestionado si es la expresión comórbida del TLP y el TB, o bien si CR y TLP son una mis-

ma entidad (Beatson & Rao, 2013). Cuando aparece la CUR, puede ser todavía más complicado diferenciarlas.

Uno de los factores que se ha relacionado con la etiopatogenia de ambas patologías es la presencia de eventos adversos en la infancia, que además de relacionarse con un mayor riesgo para la CR y la CUR, se asocian también a una mayor tasa de abuso de alcohol, intentos de suicidio y una edad de debut precoz que, como hemos indicado, son factores a su vez favorecedores de la aparición de CR (Beatson & Rao, 2013; Coulston et al., 2012).

Influencia del abuso de sustancias

El TB es el trastorno del estado de ánimo que más se ha relacionado con el abuso de sustancias. Se ha descrito que hasta el 50% de las personas afectadas de TB consumen alcohol de manera abusiva y que el 41% abusan de otras sustancias, siendo el cannabis la droga ilegal más frecuente (Bally, Zullino, & Aubry, 2014). El consumo de sustancias, se ha asociado a un peor curso de la enfermedad, destacando casi todas las revisiones su relación con la CR (Bally et al., 2014; Carvalho et al., 2014; Morriss et al., 2014; Rakofsky & Dunlop, 2013) y siendo responsable de una peor respuesta al tratamiento (Galvez et al., 2014).

Como ya se ha destacado, entre los pacientes afectados de TB que consumen sustancias de abuso, es más frecuente encontrar antecedentes de abusos físicos o sexuales durante la infancia (Carvalho et al., 2014). El consumo de cannabis se ha relacionado además con una edad de presentación más precoz.

En cuanto al alcohol, hay una doble relación: el consumo de alcohol se relaciona con presentar CR, y la presencia de CR se relaciona con consumos más elevados de alcohol. Destacar que la mayoría de los estudios sobre este tema son estudios retrospectivos con posibles sesgos (Rakofsky & Dunlop, 2013).

Alteraciones de los ciclos biológicos

Las descompensaciones clínicas en el TB se relacionan con patrones estacionales (Geoffroy, Bellivier, Scott, & Etain, 2014; Teatero, Mazmanian, & Sharma, 2014), observándose que hay un pico de episodios maníacos en la primavera / verano y otro de depresión en invierno / verano. Esta estacionalidad es más frecuente entre las mujeres (Geoffroy et al., 2014) y tiene relación significativa con algunas características clínicas del TB: se relacionan más con el TB II, con



la comorbilidad con trastornos de la alimentación y también con una historia de CR (Geoffroy et al., 2014).

Algunos autores consideran que la CR podría ser una consecuencia de una desregulación del ciclo circadiano, habiéndose encontrado polimorfismos en los genes que regulan el ciclo circadiano que se relacionarían con algunos factores clínicos tanto del TB en general como del subgrupo con CR (Dallaspesza & Benedetti, 2015; Kripke, Elliott, Welsh, & Youngstedt, 2015).

Finalmente en cuanto a relación de la CR con alteraciones de ciclos biológicos, hemos de citar que las mujeres afectadas de TB son más propensas a padecer un síndrome premenstrual (SPM) comórbido, de hecho, problemas con el ciclo menstrual preceden el diagnóstico de TB casi el 50% de los casos (Carvalho et al., 2014; Teatero et al., 2014). Algunos estudios muestran que la CR se relaciona con un SPM severo y que las pacientes con TB y SPM severo tienden a ciclar más. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con CR son mujeres, sería lógico pensar que la CR se relacione de alguna manera con el ciclo menstrual, pero esta asociación no ha sido suficientemente demostrada en estudios prospectivos (Teatero et al., 2014). En relación con estos aspectos, también hay estudios que observan que aquellas mujeres que debutan con TB en el postparto, tienen más riesgo de presentar CR (Muneer, 2013).

Hoy en día es ya bien conocido que los cambios hormonales normales a lo largo de la vida de la mujer pueden contribuir a la aparición y evolución del TB (Gogos et al., 2019). Por ejemplo, las fluctuaciones de estrógenos o de la progesterona pueden modular el funcionamiento neuroendocrino y, por tanto, la vulnerabilidad a los episodios de TB (Teatero et al., 2014). Se ha descrito que los estrógenos endógenos parece tener un efecto positivo sobre el estado de ánimo en el SPM, incluido el afecto positivo (Backstrom et al., 1983) y se asocian a un aumento de la excitabilidad neuronal, incluyendo efectos positivos sobre el funcionamiento serotoninérgico y noradrenérgico (Rubinow, Schmidt & Roca, 1998). La principal vía responsable de los cambios de humor relacionados con el ciclo menstrual es la vía del ácido γ -aminobutírico, que es sensible a los cambios en los niveles de progesterona y de sus metabolitos, los neuroesteroides (Rapkin, Biggio & Concas, 2006; Fruzzetti & Fidecicchi, 2020).

Factores metabólicos, neuroendocrinos e inflamatorios

La CR se relaciona con alteraciones de la funcionalidad de la glándula tiroidea y del eje HPT, encontrando resultados

contradictorios entre los diferentes estudios (Buoli, Serati, et al., 2017). Hemos de destacar que el hipotiroidismo (o el hipotiroidismo subclínico), está presente hasta en un 25% de los pacientes con el descriptor de CR (en contraste con el 2-5% de pacientes que presentan depresión unipolar) (Carvalho et al., 2014; Kripke et al., 2015; Morriss et al., 2014).

En general, como destacan diferentes revisiones, la ciclación rápida se asocia con una hipofunción del sistema HPT, que se manifiestan tras el tratamiento con litio. En realidad, todas las alteraciones posibles del tiroides se han asociado a ciclación rápida (hipo, hiper, TSH elevados, respuesta TSH exagerado, inducción por ATD), pero NO todos los estudios lo muestran (Chakrabarti, 2011; Sierra et al., 2014).

El efecto de las hormonas tiroideas en el cerebro y en el sistema serotoninérgico ha sido revisado, entre otros, por Bauer et al. (2008). Siguiendo a estos autores, las hormonas tiroideas desempeñan un papel fundamental en la actividad metabólica del cerebro adulto, y la enfermedad tiroidea podría estar relacionada con ciertas manifestaciones neuropsiquiátricas. Las hormonas tiroideas interactúan con los sistemas neurotransmisores de las monoaminas. En los seres humanos, los estudios neuroendocrinológicos en pacientes hipotiroideos han demostrado una reducción de la capacidad de respuesta a la 5-HT que es reversible con la terapia de sustitución de la tiroidea. En modelos animales, el hipotiroidismo aumenta el recambio de 5-HT en el tronco cerebral y quizás disminuye las concentraciones corticales de 5-HT o la densidad del receptor 5-HT_{2A} (Bauer et al., 2008). Los efectos de la administración de hormonas tiroideas en modelos animales con estados hipotiroideos inducidos experimentalmente, incluyen un aumento de las concentraciones corticales de 5-HT y una desensibilización de los receptores autoinhibitorios 5-HT_{1A} en la zona del rafe, lo que resulta en una desinhibición de la liberación cortical e hipocampal de 5-HT. Constant et al. (2001) indicaron que la actividad cerebral se reducía globalmente en el hipotiroidismo severo, sin áreas específicas de afectación, de forma diferente a como proponían que se observara en la depresión. Otros estudios, como señalaron Bauer y colaboradores (2008), sugieren que las hormonas tiroideas pueden aumentar la sensibilidad del receptor 5-HT₂ cortical. Las hormonas tiroideas pueden ejercer sus efectos moduladores en la enfermedad afectiva a través de un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica, concretamente reduciendo la sensibilidad de los autorreceptores 5-HT_{1A} en la zona del rafe, y aumentando



la sensibilidad de los receptores 5-HT₂ (Bauer et al., 2008). La relevancia para el caso del trastorno bipolar sigue siendo incierta, ya que las hormonas tiroideas pueden afectar a otros sistemas monoaminérgicos y/o a otras funciones neuromoduladoras y de los neurotransmisores.

