

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad bipolar: experiencia y opinión de los pacientes en el Hospital del Salvador, Santiago de Chile

Pedro RETAMAL*; Sergio STREJLIVICH**; Claudio FULLERTON*; Alberto BOTTO***; Daniela GÓMEZ*; Daniela GONZÁLEZ*; Pía VARELA****; Cecilia BRAHM****

RESUMEN

Introducción: la enfermedad bipolar es relativamente frecuente, en especial si se consideran las formas atenuadas del «espectro bipolar», sin embargo en Latinoamérica los estudios son más bien escasos. Nuestro objetivo fue conocer la opinión de pacientes con enfermedad bipolar respecto de su diagnóstico y tratamiento. Métodos: a 69 pacientes con trastorno bipolar I y II según DSM-IV se les aplicó una encuesta cuyos datos fueron analizados mediante promedio, desviación estándar y test de Chi-cuadrado. Resultados: en la muestra encontramos una elevada latencia entre el inicio de los síntomas y el correcto diagnóstico de enfermedad bipolar. En el 61% de los casos transcurren 11,9 años. En el 38% de los casos, los pacientes consultaron a más de cuatro profesionales antes del diagnóstico correcto. El error más frecuente fue esquizofrenia (29%) y depresión mayor (31%). En relación con los fármacos, la experiencia subjetiva más negativa fue con antipsicóticos clásicos, pero las acciones favorables son percibidas como muy superiores respecto de las negativas. En el 75% de los pacientes el impacto de la enfermedad fue importante, en especial en el ámbito laboral (24%) y relaciones de pareja (16%). Conclusiones: la enfermedad bipolar con frecuencia es confundida con esquizofrenia y depresión mayor. La opinión de los pacientes respecto de los fármacos es favorable, y perciben que sus vidas sufren un impacto psicosocial importante.

PALABRAS CLAVE: Trastorno Bipolar. Opinión sobre la enfermedad. Diagnóstico. Tratamiento farmacológico.

* Psiquiatra. Unidad de Enfermedades del Ánimo, Departamento de Psiquiatría Oriente, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Unidad de Enfermedades del Ánimo, Servicio de Psiquiatría Hospital del Salvador. Santiago de Chile.

** Psiquiatra. Programa de Trastornos Bipolares. Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

*** Psiquiatra. Unidad de Enfermedades del Ánimo, Departamento de Psiquiatría Oriente, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

**** Psicóloga. Unidad de Enfermedades del Ánimo, Servicio de Psiquiatría Hospital del Salvador. Santiago de Chile.

Correspondencia: Dr. Pedro Retamal C. Departamento de Psiquiatría Oriente, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Hospital Salvador. Avda. Salvador 486. Providencia. Santiago. Chile. Correo electrónico: pretamal@vtr.net

Recibido: 6-4-2007

Aceptado: 15-11-2007

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER: PERCEPTION AND EXPERIENCE OF THE PATIENTS FROM HOSPITAL DEL SALVADOR, SANTIAGO DE CHILE

SUMMARY

Introduction: bipolar disorder is a relatively common disease, specially if we consider the bipolar spectrum. There are few studies in Latin America on the subject. Our objective was to evaluate the opinion of patients with bipolar disorder about its diagnosis and treatment. Methods: a survey was applied to 69 patients with type I and II bipolar disorder (DSM-IV), and the data were analyzed according to average, standard deviation and test of Chi squared. Results: we found a high latency between the onset of the symptoms and the correct diagnosis of bipolar disorder: in 61% of the cases there was a gap of 11,9 years. In 38% of the cases, patients consulted more than four professionals before being given the correct diagnosis. The most frequent diagnostic error was schizophrenia (29%) and major depression (31%). In relation to pharmacotherapy, the most negative subjective experience was with classic antipsychotics. Nevertheless favorable therapeutics effects are perceived much more frequently. In 75% of the patients the impact of the disease was significant, especially in relation to work (24%) and relationships with partners (16%). Conclusions: bipolar disorder is frequently confused with schizophrenia and major depression, the patients' opinion of drugs is favorable and they perceive a great psychosocial impact on their daily life.

KEY WORDS: Bipolar Disorder. Attitude to health. Diagnosis. Pharmacologic therapy.

INTRODUCCIÓN

La patología bipolar en Santiago de Chile presenta una prevalencia del 1,76% en la población adulta, cifra no muy diferente a las encontradas en otros países,¹ sin embargo al utilizar un concepto amplio de enfermedad bipolar, el porcentaje puede elevarse hasta el 5% de la población.² En Chile se ha encontrado que las distintas regiones del país muestran prevalencias que oscilan entre el 0,65% y el 2,13%,³ y por otra parte, las enfermedades del ánimo tienen frecuencias similares (10%) a las encontradas en otros países.^{1,4} La tasa de suicidio por cada 100.000 habitantes/año era de seis en la década de los años noventa, con aumento sostenido a 10 en la actual década⁵ y con variación estacional similar a la del hemisferio Norte.^{6,7}

Se sabe que un elemento fundamental en el tratamiento de la enfermedad bipolar es el adecuado cumplimiento del régimen farmacoterapéutico, que depende en gran medida de la opinión del paciente sobre los medicamentos: alrededor del 50% de las recaídas se deben al abandono de las prescripciones.⁸⁻¹⁰

El presente estudio incluye pacientes atendidos en la Unidad de Enfermedades del Ánimo en el Servicio de Psiquiatría del Hospital del Salvador en Santiago, estableci-

miento con afiliación universitaria. El objetivo fue conocer la posición personal del paciente frente al diagnóstico y tratamiento. Con tal propósito, exploramos la opinión de los enfermos utilizando una encuesta diseñada y utilizada previamente en Argentina.¹¹

MATERIAL Y MÉTODOS

A lo largo del año 2002, empleamos sistemáticamente una encuesta autoadministrada con 39 preguntas de elección múltiple. Este cuestionario recoge la opinión de los pacientes respecto de distintos aspectos del diagnóstico y del tratamiento recibido, incluyendo datos sociodemográficos y un listado de siete síntomas psicóticos a efectos de su reconocimiento por parte de los informantes.¹¹ La encuesta tiene carácter exploratorio sobre un tema que no ha sido abordado en nuestro medio y para el cual no disponemos de instrumentos probados.

La respuesta de los pacientes fue realizada en forma voluntaria y anónima, previo consentimiento. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital del Salvador. El criterio básico de inclusión fue la presencia de trastorno bipolar, así como el estado de eutimia o mínima presencia de síntomas de por lo menos un año, además de la existencia en el tratamiento de uno o más estabilizadores del ánimo. El criterio principal de exclusión fue la presencia de síntomas que interferían con la vida cotidiana del paciente o una manifiesta incapacidad para responder el cuestionario por bajo nivel de instrucción. El diagnóstico se realizó a partir de la entrevista clínica de los psiquiatras de la Unidad de Enfermedades del Ánimo, según los criterios del DSM-IV.

La muestra fue conformada por 69 pacientes que se atienden en forma regular en la Unidad, el 70 % de ellos de tipo bipolar I. El análisis estadístico clasifica las respuestas según promedio, desviación estándar, test Chi-cuadrado.

RESULTADOS

Las características generales de tipo sociodemográfico de la muestra de pacientes se detallan en la tabla 1.

Aspectos relacionados con el diagnóstico

Encontramos una importante latencia entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de enfermedad bipolar. Sólo en el 14% de los casos se logró realizar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento. En la mayoría de los pacientes (61 %) pasaron un promedio de 11,9 años antes de conocer el diagnóstico e iniciar el tratamiento apropiado. En el 15 % de los casos el diagnóstico fue realizado al con-

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Variable sociodemográfica		Pacientes bipolares tipo I y II (n=69)
<i>Sexo</i>	Mujeres	74%
<i>Edad</i>	Promedio (d.s.)	45 años (15 años)
	Máximo	72
	Mínimo	21
<i>Estado Civil</i>	Solteros	39%
	Casados	29%
	Separados	30%
	Viudos	6%
	Convivientes	6%
<i>Educación</i>	Promedio años de estudio (d.s.)	11,5 años (4,9 años)
	Técnico-Universitaria	58%
<i>Educación</i>	Promedio años de estudio (d.s.)	11,5 años (4,9 años)
	Técnico-Universitaria	58%
<i>Ocupación</i>	Cesantes	47%
<i>Número de hijos por paciente</i>		1,51

sultar con el primer profesional, pero en el 38 %, el enfermo requirió consultar a más de cuatro profesionales.