Recientemente, otros factores endocrinológicos e inflamatorios se han relacionado con la CR. En uno de los artículos revisados en este trabajo, se ha encontrado que la CR se asocia a una mayor tasa de obesidad previa al diagnóstico y también a la presencia de complicaciones obstétricas. Hemos de mencionar que en este mismo estudio no se han encontrado diferencias significativas respecto a los otros factores "clásicos" de riesgo par CR, como la presencia de tratamiento antidepresivo, la presencia de alteraciones tiroideas, una edad de inicio precoz, abuso de sustancias... (Buoli, Dell'Osso, et al., 2017). Otro de los artículos también destaca la relación entre obesidad e impulsividad, con un peor curso de enfermedad: presencia de CR, más intentos de suicidio, más número de episodios maníacos, mayores comorbilidades médicas, o abuso de sustancias... concluyendo que la presencia de obesidad junto a impulsividad se relacionan con un peor curso y pronóstico de la enfermedad (Galvez et al., 2014).

Respecto a la presencia de factores inflamatorios, los resultados de los diferentes estudios no son claros e incluso hay resultados contradictorios. Así, se ha detectado una relación entre una tendencia a las variaciones del peso corporal, una elevada concentración de citoquinas e interleuquinas IL-6 e IL-8 en sangre, y el descriptor de CR (Buoli, Serati, et al., 2017; da Costa et al., 2016; Reininghaus et al., 2014). También se han relacionado estos factores con una mayor transcripción en genes que codifican factores inflamatorios (Buoli, Serati, et al., 2017).

La migraña se presenta frecuentemente de manera concomitante con el TB: un 34.7% de las mujeres afectadas de TB y el 14.9% de los hombres padecen migraña (da Costa et al., 2016). Además, la migraña se asocia a factores de mal pronóstico, como la aparición precoz de la enfermedad, un mayor número de intentos autolíticos y también de CR (Duan et al., 2021). Ambas patologías parecen compartir algunos mecanismos biológicos relacionados con la inflamación y la presencia de marcadores inflamatorios positivos (da Costa et al., 2016; Duan et al., 2021). Como ya se ha comentado, los pacientes cicladores rápidos tienen niveles de interleuquinas más elevados, y en uno de los estudios se formula

la hipótesis que un estado pro-inflamatorio producido por la migraña podría ser inductor de la CR en estos pacientes con TB (da Costa et al., 2016).

Factores genéticos

Hoy en día no se conoce ninguna mutación genética concreta que se asocie a CR y no está claro si realmente hay factores de riesgo genéticos asociados (Buoli, Serati, et al., 2017). En algunas revisiones se afirma que los hijos de personas que presentan CR tienen más riesgo de presentarla (Lin, 2006), pero en otras se concluye que no hay relación genética significativa (Carvalho et al., 2014).

Diferentes variables genéticas han sido relacionadas con mayor riesgo de CR: a) variaciones genéticas del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), tanto la presencia del alelo Val como un polimorfismo de un único gen (rs7127507) (Buoli, Serati, et al., 2017; Wilkowska, Szałach, & Cudała, 2020; R. Wu, Fan, Zhao, Calabrese, & Gao, 2014); b) presencia del alelo MET (de baja actividad) de la COMT (Buoli, Serati, et al., 2017); c) presencia del gen que codifica la subunidad alfa-1 del canal de calcio tipo L dihidropiridina (CACNA1C); d) variaciones genéticas en el gen del citocromo 2 (CRY2) (Buoli, Serati, et al., 2017; Dallaspesza & Benedetti, 2015; R. Wu et al., 2014); e) daño en el ADN y fallos en los mecanismos de reparación de este como factor de riesgo de TB con CR asociado (Buoli, Serati, et al., 2017). Todas estas revisiones abren la puerta a un tratamiento con base en la genética (comentado entre aspectos futuros del tratamiento del CR) (Post, 2016).

Otros factores de riesgo y características descritas

Otros factores de riesgo han sido relacionados con la CR y aparecen en las revisiones previas a este trabajo. La CR se ha relacionado con la presencia de trauma en la infancia (Agnew-Blais & Danese, 2016; Dualibe & Osório, 2017) y con el trastorno de estrés postraumático (Cerimele, Bauer, Fortney, & Bauer, 2017).

Hoy en día es bien conocida la asociación del TB con un exceso de eventos traumáticos en la infancia (Park, Shekhtman & Kelsoe, 2020; Gu et al., 2022). El maltrato y el trauma en la infancia pueden modificar el funcionamiento y los circuitos cerebrales y alterar algunas vías biológicas en el TB, lo cual puede conducir a determinadas alteraciones psicopatológicas (Etain & Aas, 2021). Sin embargo, los factores biológicos a través de los cuales estas experiencias



traumáticas pueden influir en el curso y la evolución del TB son todavía poco conocidos. Por ejemplo, en un estudio reciente, Segura y colaboradores (2019) investigaron cómo los eventos traumáticos en la infancia, detectados a través del CTQ, se asociaban a la conducta suicida en el TB a través de determinados genes relacionados con el manejo del estrés y el funcionamiento del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) (Segura et al., 2019).

La CR además se ha asociado a un mayor deterioro cognitivo en relación a los pacientes TB que no presentan esta característica (Wu et al., 2016), así como con una mayor comorbilidad con trastornos ansiosos (Morriss et al., 2014; Stratford, Cooper, di Simplicio, Blackwell, & Holmes, 2015). Algunos estudios relacionan el concepto de aceleración de fases con la CR, que sin embargo no siempre van juntas (Carvalho et al., 2014; Finseth, Morken, Malt, Andreassen, & Vaaler, 2014).

Finalmente, en cuanto a estudios de neuroimagen destacar los resultados mencionados en dos revisiones, donde se han analizado varios estudios que relacionan la CR con un tamaño del córtex prefrontal ventral menor que entre los pacientes TB sin CR (Buoli, Serati, et al., 2017; Hozer & Houenou, 2016). La explicación que se propone para este hecho es que mayores episodios de oscilación anímica podrían contribuir a la neurotoxicidad cerebral, causando por lo tanto atrofia cerebral posterior (Hozer & Houenou, 2016).

2. ASPECTOS DE TRATAMIENTO

Actualmente no existe un consenso unánime respecto al tratamiento de la CR. Por otra parte, la mayoría de los autores la consideran un factor de mala adherencia y de baja respuesta al tratamiento (Fountoulakis et al., 2013; Goldberg, 2019; Jawad et al., 2018; Volkmann et al., 2020).

Muchos de los artículos sobre tratamiento tienen diversas limitaciones, y las revisiones concluyen que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación terapéutica a largo plazo (Bauer et al., 2018; Fountoulakis et al., 2013; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017; Malhi et al., 2012) o bien que la CR no requiere de un tratamiento específico (Morriss et al., 2014). Todo esto favorece que actualmente no haya todavía un consenso sobre las recomendaciones de tratamiento (Fountoulakis et al., 2013; Kirino, 2014).

En la Tabla 1 de esta metarevisión, se mencionan los niveles de evidencia (Malhi et al., 2012; NHMRC National Health and Medical Research Council, 1998) y de recomendación

(combinando eficacia y seguridad) (Fountoulakis et al., 2017) que hemos utilizado, en la línea de estudios previos. En las Tabla 2, 3 y 4 se realiza un resumen de todos los tratamientos revisados, especificando ambos niveles de evidencia y recomendación, y la fase y período de tratamiento dentro de la CR.

Dadas las limitaciones encontradas, las recomendaciones normalmente se hacen con fármacos en monoterapia (Malhi et al., 2012). Sin embargo, en la práctica clínica, la complejidad del manejo de los pacientes con CR hace frecuente el uso de combinaciones de fármacos, que los tratamientos sean muy individualizados (y evolutivos en el tiempo) y que finalmente se aproximen poco a las recomendaciones habituales de las guías.

Tratamiento en fase aguda de una CR (Tablas 2 y 3)

La respuesta diferencial de los pacientes con CR en comparación con los otros pacientes todavía no está bien definida (Fountoulakis et al., 2013). En general, se deben diferenciar los tratamientos de fase aguda para un episodio maníaco (o hipomaníaco) dentro de una CR, de los tratamientos para un episodio depresivo dentro de una CR.

Episodio maníaco en ciclación rápida (Tabla 2)

De entre la familia de fármacos estabilizadores del ánimo, destacan el litio y la lamotrigina con un nivel de evidencia de II (Malhi et al., 2012), teniendo el litio un nivel de recomendación de 4 (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017). Ambos están poco asociados al viraje a la polaridad opuesta (Fountoulakis et al., 2013). Por otra parte, el valproato también tiene un nivel de recomendación de 4, sin datos sobre su evidencia (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017).

De entre los fármacos antipsicóticos destacan los de segunda generación (Goldberg, 2019; Zupancic, 2011), en algunos estudios están recomendados en combinación con estabilizadores del ánimo clásicos (Jon et al., 2020). La olanzapina tiene un nivel de evidencia de II y un nivel de recomendación de 3 (Fountoulakis et al., 2012; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017) (su uso podría ser comparable con el del valproato) (Fountoulakis et al., 2013). Los pacientes CR parecen responder más precozmente a este fármaco que los que no presentan CR (Zupancic, 2011). Respecto a la inducción de viraje a depresión con olanzapina, no hay un consenso claro: algunos estudios muestran que este fármaco no induce viraje depresivo (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017), pero otros destacan que sí puede inducirlo (Fountoulakis et al., 2013).



Tabla 1. Nivel de evidencia y de recomendación de los tratamientos.

NIVEL DE EVIDENCIA (NHMRC National Health and Medical Research Council, 1998)		NIVEL DE RECOMENDACIÓN (Fountoulakis et al., 2017)	
NIVEL I	Revisión sistemática de estudios con control randomizado	NIVEL 1	Nivel 1 ó 2 de eficacia y 1 de seguridad / tolerabilidad
NIVEL II	Uno ó más estudios con control randomizado bien realizado	NIVEL 2	Nivel 1 ó 2 de eficacia y 2 de seguridad / tolerabilidad
NIVEL III	Estudios prospectivos: estudios comparativos con controles pero sin randomizar; casos-contrroles; serie de casos con control	NIVEL 3	Nivel 3 de eficacia y 1 ó 2 de seguridad / tolerabilidad
NIVEL IV	Serie de casos	NIVEL 4	Nivel 4 de eficacia y 3 de seguridad / tolerabilidad
NIVEL V	Opinión de experto	NIVEL 5	Nivel 5 de eficacia (no recomendado)

Tabla 2. Tratamiento de episodio maníaco en Ciclación Rápida.

	EPISODIO DE MANÍA		
	NIVEL DE RECOMENDACIÓN (Fountoulakis et al., 2017)	NIVEL DE EVIDENCIA (NHMRC National Health and Medical Research Council, 1998)	OTRA EVIDENCIA
Litio	4	II	(Fountoulakis et al., 2013)
Lamotrigina	-	II	(Fountoulakis et al., 2013)
Valproato	4	-	(Fountoulakis et al., 2013)
Gabapentina (Gab)	-	-	(Jon et al., 2020; Zupancic, 2011) (Gab + Est)
Antipsicóticos 2a generación (AP 2)	-	-	(Goldberg, 2019; Jon et al., 2020; Zupancic, 2011) (AP 2 + Est)
Aripiprazol	3	-	(Fountoulakis et al., 2013; Zupancic, 2011)
Olanzapina	3	II	(Fountoulakis et al., 2012, 2013; Zupancic, 2011)
Quetiapina	3	-	-
Risperidona	-	II	(Zupancic, 2011)
Clozapina	-	-	(Zupancic, 2011)

Gab: gabapentina; Est: Estabilizadores del humor (grupo genérico); AP 2: Antipsicóticos 2a generación.

Por otra parte, el aripiprazol **tiene un nivel de recomendación de nivel 3** (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017), pero todavía las revisiones no encuentran suficientes datos sobre su nivel de evidencia. En función del estudio parece mostrarse útil en el tratamiento de la manía en la CR y como preventivo del cambio de fase (Zupancic, 2011), siendo comparable a la olanzapina (Fountoulakis et al., 2013; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017). Sin embargo, otros estudios no muestran su-

ficiente utilidad del aripiprazol en el tratamiento agudo de la manía en la CR (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017). Del resto de fármacos antipsicóticos, la quetiapina tiene una recomendación de nivel 3 (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017), sin datos de evidencia, y la risperidona podría ser equiparable a la olanzapina en el tratamiento de la CR (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017), aunque algunos estudios sugieren que no hay suficiente evidencia (Zupancic, 2011). Finalmente la



Tabla 3. Tratamiento de episodio depresivo en Ciclación Rápida.

	EPISODIO DE DEPRESIÓN		
	NIVEL DE RECOMENDACIÓN (Fountoulakis et al., 2017)	NIVEL DE EVIDENCIA (NHMRC National Health and Medical Research Council, 1998)	OTRA EVIDENCIA
Litio	3	II	-
Lamotrigina	-	-	(Fountoulakis et al., 2013; Muneer, 2015; Volkman et al., 2020)
Valproato	4	-	
Quetiapina	2	II	-
Paroxetina	5	-	(Fountoulakis et al., 2013; Volkman et al., 2020)
Escitalopram	2	-	-
Ketamina	-	-	(Fountoulakis et al., 2013) (Chan et al., 2018; Henter et al., 2017)
Levotiroxina	4	-	

clozapina también podría ser útil en el tratamiento de fases maníacas en CR (Zupancic, 2011).

Episodio depresivo en ciclación rápida (Tabla 3)

Dentro de los fármacos estabilizadores del ánimo, destaca el litio con un nivel de recomendación de nivel 3 (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017) y una evidencia de nivel II. Por otro lado, respecto a la lamotrigina, hay resultados encontrados: en una de las revisiones se afirma que se ha demostrado que lamotrigina es comparable al litio en el tratamiento de depresión aguda (Fountoulakis et al., 2013; Volkman et al., 2020), mientras que en otra se menciona que es ineficaz (Muneer, 2013). Finalmente, el valproato tiene un nivel de recomendación de nivel 4 sin datos sobre el nivel de evidencia (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017).

De entre los fármacos antipsicóticos destaca la quetiapina, con recomendación de nivel 2 y una evidencia de nivel II (Fountoulakis et al., 2012; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017; Jon et al., 2020; Malhi et al., 2012; Tundo, Cavalieri, Navari, & Marchetti, 2011), mencionando que no se ha relacionado con un viraje a manía posterior (Fountoulakis et al., 2013). Destacar la recomendación del tratamiento combinado de antipsicóticos atípicos con estabilizadores del ánimo o lamotrigina (Jon et al., 2020).