En la tabla 2 aparecen los diagnósticos erróneos que recibió el 71 % de los casos (42 pacientes).

Los diagnósticos errados en 42 pacientes corresponden en su mayoría a psicosis (41 %) y depresión unipolar (31 %). El 66 % de los 69 pacientes relata síntomas psicóticos, cuya presencia induce el diagnóstico erróneo de esquizofrenia en 29% de los casos, (Chi cuadrado = 6,975; p = 0,008). Esta correlación estadística no es observada entre el diagnóstico incorrecto de depresión (unipolar) y síntomas psicóticos (Chi-cuadrado = 0,172; p = 0,678).

Información sobre el tratamiento recibido

La mayoría de los pacientes (78 %) ha necesitado hospitalización con un promedio de 1,5 veces, pero 14 personas requirieron más de cinco hospitalizaciones. El 13 %

TABLA 2. DIAGNÓSTICOS ERRÓNEOS EN 42 PACIENTES (71 %)

Diagnóstico	%	
Esquizofrenia	29	Total 41
Paranoia	5	
Psicosis	7	
Transtorno esquizoafectivo	4	
Depresión (unipolar)	31	
Crisis de maduración	2	
Psicopatía	1	
Histeria	1	
Neurosis	7	
«Crisis nerviosa»	14	

ha recibido psicoterapia individual, 13 % terapia grupal y el 19 % ha participado en grupos de autoayuda. En la tabla 3 se observa la opinión claramente favorable respecto a los medicamentos. En relación con los efectos adversos el peor recuerdo de los pacientes fue con los antipsicóticos clásicos (54 % de los casos), el mejor fue con estabilizadores del ánimo, especialmente con litio (66 % de los casos).

TABLA 3. OPINIÓN RESPECTO A LA MEDICACIÓN

Opinión positiva	%
1. Para mí la medicación tiene más cosas buenas que malas	93 %
3. Yo tomo la medicación totalmente convencido de su utilidad	84 %
4. La medicación me hace sentir más relajado	83 %
7. Yo me siento más normal cuando estoy tomando la medicación.	78 %
9. Mi pensamiento se torna más claro cuando estoy tomando la medicación.	67 %
10. Si tomo la medicación puedo prevenir las recaídas de mi enfermedad.	93 %
Opinión negativa	%
2. Me veo raro, como un zombie o como un robot desde que estoy tomando la medicación.	16 %
5. La medicación me hace sentir cansado y torpe.	26 %
6. Yo tomo la medicación cuando estoy enfermo o en crisis.	7 %
8. Yo considero que no es natural para mi mente y mi cuerpo estar bajo el control de la medicación.	38 %

Aspectos relacionados con el manejo psicoeducativo

En el 12 % de los casos (ocho pacientes), el profesional se negó a entregar el diagnóstico, de los cuales siete personas tuvieron un diagnóstico erróneo de esquizofrenia. El 72 % de los pacientes deseaban conocer su diagnóstico, no así el 28% restante. En el 50 % de las veces los pacientes se han sentido bien al conocer su diagnóstico, en el 25 % la reacción fue negativa. En las personas cercanas al paciente, ha sido bien recibido (23 %) o ha sido útil (25 %) conocer el diagnóstico de la enfermedad.

El 10 % de los encuestados piensa que hay prejuicios respecto de la enfermedad y el 97 % opina que hay falta de información.