Respecto a los fármacos antidepresivos, hay controversia si son inductores de CR o si pueden provocar aceleración

en el cambio de fase (Antosik-Wójcicka, Stefanowski, & Więcicki, 2015; Baldessarini, Vázquez, & Tondo, 2020; Gitlin, 2018; Goldberg, 2019; Keedwell & Young, 2014; Tundo et al., 2011). Clásicamente se han considerado los antidepresivos como inductores de CR (Carvalho et al., 2014; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017) y se han relacionado con el viraje a manía, haciendo que se haya desaconsejado su uso en pacientes con CR (Antosik-Wójcicka et al., 2015; Jon et al., 2020). Entre los antidepresivos que más se han relacionado con este cambio de fase están los tricíclicos. Sin embargo se considera que todavía no hay suficiente evidencia para demostrar totalmente estos hechos en todos los casos (Buoli, Serati, et al., 2017; Carvalho et al., 2014; Morriss et al., 2014). Podría detectarse que los pacientes con más predisposición a presentar CR inducida por antidepresivos son las mujeres y los pacientes bipolares tipo II (Carvalho et al., 2014). En algunos casos, la aparición de un episodio maníaco tras un tratamiento con antidepresivos puede representar simplemente una ciclación natural, por lo que debemos estar atentos a los primeros signos de viraje para ajustar dosis o bien retirar el antidepresivo. Sin embargo, en la práctica clínica se sigue indicando el uso de antidepresivos para el tratamiento de los episodios depresivos graves en CR, por lo que este aspecto queda sin claro consenso.

En cuanto al tratamiento con antidepresivos para los episodios depresivos en CR, algunos estudios sugieren una

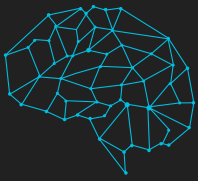


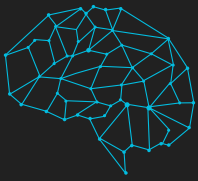
Tabla 4. Tratamiento de mantenimiento en la Ciclación Rápida.

	DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO		
	NIVEL DE RECOMENDACIÓN (Fountoulakis et al., 2017)	NIVEL DE EVIDENCIA (NHMRC National Health and Medical Research Council, 1998)	OTRA EVIDENCIA
Litio (Li)	2-3 (Li, Li + Cbz, Li + Quet)	II (Li, Li + Val)	-
Lamotrigina	5	II	(Amann et al., 2011; Bowden & Singh, 2012; Fountoulakis et al., 2013)
Valproato (Val)	2-3 (Quet + Val)	II (Val; Li + Val)	(Goldberg, 2019; Post, 2016; Rosa et al., 2011; Volkmann et al., 2020)
Carbamazepina (Cbz)	2-3 (Li + Cbz)	III (Li + Cbz)	(Fountoulakis et al., 2012, 2013; Post, 2016; Volkmann et al., 2020)
Antipsicóticos 2a generación	-	-	(Goldberg, 2019)
Aripiprazol	3	-	(Fountoulakis et al., 2012, 2013; Kirino, 2014)
Olanzapina	-	-	(Fountoulakis et al., 2013; Jon et al., 2020; Zupancic, 2011)
Quetiapina (Quet)	2-3 (Quet + Val, Quet + Li)	-	(Fountoulakis et al., 2013; Jon et al., 2020; Zupancic, 2011)
Risperidona	-	-	(Zupancic, 2011)
Clozapina	-	-	(Li et al., 2015)
RLAI + TAU	2-3	-	-
APILD	-	-	(Chou et al., 2015; Kishi et al., 2016; Tondo et al., 2021)
Levotiroxina	-	IV	(Parmentier & Sienaert, 2018; Post, 2016)
TEC	-	-	(Medda et al., 2014)
VNS	-	-	(Cimpianu et al., 2017)
EMT	-	-	(Dell'osso & Altamura, 2009)
Terapia lumínica	-	-	(Dallaspezia & Benedetti, 2015)
Tratamiento epigenético	-	-	(Peedicayil, 2014; Post, 2016)

Li: Carbonato de litio; Cbz: carbamazepina; Quet: quetiapina; Val: valproato; RLAI: Risperidone long-acting injectable; TAU: "Treatment as usual" (tratamiento habitual); APILD: Antipsicóticos inyectables de larga duración; TEC: Terapia Electroconvulsiva; VNC: estimulación nervio vago. EMT: Estimulación Magnética Transcraneal.

menor efectividad comparada con los episodios depresivos en pacientes bipolares sin CR (Baldessarini et al., 2020). Valorando diferentes tratamientos, la paroxetina tiene un nivel de recomendación de nivel 5 (no se recomienda), sin datos sobre su nivel de evidencia (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017), el escitalopram parece útil en el momento depresivo agudo pero no para el mantenimiento (Fountoulakis et al., 2013) y finalmente, la fluoxetina en combinación con olanzapina se relaciona con una mayor tasa de inducción de CR (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017).

Recientes estudios señalan la ketamina como tratamiento de la depresión en el TB, no se han encontrado revisiones donde se tenga en cuenta el especificador clínico CR en el tratamiento con ketamina. Destaca que en una de las revisiones se señala que un paciente tratado con ketamina (tras tres infusiones) experimentó CR (Henter et al., 2017), en otra se señala otro paciente con CR que presenta mejoría clínica con este tratamiento (Chan et al., 2018), y otras revisiones no consideran el viraje a manía un riesgo significativo de este tratamiento en concreto (Lener, Kadriu, & Zarate, 2017).



Tratamiento de mantenimiento en la Ciclación Rápida (Tabla 4).

Se han propuesto diferentes tratamientos de mantenimiento que tienen como objetivo perpetuar el estado de eutimia y prevenir la aparición de nuevas ciclaciones.

Empezando por los estabilizadores del ánimo, el litio en monoterapia tiene un nivel de recomendación de 2-3 y de evidencia de II en el tratamiento de mantenimiento y en la prevención de nuevas ciclaciones (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017; Malhi et al., 2012). A pesar de ello, se relaciona con una peor respuesta comparado con los pacientes que no presentan CR (Goldberg, 2019; Grillault Laroche, Etain, Severus, Scott, & Bellivier, 2020; Hui et al., 2019; Montlahuc et al., 2019; Post, 2016; Volkmann et al., 2020). La combinación de litio con carbamazepina tiene un nivel de recomendación de 2-3 y una evidencia menor que el litio en monoterapia, siendo de nivel III (Fountoulakis et al., 2012; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017; Malhi et al., 2012; Post, 2016; Volkmann et al., 2020). Esta combinación se ha mostrado significativa en el mantenimiento de la estabilidad clínica en comparación a otros tratamientos (Fountoulakis et al., 2013).

Respecto al valproato, no hay consenso, algunos estudios afirman que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación al respecto (Kripke et al., 2015; Teatero et al., 2014) a la vez que otros sí que realizan recomendaciones muy diferentes entre ellas. Por un lado, algunos estudios muestran que no hay diferencias entre el tratamiento de mantenimiento con valproato en monoterapia respecto al litio en monoterapia, o la combinación de ambos (Cipriani, Reid, Young, Macritchie, & Geddes, 2013; Fountoulakis et al., 2013; Volkmann et al., 2020), otros estudios recomiendan el valproato en monoterapia por encima del litio (Rosa, Fountoulakis, Siamouli, Gonda, & Vieta, 2011), mientras que otros indican que el valproato no está recomendado en monoterapia (Post, 2016). Finalmente, algunos estudios recomiendan terapia combinada de litio y valproato (Goldberg, 2019). Respecto a la lamotrigina, destacaremos que hay conclusiones discordantes pues, mientras que algunas revisiones demuestran que la lamotrigina no es efectiva en el tratamiento de mantenimiento (recomendación de nivel 5) (Amann, Born, Crespo, Pomarol-Clotet, & McKenna, 2011; Bowden & Singh, 2012; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017), otras revisiones mencionan que este tratamiento en monoterapia es más efectivo que el placebo en conseguir y mantener el ánimo eutímico en CR (Amann et al., 2011; Fountoulakis et

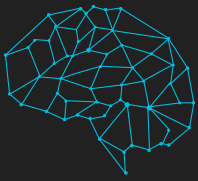
al., 2013; Goldberg, 2019). Una revisión sugiere que podría ser útil en el tratamiento de mantenimiento del TB II pero no en el TB tipo I (Fountoulakis et al., 2013).