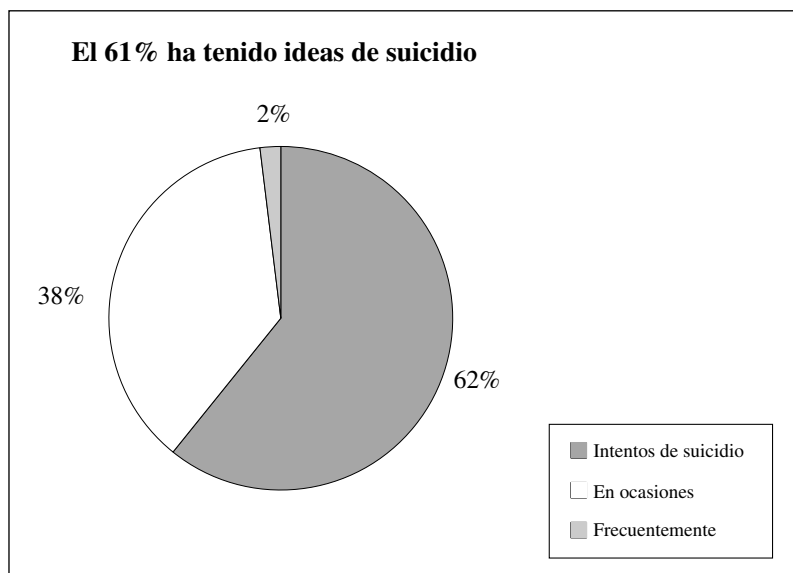
Impacto de la Enfermedad Bipolar

Impacto clínico

Cerca del 61 % de los pacientes ha tenido ideas suicidas. De este subgrupo, el 62 % ha cometido intentos suicidas con un promedio de 2,7 veces. Ver figura 1.

El tiempo promedio de padecimiento de síntomas es 14,5 años, con un máximo de 45 años. El 17 % de los pacientes ha experimentado síntomas desde la infancia.

FIGURA 1. PRESENCIA DE IDEAS DE SUICIDIO



Impacto psicosocial

Este impacto llegó a 6,4 en una escala de 1 (nulo efecto) a 10 (gran efecto). El 65 % reconoce que ha perdido amigos por culpa de la enfermedad. El 70 % opina que su trabajo se ha visto afectado, calificación que tiene un promedio de siete, en escala de 1 a 10. El 75 % de los pacientes piensa que la enfermedad le ha impedido desarrollarse con plenitud; las áreas más afectadas serían la laboral (24 %), la de relación de pareja (16 %) y la económica (15 %). El 55 % declara haber perdido su empleo en algún período a causa de la enfermedad.

DISCUSIÓN

La información recogida en este estudio representa parte de la realidad clínica vivida por un grupo de pacientes en un escenario específico. En este caso es la historia retrospectiva según la visión de los pacientes y por lo tanto tiene el sesgo del olvido. Las variaciones producidas por el paso del tiempo también pueden influir en la historia clínica anotada en los registros escritos que son la base del trabajo profesional. Otra limitación de este estudio es el hecho que los datos fueron obtenidos retrospectivamente por medio de un cuestionario autoadministrado sin que los mismos fuesen comparados por otros medios: informe por parte de un familiar u otras fuentes. Asimismo, conviene considerar que los datos se refieren a pacientes en control en una unidad clínica especializada que puede llevar a seleccionar el tipo de pacientes.¹² Si bien la muestra es pequeña, acumula la mayoría de los enfermos de la Unidad de Enfermedades del Ánimo del Servicio de Psiquiatría del Hospital del Salvador.

En nuestro estudio nos parece relevante haber encontrado similitud con los resultados obtenidos con estudios previos,^{10,13} con la encuesta original en Argentina¹¹ y otras latitudes.^{14,15} Esto nos hace pensar que los problemas detectados, en especial error y latencia en el diagnóstico correcto, deben corresponder a la dificultad del proceso para realizar el diagnóstico de enfermedad bipolar.

En cuanto a las características generales de la muestra, los pacientes tienen 1,5 hijos en promedio, tasa de natalidad inferior a la de la población general de Santiago de Chile, que fue de 1,97 en el período entre 1982 y 1992,¹⁶ pero concordante con la elevada proporción de pacientes solteros (39 % de la muestra).

Es notable la coincidencia de escolaridad promedio de la muestra chilena (11,5 años) con la de Argentina (12 años) y también la elevada proporción de sujetos con educación superior, técnica o universitaria, (58 %).¹¹ Los pacientes con educación universitaria, 13 %, es algo más elevada que el promedio en Chile, 11 %.¹⁶ Considerando que nuestros pacientes se atienden en un centro público de salud, que en su mayoría son mujeres (74 %), con niveles de educación universitaria algo más baja que la de los varones, y

con un promedio de edad de 45 años (cuando aún no se daba en Chile el gran incremento de la educación universitaria), es llamativo encontrar un nivel relativamente alto de años de estudio, a pesar de sufrir una enfermedad que en el 17 % de los casos se inició en la infancia. Este resultado puede tener su correspondencia con estudios que han asociado la enfermedad bipolar con la creatividad y el liderazgo,¹⁷⁻²⁰ así como con niveles sociales y educacionales más elevados que en la población general, en especial entre los parientes sanos de pacientes con enfermedad bipolar.^{10,18,21,22}

Por otro lado, si bien el 47 % de los pacientes declara no tener actividad cotidiana (trabajo o estudio), en contraste con el 34 % de la muestra argentina, es necesario considerar que ambos estudios no incluyeron el ítem «trabajar como ama de casa» sobre todo porque la mayoría de los encuestados son mujeres. De haberse considerado tal actividad como trabajo regular, probablemente la gran mayoría de los pacientes podrían ser considerados como con ocupación.

En la muestra argentina, el 79 % de las personas encuestadas debió esperar un promedio de 11,9 años antes de ser diagnosticadas correctamente,¹¹ porcentaje que alcanza al 61 % en el caso chileno en esa misma latencia de años. En una publicación anterior, que incluye muchos de los pacientes que fueron encuestados en este informe, la latencia en el diagnóstico correcto es similar, 12 años.¹⁰ Sin embargo la latencia era menor en los pacientes más jóvenes, con diagnóstico más reciente. Solamente el 14 % de los pacientes recibieron el diagnóstico correcto desde sus primeras consultas con los profesionales, con 38 % de pacientes que consultaron a más de cuatro profesionales antes de obtener un diagnóstico certero.

En la década de los años ochenta en algunos centros psiquiátricos de Santiago de Chile la proporción de pacientes hospitalizados con diagnóstico de esquizofrenia respecto al de enfermedad bipolar era 20:1.^{9,13,23,24} Tiempo después, en algunos centros asistenciales se consignó una proporción de 2:1, probablemente no por un cambio en el tipo de pacientes que consultaban sino por pautas más apropiadas de diagnóstico.¹³ Al mismo tiempo se observó un aumento de las prescripciones de litio en aquellos lugares en que se aplicaron mejores normas diagnósticas.⁹ Dificultades similares han sido descritas en Estados Unidos en la década de los años setenta,^{15,25,26} y a finales de los noventa aún se informaba que existía una latencia superior a ocho años en el diagnóstico correcto de enfermedad bipolar.¹⁴

En los casos de enfermedad bipolar equívocamente calificados como esquizofrenia, se presentan delirios, alucinaciones y otros síntomas psicóticos¹⁵ y también pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad afectiva presentan síntomas psicóticos, entre un 20 % y un 50 % de los casos. Tal fue el caso en nuestro estudio y el realizado en Argentina.¹¹ En nuestra muestra la presencia de psicosis en el curso de la evolución induce al error de diagnosticar esquizofrenia, con datos que tienen significación estadística. Con frecuencia se pensaba que los síntomas psicóticos o el funcionamiento

psicótico de la personalidad²⁷ se asociaba exclusivamente con esquizofrenia, «error histórico» del que han sido víctimas muchas personas.^{2,11,13,23} Obviamente, la carencia de certeza diagnóstica expondrá a los pacientes a los efectos inconvenientes de los medicamentos, en especial antipsicóticos clásicos.^{28,29}