Pasando a los antidepresivos, como ya se ha mencionado, hay cierta controversia respecto a su potencial inductor de CR (Dell'Osso, Cremaschi, Spagnolin, Ketter, & Altamura, 2013; Gitlin, 2018; Tundo et al., 2011), aunque en la mayoría de las revisiones se concluye que no hay suficiente evidencia demostrada. En una de las revisiones se destacó un estudio aislado en que observaron el riesgo de inducir CR en forma de un aumento del número de depresiones (algo que va en contra de la mayoría de la literatura revisada) (Post, 2016).

Como conclusión, la mayoría de las revisiones resaltan que los antidepresivos no están indicados para el tratamiento de mantenimiento del TB sin especificar si padecen CR comórbido o no, por lo que la prudencia desaconseja su uso en tratamiento de mantenimiento salvo casos individuales y especiales (Post, 2016). En todo caso, se retirarán lo antes posible.

Finalmente, respecto a los antipsicóticos no hay consenso claro pero según las publicaciones revisadas son un tratamiento de mantenimiento útil (Zupancic, 2011). Destaca entre todos el aripiprazol en monoterapia, con una eficacia de nivel 3 (Fountoulakis et al., 2012, 2013; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017), incluso se describe como fármaco bien tolerado y efectivo en niños y adolescentes, con pocos efectos adversos (Kirino, 2014). La quetiapina en algunos estudios se sitúa como fármaco superior al valproato en el mantenimiento de pacientes y para evitar episodios depresivos (Zupancic, 2011) pero sin haber demostrado utilidad en la prevención de episodios maníacos o hipomaníacos (Fountoulakis et al., 2013).

El tratamiento combinado de antipsicóticos de segunda generación con estabilizadores del ánimo se recomienda en algunos estudios por encima de la monoterapia con estabilizadores (Goldberg, 2019): por ejemplo, la quetiapina combinada con litio tienen un nivel de recomendación de nivel 2 (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017). En esa dirección, una de las revisiones concluye que, en caso de pacientes pediátricos y adolescentes con CR, el tratamiento de elección son los antipsicóticos típicos o alguno de los atípicos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona) junto a estabilizadores del ánimo (Kirino, 2014). Respecto a la olanzapina, que es claramente útil en el tratamiento de la fase aguda, todavía no hay suficiente evidencia para demostrar su utilidad en el tratamiento de mantenimiento (Fountoulakis et al., 2013; Fountoulakis, Yatham, et al., 2017; Jon et al., 2020).



En una de las revisiones se estudia la utilidad de la clozapina en pacientes con TB resistente, entre los que se especifican los pacientes con CR, y se observa que este tratamiento es eficaz, especialmente combinado con litio (Li, Tang, Wang, & de Leon, 2015). Por último, comentar que determinados tratamientos antipsicóticos inyectables de larga duración también se han propuesto como tratamientos de prevención de recaídas en pacientes con TB y CR (Chou et al., 2015; Kishi, Oya, & Iwata, 2016; Tondo et al., 2021). Entre ellos destacar que la risperidona inyectable de larga duración (Risperidone long-acting injectable, RLAI), combinada con el tratamiento habitual de los pacientes ("treatment as usual", TAU) parece alargar los periodos entre ciclaciones, con una recomendación de nivel 2 (Fountoulakis, Yatham, et al., 2017).

Otros tratamientos

Como alternativa a los tratamientos farmacológicos clásicos, cabe mencionar otras opciones. Por un lado, las terapias de estimulación cerebral, destacando por encima de todas la terapia electroconvulsiva (TEC) que se considera como tratamiento de primera línea de la CR, ya que se ha observado que no induce ciclación ni aceleración y algunos estudios muestran una reducción de la morbilidad en pacientes TB con este descriptor clínico. Por tanto podría ser una alternativa al tratamiento con diferentes fármacos cuando no consiguen la eutimia con el mantenimiento farmacológico de estos pacientes o bien cuando estos puedan inducir un cambio de polaridad. En un estudio se describe el TEC como un tratamiento que asocia un mayor periodo libre de enfermedad, menor cambio de polaridad y menor frecuencia de episodios (Medda, Toni, & Perugi, 2014).

Otra de las terapias de estimulación cerebral es la estimulación del nervio vago (VNS). Una de las revisiones del trabajo se centra específicamente en la evaluación de esta terapia como tratamiento de diferentes patologías mentales y destaca un estudio que se centra en la CR resistente y en el tratamiento de esta con VNS, encontrando mejoras significativas en la clínica depresiva y en el funcionamiento global (Cimpianu, Strube, Falkai, Palm, & Hasan, 2017).

Existen también al menos un caso clínico publicado relativo a la utilidad de la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) en la CR, también como tratamiento de mantenimiento (Dell'osso & Altamura, 2009). En todo caso, esta prometedora técnica, que está demostrando su eficacia en casos resistentes de depresión bipolar (Dell'osso et al., 2019; Mak

et al., 2021), necesitaría más estudios al respecto en la CR.

En relación a la genética del TB y los posibles tratamientos relacionados con esta, a destacar los estudios con el bloqueador de los canales de calcio dihidropiridina nimodipino (relacionado con el gen que codifica la subunidad alfa-1 del canal de calcio tipo L, mencionado anteriormente), ya que se ha visto que tiene cierta evidencia de efectos antimaniacos y antidepresivos, particularmente en pacientes con TB con CR ó CUR (Post, 2016) y combinado con litio o valproato.

Por otro lado, se afirma que algunas características epigenéticas podrían estar relacionadas con la expresión de esta enfermedad. Por tanto, nuevos medicamentos que inciden sobre estas podrían ser en el futuro tratamientos para el TB en general y en particular de la CR (Peedicayil, 2014).

Teniendo en cuenta que el TB se ha relacionado con alteraciones tiroideas, se ha propuesto que la levotiroxina podría ser un tratamiento adyuvante en algunos pacientes, especialmente en aquellos que presentan CR (Parmentier & Sienaert, 2018; Post, 2016).

Otro tratamiento propuesto es la terapia lumínica, que se basa en la relación entre la CR y la alteración del ritmo circadiano, mencionándose en una revisión como tratamiento en la fase depresiva en CR, sin riesgo de que se produzca un cambio de fase (Dallaspezia & Benedetti, 2015). Se recomienda también el mantenimiento del ciclo luz-oscuridad regular para la estabilización de la CR (Dallaspezia & Benedetti, 2015; Dallaspezia, Suzuki, & Benedetti, 2015).

Finalmente, a nivel psicológico, destaca una revisión centrada en el tratamiento de la ansiedad comórbida al TB, en la que aparece un estudio donde se concluye que la terapia cognitivo-conductual tiene eficacia en el tratamiento de la CR (Stratford et al., 2015).