El otro error en el diagnóstico previo al de enfermedad bipolar fue depresión (monopolar) en el 31 % de los casos, que en la muestra argentina corresponde al 66 %.¹¹ Si bien el diagnóstico de enfermedad bipolar tiene como requisito primordial la existencia de al menos un episodio maníaco o hipomaníaco,⁴ la frecuencia de síntomas depresivos en la enfermedad bipolar obliga a prestar estrecha atención a factores predictivos de evolución desde la patología monopolar a la bipolar^{30,31} y que en el volumen total de depresiones, puede constituir una proporción de hasta entre un 20 % y un 40 %.^{2,30,32} En estas depresiones «pseudounipolares» el uso de fármacos antidepresivos sin estabilizador del ánimo expone al paciente a una evolución más tórpida: *switch* maníaco y aparición de ciclos rápidos.^{33,34}

Estos errores en el diagnóstico se han reflejado en el 38 % de nuestros pacientes que debieron consultar a más de cuatro profesionales antes de obtener el diagnóstico de enfermedad bipolar. El diagnóstico erróneo está asociado con estigmatización, menor adherencia terapéutica, efectos colaterales farmacológicos, impacto contratransferencial y disminución de la relevancia de la especialidad.^{2,9,23,35}

Los pacientes informan que el peor recuerdo del tratamiento recibido en el 54% de los casos corresponde a los neurolepticos clásicos, en especial al haloperidol. Este problema puede contribuir a la deficiente adherencia al tratamiento,^{10,36} sobre todo porque los pacientes con patología afectiva pueden presentar una especial sensibilidad a los efectos adversos de los antipsicóticos.²³ Asimismo, los antipsicóticos clásicos pueden contribuir a enmascarar el diagnóstico de enfermedad bipolar, al acentuar la dificultad para expresar emociones, similar al compromiso afectivo que se observa en la esquizofrenia^{23,37} y por tal razón se prefieren los atípicos.³⁸⁻⁴⁰ La gran mayoría de nuestros pacientes tiene buena opinión respecto de los fármacos sobre todo mejor recuerdo con los estabilizadores del ánimo, en especial el litio.

Es evidente que la opinión de los pacientes tiene valor en el manejo psicoeducativo^{8,10} y farmacoterapéutico.^{11,36,41} Desde el punto de vista psicoeducativo, la mitad de los encuestados indica que se han sentido bien al enterarse del diagnóstico y que las personas cercanas lo han recibido favorablemente. En nuestra muestra sólo el 19% de los pacientes había participado en grupos terapéuticos o educativos a pesar de la importancia que se le atribuye.^{9,20,37,42,43} Además un número muy escaso ha recibido algún tipo de psicoterapia, a pesar de sus progresos en el manejo de la enfermedad bipolar.^{8,17,37,34,42,44-47} Nos parece que un elemento que atenta contra tal participación en nuestros enfermos podría ser la alteración de la personalidad, y que hemos observado en el test de Rorschach.²⁷

El alto porcentaje de encuestados que relata haber sufrido ideas suicidas (61%) y el hecho de que el 38% ha realizado intentos de suicidio, con un promedio de 2,7 veces, indica, al igual que en la muestra argentina,¹¹ la gravedad de esta patología, que podría llevar al suicidio a un elevado número de pacientes,^{14,17,48,49} provocando impacto contratransferencial en el equipo terapéutico, con costos tanto sobre la estabilidad emocional como en la calidad del desempeño profesional.⁶

Los pacientes consideran que la enfermedad ha causado gran efecto social y laboral, traducido en cesantía, pérdida de amistades y quizás una menor tasa de natalidad. Lo sorprendente es que este impacto no fue considerado durante varios decenios. Es posible que tal situación se deba a la excesiva influencia de la clínica tradicional que, al comparar el curso del cuadro bipolar con la menor recuperación interbrote en la psicosis esquizofrénica hizo olvidar las complicaciones sociales de la patología afectiva.^{42,46,50} Se sabe que los pacientes que sufren síntomas psicóticos y en los que el diagnóstico ocurre luego de latencia prolongada tienen peor pronóstico, así como los que tienen escaso soporte psicosocial, pobre adherencia y abuso concomitante de sustancias.^{12,20,45-47,51}

BIBLIOGRAFÍA

1. Vicente B, Saldivia S, Rioseco P, Vielma M, Escobar B, Medina E, et al. Trastornos psiquiátricos en diez comunas de Santiago: prevalencia de seis meses. *Revista de Psiquiatría Chile*. 1994;11:194-202.
2. Akiskal H. Classification Diagnosis and Boundaries of Bipolar Disorder: A Review. En: Maj M, Akiskal H, López-Ibor JJ, Sartorius N, editors. *Bipolar Disorder*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry. Chichester: John Wiley & Sons; 2002. p. 1-52.
3. Vicente B, Rioseco P, Valdivia S, Madariaga C, Vielma M, Muñoz M, et al. Prevalencia de vida de algunos trastornos psiquiátricos en la provincia de Concepción. *Revista de Psiquiatría Chile*. 1992;19:1050-60.
4. Alarcón RD, Mazzotti G. Epidemiología del Trastorno Bipolar. En: Correa E, Silva H, Risco L, editores. *Trastornos Bipolares*. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2006. p. 39-54.
5. *Las Enfermedades Mentales en Chile: Magnitud y Consecuencias*. Santiago de Chile: Ministerio de Salud de Chile; 1999.
6. Retamal P, Reszczyński C, Osorio M. Aspectos generales del suicidio en Chile. *Boletín del Hospital San Juan de Dios*. 1995;42:29-40.
7. Retamal P, Humphreys D. Occurrence of suicide and seasonal variation. *Rev Saude Publica*. 1998;32:408-12.
8. Peet M, Harvey M. Lithium maintenance: 1. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry*. 1991;158:197-200.
9. Retamal P, Fullerton C. Litio y enfermedad bipolar. *Rev Med Chil*. 1999;127:1274-6.
10. Retamal P, Humphreys D, Montt A. Características de los pacientes con trastorno bipolar. Unidad de Enfermedades del Ánimo. Hospital del Salvador. Santiago. Chile. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat*. 2000;45:60-6.
11. Strejilevich S, Retamal P. Percepción del impacto del trastorno bipolar en el diagnóstico y tratamiento de pacientes en centros de salud en Argentina y Chile. *Ver-text*. 2003;14:245-52.
12. Goldberg J, Harrow M. Poor-outcome Bipolar Disorders. En: Goldberg J, Harrow M, editors. *Bipolar Disorder. Clinical Course and Outcome*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1999. p. 1-20.
13. Cabrera J, Retamal P, Dórr O, Lavados J. Análisis de la relación esquizofrenia enfermedad afectiva a partir de la revisión diagnóstica en un sector de agudos. *Revista de Psiquiatría Chile*. 1990;7:423-6.
14. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment delays in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 1999;156:811-812.
15. Pope H, Lipinski J. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1978; 35:811-28.
16. *Compendio Estadístico*. Santiago de Chile: Instituto Nacional de Estadística de Chile; 1996.
17. Goodwin F, Jamison K. *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
18. Jamison K. Marcados con fuego, la enfermedad maníaco-depresiva y el temperamento artístico. México: Fondo de Cultura Económica; 1998.
19. Retamal P. Creatividad, liderazgo y enfermedades del ánimo. *Psiquis*. 2001;2:21-9.
20. Retamal P. *Enfermedad Bipolar. Guía para el Paciente y la Familia*. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2001.
21. Escande M. Inter crisis de los Trastornos Bipolares. En: Burgeois M, Verdoux H, editores. *Trastornos Bipolares del Estado de Animo*. Barcelona: Masson; 1987. p. 219-31.
22. Ludwig A. Creative achievement and psychopathology: comparisons among professions. *Am J Psychother*. 1992;46:330-56.
23. Retamal P, Cabrera J. El diagnóstico de esquizofrenia y psicosis maniaco-depresiva en Chile. *Rev Med Chil*. 1989;117:336-8.
24. Silva H. Relación entre el diagnóstico de esquizofrenia y enfermedad afectiva. *Revista Psiquiatría Clínica*. 1990;27:1-7.
25. Keisling R. Underdiagnosis of manic depressive illness in a hospital unit. *Am J Psychiatry*. 1981;138: 672-3.
26. Parker G, O'Donnell M, Walter S. Changes in the diagnosis of the functional psychosis associated with the introduction of lithium. *Br J Psychiatry*. 1985;145: 377-82.
27. Filippi G, Retamal P, Botto A. *Enfermedad Bipolar y Personalidad*. En: Riquelme R, Oksenberg A, editores. *Trastornos de Personalidad. Hacia una mirada integral*. Santiago de Chile: Ediciones Sociedad Chilena de Salud Mental; 2003. p. 385-98.
28. Marangell L, Silver J, Yudovsky S. *Psychopharmacology and Electroconvulsive Therapy*. En: Hales R, Yudovsky S, Talbott J. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1999. p. 1025-1129.
29. Retamal P, Vergara N, Baez M. Síndrome maligno por neurolepticos. Tres casos clínicos. *Rev Med Chil*. 1989; 116:264-7.
30. Goldberg J, Harrow M, Whiteside J. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1265-70.
31. Retamal P. *La Depresión Bipolar y el Médico General*. En: Retamal P, editor. *Avances en Enfermedades del Ánimo*. Santiago de Chile: Ediciones Departamento de Psiquiatría, Campus Oriente, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile; 2001. p. 67-72.
32. Coryell W. Bipolar II Disorder: The importance of Hypomania. En: Goldberg J, Harrow M, editors. *Bipolar Disorder. Clinical Course and Outcome*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1999. p. 219-36.
33. Dubovsky S, Buzan R. *Mood Disorder*. En: Hales R, Yudovsky S, Talbott J, editors. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1999. p. 479-565.
34. Vieta E. *Trastorno Bipolar: Construyendo el Futuro*. En: Correa E, Silva H, Risco L, editores. *Trastornos Bipolares*. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2006. p. 544-55.
35. Strejilevich S. El Impacto Económico del Trastorno Bipolar. En: Retamal P, editor. *Enfermedad Bipolar. Guía para el Paciente y la Familia*. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2001. p. 127-36.
36. Van Putten T, May PR. Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: the consumer has a point. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:477-80.