CONCLUSIONES

La conclusión más relevante de esta metarevisión es que todavía no hay evidencia suficiente como para poder extraer conclusiones de alta recomendación sobre la CR (Fountoulakis, Vieta, et al., 2017). Es necesaria la realización de ensayos clínicos randomizados con el objetivo de poder conocer mejor cómo se comporta este descriptor y así poder tener un mejor manejo clínico de este. Además, hoy en día todavía hay dudas sobre la etiopatogenia de la CR, no se sabe bien el mecanismo por el cual se produce ni tampoco se sabe claramente cuáles son sus desencadenantes. Otro aspecto importante que podría ser objeto de futuros estudios sería aclarar la re-

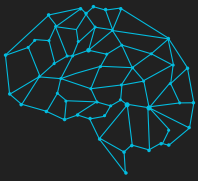


lación que existe entre la TLP y la CR, así como la influencia exacta del abuso de alcohol y otras drogas en la aparición de CR. Hemos encontrado también que la CR se relaciona con la obesidad y con un estado proinflamatorio elevado. Nuevos estudios podrían abrir la puerta al hipotético uso de antiinflamatorios o inmunomoduladores como tratamiento para la CR, especialmente cuando se asocia a migraña.

Respecto al tratamiento en la CR, la principal conclusión es que actualmente no hay un tratamiento claro de elección ni para los episodios agudos ni para el tratamiento de mantenimiento en CR. No hay suficientes estudios bien realizados para poder realizar una buena recomendación de tratamiento, especialmente en lo que concierne al tratamiento de mantenimiento, ya que en general los niveles de recomendación y de evidencia son bajos. Sería necesaria la realización de nuevos estudios, especialmente centrados en la estabilización de la enfermedad así como en la prevención de nuevas ciclaciones y en el tratamiento de mantenimiento, y no tanto en los tratamientos exclusivos de fases agudas.

BIBLIOGRAFIA

1. Agnew-Blais, J., & Danese, A. (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, Vol. 3, pp. 342–349. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00544-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00544-1)
2. Amann, B., Born, C., Crespo, J. M., Pomarol-Clotet, E., & McKenna, P. (2011). Lamotrigine: When and where does it act in affective disorders? A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, Vol. 25, pp. 1289–1294. <https://doi.org/10.1177/0269881110376695>
3. American Psychiatric Association. (2013). *Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5*. Arlington, VA.
4. Antosik-Wójcicka, A., Stefanowski, B., & więcicki, Ł. (2015). Efficacy and safety of antidepressant's use in the treatment of depressive episodes in bipolar disorder - Review of research. *Psychiatria Polska*, Vol. 49, pp. 1223–1239. <https://doi.org/10.12740/PP/37914>
5. Backstrom, T., Sanders, D., Leask, R., Davidson, D., Warner, P., & Bancroft, J. (1983). Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. II. Hormonal levels and their relationship to premenstrual symptoms. *Psychosomatic Medicine*, Vol. 45, pp. 503–507.
6. Baldessarini, R. J., Vázquez, G. H., & Tondo, L. (2020). Bipolar depression: a major unsolved challenge. *International Journal of Bipolar Disorders*, Vol. 8, p. 1. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0160-1>
7. Bally, N., Zullino, D., & Aubry, J. M. (2014). Cannabis use and first manic episode. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 165, pp. 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.038>
8. Bartoli, F., Crocama, C., & Carrà, G. (2020). Clinical correlates of DSM-5 mixed features in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 276, pp. 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.035>
9. Bauer, M., Goetz, T., Glenn, T., & Whybrow, P.C. (2008). The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *Journal of Neuroendocrinology*, Vol. 20, pp. 1101–1114.
10. Bauer, M., Andreassen, O. A., Geddes, J. R., Vedel Kessing, L., Lewitzka, U., Schulze, T. G., & Vieta, E. (2018). Areas of uncertainties and unmet needs in bipolar disorders: clinical and research perspectives. *The Lancet Psychiatry*, Vol. 5, pp. 930–939. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30253-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30253-0)
11. Beatson, J. A., & Rao, S. (2013). Depression and borderline personality disorder. *The Medical Journal of Australia*, Vol. 199, pp. S24–S27. <https://doi.org/10.5694/mja12.10474>
12. Bowden, C. L., & Singh, V. (2012). Lamotrigine (Lamictal IR) for the treatment of bipolar disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, Vol. 13, pp. 2565–2571. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.741590>
13. Buoli, M., Dell'Osso, B., Caldiroli, A., Carnevali, G. S., Serati, M., Suppes, T., ... Altamura, A. C. (2017). Obesity and obstetric complications are associated with rapid-cycling in Italian patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 208, pp. 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.010>
14. Buoli, M., Serati, M., & Altamura, A. C. (2017). Biological aspects and candidate biomarkers for rapid-cycling in bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Research*, Vol. 258, pp. 565–575. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.059>
15. Carvalho, A. F., Dimellis, D., Gonda, X., Vieta, E., McIntyre, R. S., & Fountoulakis, K. N. (2014). Rapid cycling in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 75. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08905>
16. Cerimele, J. M., Bauer, A. M., Fortney, J. C., & Bauer, M. S. (2017). Patients with co-occurring bipolar disorder and posttraumatic stress disorder: A rapid review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 78, pp. e506–e514. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10897>
17. Chakrabarti, S. (2011). Thyroid functions and bipolar affective disorder. *Journal of Thyroid Research*, Vol. 2011, p. 306367. <https://doi.org/10.4061/2011/306367>
18. Chan, L. F., Eu, C. L., Soh, S. Y., Maniam, T., Kadir, Z. S., Chong, B. T. W., ... Kahn, D. A. (2018). Is Ketamine the Future Clozapine for Depression? A Case Series and Literature Review on Maintenance Ketamine in Treatment-resistant Depression with Suicidal Behavior. *Journal of Psychiatric Practice*, Vol. 24, pp. 279–291. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000316>
19. Chou, Y. H., Chu, P. C., Wu, S. W., Lee, J. C., Lee, Y. H., Sun, I. W., ... Yen, Y. C. (2015). A Systemic Review and Experts' Consensus for Long-acting Injectable Antipsychot. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, Vol. 13, pp. 121–128. <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.2.121>
20. Cimpianu, C. L., Strube, W., Falkai, P., Palm, U., & Hasan, A. (2017). Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *Journal of Neural Transmission*, Vol. 124, pp. 145–158. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1642-2>
21. Cipriani, A., Reid, K., Young, A. H., Macritchie, K., & Geddes, J. (2013). Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Vol. 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003196.pub2>
22. Constant, E. L., de Volder, A. G., Ivanou, A., Bol, A., Labar, D., Seghers, A., Cosnard, G., Melin, J., & Daumerie, C. (2001). Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 86, pp. 3864–3870. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7749>
23. Coulston, C. M., Tanius, M., Mulder, R. T., Porter, R. J., & Malhi, G. S. (2012). Bordering on bipolar: The overlap between borderline personality and bipolarity. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, Vol. 46, pp. 506–521. <https://doi.org/10.1177/0004867412445528>