37. Retamal P, Palacios G, Soto H. Acatamiento de la prescripción en los enfermos bipolares. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat.* 1998;44:50-7.
38. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med.* 2000;Spec No:1-104.
39. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry.* 2006;163:247-56
40. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry.* 2003;160(12): 2099-107.
41. Awad AG, Hogan TP. Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implication for treatment outcome. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;380:27-32.
42. Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2004;6:480-6
43. Keck PE Jr, McElroy SL. Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(2 Suppl 1):15S-23S.
44. Frank E, Swartz H. Interpersonal and Social Rhythm Therapy. En: Johnson S, Leahy R, editors. *Psychological Treatment of Bipolar Disorder.* New York: Guilford Press; 2004. p. 162-83.
45. Miklowitz D. Family Therapy. En Johnson S, Leahy R, editors. *Psychological treatment of bipolar disorder.* New York: Guilford Press; 2004. p. 184-202.
46. Retamal P, Cantillano V, Lagos C, Quiroz C. Aspectos psicoterapéuticos en pacientes con enfermedad bipolar. *Revista de Psiquiatría Chile.* 2000;17:231-9.
47. Sonne SC, Brady KT. Substance abuse and bipolar comorbidity. *Psychiatr Clin North Am.* 1999;22(3): 609-27.
48. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patients with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;932:24-38.
49. Schan M, Weeke A. Did manic-depressive patients who committed suicide receive prophylactic or continuation treatment at the time. *Br J Psychiatry.* 1988;153: 324-7.
50. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord.* 2004;6(5):379-85.
51. Winokur G. Alcoholism in Bipolar Disorder. En: Goldberg J, Harrow M, editors. *Bipolar Disorder. Clinical Course and Outcome.* Washington DC: American.