24. da Costa, S. C., Passos, I. C., Réus, G. Z., Carvalho, A. F., Soares, J. C., & Quevedo, J. (2016). The Comorbidity of Bipolar Disorder and Migraine: The Role of Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress. *Current Molecular Medicine*, Vol. 16, pp. 179–186. <https://doi.org/10.2174/1566524016666160126144440>
25. Dallaspazia, S., & Benedetti, F. (2015). Chronobiology of Bipolar Disorder: Therapeutic Implication. *Current Psychiatry Reports*, Vol. 17. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0606-9>
26. Dallaspazia, S., Suzuki, M., & Benedetti, F. (2015). Chronobiological Therapy for Mood Disorders. *Current Psychiatry Reports*, Vol. 17. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0633-6>
27. Dell'osso, B., & Altamura, A. C. (2009). Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy. *World Journal of Biological Psychiatry*, Vol. 10, pp. 673–676. <https://doi.org/10.1080/15622970701806192>
28. Dell'Osso, B., Cremaschi, L., Spagnolin, G., Ketter, T. A., & Altamura, A. C. (2013). Augmentative dopaminergic interventions for treatment-resistant bipolar depression: A focus on dopamine agonists and stimulants. *Journal of Psychopathology*, Vol. 19, pp. 327–340.
29. Dell'Osso, B., Mundo, E., D'Urso, N., Pozzoli, S., Buoli, M., Ciabatti, M., Rosanova, M., Massimini, M., Bellina, V., Mariotti, M., & Altamura, A. C. (2019). Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disorders*, Vol. 11, pp. 76–81. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00651.x>
30. Dualibe, A. L., & Osório, F. L. (2017). Bipolar disorder and early emotional trauma: A critical literature review on indicators of prevalence rates and clinical outcomes. *Harvard Review of Psychiatry*, Vol. 25, pp. 198–208. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000154>
31. Duan, J., Yang, R., Lu, W., Zhao, L., Hu, S., & Hu, C. (2021). Comorbid Bipolar Disorder and Migraine: From Mechanisms to Treatment. *Frontiers in Psychiatry*, Vol. 11, p. 560138. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.560138>
32. Etain, B., Aas, M. (2021). Childhood Maltreatment in Bipolar Disorders. *Current topics in Behavioral neurosciences*, Vol. 48, pp. 277–301. https://doi.org/10.1007/7854_2020_149
33. Finseth, P. I., Morken, G., Malt, U. F., Andreassen, O. A., & Vaaler, A. E. (2014). Risk factors of cycle acceleration in acutely admitted patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 130, pp. 388–396. <https://doi.org/10.1111/acps.12308>
34. Fountoulakis, K. N., Kasper, S., Andreassen, O., Blier, P., Okasha, A., Severus, E., ... Vieta, E. (2012). Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: A report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Vol. 262. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0323-x>
35. Fountoulakis, K. N., Kontis, D., Gonda, X., & Yatham, L. N. (2013). A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, Vol. 15, pp. 115–137. <https://doi.org/10.1111/bdi.12045>
36. Fountoulakis, K. N., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Grunze, H., Blier, P., ... Kasper, S. (2017). The international college of neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 4: Unmet needs in the treatment of bipolar disorder and recommendations for future research. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Vol. 20, pp. 196–205. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw072>
37. Fountoulakis, K. N., Yatham, L., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Blier, P., ... Moeller, H. J. (2017). The international college of neuro-psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, grading of the evidence, and a precise algorithm. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Vol. 20, pp. 121–179. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw100>
38. Fountoulakis, K. N., Young, A., Yatham, L., Grunze, H., Vieta, E., Blier, P., ... Kasper, S. (2017). The international college of neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and methods of the development of guidelines. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Vol. 20, pp. 98–120. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw091>
39. Fruzzetti, F., & Fidecicchi, T. (2020). Hormonal Contraception and Depression: Updated Evidence and Implications in Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation*, Vol. 40, pp. 1097–1106. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00966-8>
40. Galvez, J. F., Bauer, I. E., Sanches, M., Wu, H. E., Hamilton, J. E., Mwangi, B., ... Soares, J. C. (2014). Shared clinical associations between obesity and impulsivity in rapid cycling bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 168, pp. 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.054>
41. Geoffroy, P. A., Bellivier, F., Scott, J., & Etain, B. (2014). Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 168, pp. 210–223. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.002>
42. Gitlin, M. J. (2018). Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy. *International Journal of Bipolar Disorders*, Vol. 6, p. 25. <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0133-9>
43. Gogos, A., Ney, L. J., Seymour, N., Van Rheenen, T. E., & Felmingham, K. L. (2019). Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? *British Journal of Pharmacology*, Vol. 176(21), pp. 4119–4135. <https://doi.org/10.1111/bph.14584>
44. Goldberg, J. F. (2019). Personalized Pharmacotherapy for Bipolar Disorder: How to Tailor Findings From Randomized Trials to Individual Patient-Level Outcomes. *FOCUS*, 17(3), 206–217. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20190005>
45. Grillault Laroche, D., Etain, B., Severus, E., Scott, J., & Bellivier, F. (2020). Socio-demographic and clinical predictors of outcome to long-term treatment with lithium in bipolar disorders: a systematic review of the contemporary literature and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *International Journal of Bipolar Disorders*, Vol. 8, p. 40. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00203-3>
46. Gu, W., Zhao, Q., Yuan, C., Yi, Z., Zhao, M., & Wang, Z. (2022). Impact of adverse childhood experiences on the symptom severity of different mental disorders: a cross-diagnostic study. *General Psychiatry*, Vol. 35, p. e100741. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2021-100741>
47. Halder, N. (2015). Mania. In: *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences: Second Edition* (pp. 484–489). <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.27037-2>
48. Henry, C., Phillips, M., Leibenluft, E., M'Bailara, K., Houenou, J., & Leboyer, M. (2012). Emotional dysfunction as a marker of bipolar disorders. *Frontiers in Bioscience - Elite*, Vol. 4 E(7), 2722–2730. <https://doi.org/10.2741/e578>
49. Henter, I. D., de Sousa, R. T., Gold, P. W., Brunoni, A. R., Zarate, C. A., & Machado-Vieira, R. (2017). Mood Therapeutics: Novel Pharmacological Approaches for Treating Depression. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, Vol. 10, pp. 153–166. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1253472>
50. Holtzman, J. N., Miller, S., Hooshmand, F., Wang, P. W., Chang, K. D., Hill, S. J., ... Ketter, T. A. (2015). Childhood-compared to adolescent-onset bipolar disorder has more statistically significant clinical correlates. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 179, pp. 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.019>



51. Hozer, F., & Houenou, J. (2016). Can neuroimaging disentangle bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders*, Vol. 195, pp. 199–214. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.039>
52. Hui, T. P., Kandola, A., Shen, L., Lewis, G., Osborn, D. P. J., Geddes, J. R., & Hayes, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 140, pp. 94–115. <https://doi.org/10.1111/acps.13062>
53. Jawad, I., Watson, S., Haddad, P. M., Talbot, P. S., McAllister-Williams, R. H., & Ibrahim Jawad, Stuart Watson, Peter M. Haddad, P. S. T. and R. H. M.-W. (2018). Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, Vol. 8, pp. 349–363. <https://doi.org/10.1177/2045125318804364>
54. Jon, D. I., Woo, Y. S., Seo, J. S., Lee, J. G., Jeong, J. H., Kim, W., ... Bahk, W. M. (2020). The Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP): Changes in preferred treatment strategies and medications over 16 years and five editions. *Bipolar Disorders*, Vol. 22, pp. 461–471. <https://doi.org/10.1111/bdi.12902>
55. Joslyn, C., Hawes, D. J., Hunt, C., & Mitchell, P. B. (2016). Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disorders*, Vol. 18, pp. 389–403. <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
56. Keedwell, P. A., & Young, A. H. (2014). Emerging drugs for bipolar depression: An update. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, Vol. 19, pp. 25–36. <https://doi.org/10.1517/14728214.2014.872628>
57. Kirino, E. (2014). Profile of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, Vol. 5, p. 211. <https://doi.org/10.2147/ahmt.s50015>
58. Kishi, T., Oya, K., & Iwata, N. (2016). Long-acting injectable antipsychotics for prevention of relapse in bipolar disorder: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Vol. 19, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw038>
59. Kripke, D. F., Elliott, J. A., Welsh, D. K., & Youngstedt, S. D. (2015). Photoperiodic and circadian bifurcation theories of depression and mania. *F1000Research*, Vol. 4, p. 107. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6444.1>
60. Lener, M. S., Kadriu, B., & Zarate, C. A. (2017). Ketamine and Beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression. *Drugs*, Vol. 77, pp. 381–401. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0702-8>
61. Li, X. bin, Tang, Y. L., Wang, C. Y., & de Leon, J. (2015). Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disorders*, Vol. 17, pp. 235–247. <https://doi.org/10.1111/bdi.12272>
62. Lin, P.-I. (2006). Clinical Correlates and Familial Aggregation of Age at Onset in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 163, pp. 240–246. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.240>
63. Mak, A. D. P., Neggers, S. F. W., Leung, O. N. W., Chu, W. C. W., Ho, J. Y. M., Chou, I. W. Y., Chan, S. S. M., Lam, L. C. W., & Lee, S. (2021). Antidepressant efficacy of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in antidepressant-nonresponding bipolar depression: a single-blind randomized sham-controlled trial. *International Journal of Bipolar Disorders*, Vol. 9, p. 40. <https://doi.org/10.1186/s40345-021-00245-1>
64. Malhi, G. S., Bargh, D. M., Cashman, E., Frye, M. A., & Gitlin, M. (2012). The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model. *Bipolar Disorders*, Vol. 14, pp. 66–89. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.00993.x>
65. Medda, P., Toni, C., & Perugi, G. (2014, December 10). The Mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*, Vol. 30, pp. 275–282. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000160>
66. Montlahuc, C., Curis, E., Grillault Laroche, D., Bagoë, G., Etain, B., Bellivier, F., & Chevret, S. (2019). Response to Lithium in Patients with Bipolar Disorder: What are Psychiatrists' Experiences and Practices Compared to Literature Review? *Pharmacopsychiatry*, Vol. 52, pp. 70–77. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100521>
67. Morriss, R., Kendall, T., Braidwood, R., Byng, R., Cipriani, A., James, A., ... Wilson, F. (2014). The NICE guideline on the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. *The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists*, Vol. 185, pp. 1–389.
68. Muneer, A. (2013). Treatment of the depressive phase of bipolar affective disorder: A review. *Journal of the Pakistan Medical Association*, Vol. 63, pp. 763–769.
69. NHMRC National Health and Medical Research Council. (1998). *A guide to the Development, Evaluation and Implementation of Clinical Practice Guidelines*. Retrieved from http://www.ausinfo.gov.au/general/gen_hottobuy.htm
70. Park, Y.-M., Shekhtman, T., & Kelseo, J. R. (2020). Effect of the Type and Number of Adverse Childhood Experiences and the Timing of Adverse Experiences on Clinical Outcomes in Individuals with Bipolar Disorder. *Brain Sciences*, Vol. 27, p. 254. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050254>
71. Parmentier, T., & Sienaert, P. (2018). The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: A review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 229, pp. 410–414. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.071>
72. Peedicayil, J. (2014). Epigenetic approaches for bipolar disorder drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, Vol. 9, pp. 917–930. <https://doi.org/10.1517/17460441.2014.922537>
73. Post, R. M. (2016). Treatment of Bipolar Depression: Evolving Recommendations. *Psychiatric Clinics of North America*, Vol. 39, pp. 11–33. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.001>
74. Post, R. M., Altshuler, L. L., Kupka, R., McElroy, S. L., Frye, M. A., Grunze, H., ... Nolen, W. A. (2021). 25 Years of the International Bipolar Collaborative Network (BCN). *International Journal of Bipolar Disorders*, Vol. 9, p. 13. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00218-w>
75. Rakofsky, J. J., & Dunlop, B. W. (2013). Do alcohol use disorders destabilize the course of bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders*, Vol. 145, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.012>
76. Rapkin, A. J., Biggio, G., & Concas, A. (2006). Oral contraceptives and neuroactive steroids. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, Vol. 84, pp. 628–634. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.06.008>
77. Reininghaus, E. Z., Lackner, N., Fellendorf, F. T., Bengesser, S., Birner, A., Reininghaus, B., ... McIntyre, R. S. (2014). Weight cycling in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 171, pp. 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.006>
78. Rosa, A. R., Fountoulakis, K., Siamouli, M., Gonda, X., & Vieta, E. (2011). Is Anticonvulsant Treatment of Mania a Class Effect? Data from Randomized Clinical Trials. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, Vol. 17, pp. 167–177. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00089.x>
79. Rubinow, D. R., Schmidt, P. J., Roca, C. A. (1998). Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biological Psychiatry*, Vol. 44, pp. 839–850.
80. Segura, A. G., Mitjans, M., Jiménez, E., Fatjó-Vilas, M., Ruiz, V., Saiz, P. A., García-Portilla, M. P., González-Blanco, L., Bobes, J., Vieta, E., Benabarre, A.,



- & Arias, B. (2019). Association of childhood trauma and genetic variability of CRH-BP and FKBP5 genes with suicidal behavior in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 255, pp. 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.014>.
81. Serra, G., Uchida, M., Battaglia, C., Casini, M., Chiara, L., Biederman, J., ... Wozniak, J. (2016). Pediatric mania: The controversy between euphoria and irritability. *Current Neuropharmacology*, Vol. 15, pp. 386-393. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160607100403>
82. Sierra, P., Cámara, R., Tobella, H., & Livianos, L. (2014). What is the real significance and management of major thyroid disorders in bipolar patients? *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, Vol. 7, pp. 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2013.07.005>.
83. Stratford, H. J., Cooper, M. J., di Simplicio, M., Blackwell, S. E., & Holmes, E. A. (2015). Psychological therapy for anxiety in bipolar spectrum disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, Vol. 35, pp. 19-34. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.11.002>
84. Swann, A. C., Lafer, B., Perugi, G., Frye, M. A., Bauer, M., Bahk, W. M., ... Suppes, T. (2013). Bipolar mixed states: An international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 170, pp. 31-42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030301>
85. Teatero, M. L., Mazmanian, D., & Sharma, V. (2014). Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, Vol. 16, pp. 22-36. <https://doi.org/10.1111/bdi.12138>
86. Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2021). Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, Vol. 23, pp. 14-23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>
87. Tundo, A., Cavalieri, P., Navari, S., & Marchetti, F. (2011). Treating bipolar depression - Antidepressants and alternatives: A critical review of the literature. *Acta Neuropsychiatrica*, Vol. 23, pp. 94-105. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00542.x>
88. Vázquez, G. H., Holtzman, J. N., Lolich, M., Ketter, T. A., & Baldessarini, R. J. (2015). Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, Vol. 25, pp. 1501-1512. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.013>
89. Volkman, C., Bschor, T., & Köhler, S. (2020). Lithium Treatment Over the Lifespan in Bipolar Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, Vol. 11, p. 377. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00377>
90. Wilkowska, A., Szalach, L., & Cubala, W. J. (2020). Ketamine in bipolar disorder: A review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol. 16, pp. 2707-2717. <https://doi.org/10.2147/NDT.S282208>
91. Wu, M. J., Passos, I. C., Bauer, I. E., Lavagnino, L., Cao, B., Zunta-Soares, G. B., ... Soares, J. C. (2016). Individualized identification of euthymic bipolar disorder using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) and machine learning. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 192, pp. 219-225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.053>
92. Wu, R., Fan, J., Zhao, J., Calabrese, J. R., & Gao, K. (2014). The relationship between neurotrophins and bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol. 14, pp. 51-65. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.863709>
93. Zupancic, M. L. (2011). Role of atypical antipsychotics in rapid cycling bipolar disorder: A review of the literatures. *Annals of Clinical Psychiatry*, Vol. 23, pp. 141-149.