

## ESTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL TRASTORNO BIPOLAR. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

### DIAGNOSTIC STABILITY IN BIPOLAR DISORDER. A SYSTEMATIC REVIEW

PAULA GARCÍA-VÁZQUEZ<sup>1</sup>

Cómo referenciar este artículo/How to reference this article:

García-Vázquez, P. (2022). Estabilidad diagnóstica del Trastorno Bipolar. Una revisión sistemática [Diagnostic Stability in bipolar disorder. A Systematic Review]. *Acción Psicológica*, 19(1), 71–84. <https://doi.org/10.5944/ap.19.1.33690>

#### Resumen

**Introducción.** El Trastorno Bipolar (BD) es un trastorno mental grave y recurrente. Al realizar un seguimiento longitudinal de estos pacientes, un cambio en el diagnóstico podría indicar una progresión del curso de la enfermedad o una falta previa de precisión diagnóstica. Son pocas las investigaciones que han evaluado el impacto de la estabilidad diagnóstica vs su cambio. **Material y Métodos.** Se realizó una revisión sistemática mediante búsqueda bibliográfica en Pubmed, MedLine y Web of Science de artículos publicados hasta la fecha. Se seleccionaron aquellos estudios que se centraban en el estudio de la estabilidad diagnóstica en el tiempo del trastorno bipolar tanto en adultos como en niños o

adolescentes. **Resultados.** La búsqueda inicial mostró un total de 323 artículos, de los cuales ocho cumplieron los criterios de inclusión. Hemos encontrado que, en comparación con otros trastornos mentales, en el BD se observa una mayor validez de constructo y estabilidad a largo plazo. los estudios coinciden en la estabilidad de alrededor del 90 % o más en el diagnóstico del BD tanto en población infantil como adulta. **Conclusiones:** El Trastorno Bipolar en su fase inicial constituye un desafío diagnóstico y terapéutico. Pese a ello, se considera una de las categorías diagnósticas más estables en Salud Mental. La ausencia de instrumentos fiables y válidos para el diagnóstico es considerada una limitación, que condiciona el curso y evolución de la enfermedad. Para investigaciones futuras es importante conseguir la mayor validez posible como constructo del BD.

**Correspondence address [Dirección para correspondencia]:** Paula García-Vázquez, Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario de León, España.

**Email:** [paulagarvaz16@gmail.com](mailto:paulagarvaz16@gmail.com)

**ORCID:** Paula García Vázquez (<https://orcid.org/0000-0001-9422-0642>).

<sup>1</sup> Hospital Universitario de León, España.

Recibido: 1 de marzo de 2022.

Aceptado: 10 de junio de 2022.

**Palabras clave:** trastorno bipolar; estabilidad; revisión sistemática; trastornos del estado de ánimo; diagnóstico.

## Abstract

**Introduction:** Bipolar Disorder (BD) is a serious and recurring mental illness. When following patients with bipolar disorder (BD) longitudinally, a diagnostic change might indicate either a progression of illness course or a prior lack of diagnostic precision. Few investigations have evaluated the impact of diagnostic stability versus its change. **Material and methods:** A systematic review was carried out through a bibliographic search in Pubmed, Medline and Web of Science of articles published to date. Those studies that focused on the study of the diagnostic stability of BD both in adults and in children or adolescents were selected. In addition, a review of the gray literature was carried out. **Results:** The initial search showed a total of 323 articles, of which eight met the inclusion criteria. We have found that bipolar disorder has higher construct validity and long-term stability than other mental disorders. the studies coincide in the stability of around 90 % or more in the diagnosis of BD in both the child and adult population. **Conclusions:** Bipolar Disorder in its initial phase constitutes a diagnostic and therapeutic challenge. Despite this, it is considered one of the most stable diagnostic categories in Mental Health. The absence of reliable and valid instruments for diagnosis is considered a limitation, which determines the course and evolution of the disease. For future research it is important to achieve the highest possible construct validity of the BD.

**Keywords:** Bipolar disorder; stability; systematic review; mood disorders; diagnosis.

## Introducción

El trastorno bipolar (BD) es un trastorno del estado de ánimo persistente y perjudicial asociado con una alta carga de salud pública (Crump et al., 2013; Eaton et al., 2008; Kessler et al., 2007). La prevalencia mundial del BD es de aproximadamente el 1-2 %, independientemente del grupo

étnico (Alloy et al., 2005; Craddock y Sklar, 2013). Además, el BD representa la quinta causa de discapacidad en las personas de 15 a 44 años (World Health Organization, 2011) y su estudio epidemiológico se ve dificultado por las diferencias en los criterios diagnósticos expuestos en los principales manuales de clasificación (DSM, CIE). Sin embargo, para minimizar estas diferencias, el BD tipo II, previamente definido en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), también ha sido incluido en la CIE-11 (World Health Organization, 2018).

El diagnóstico de los trastornos mentales se basa en criterios exclusivamente clínicos; ningún hallazgo genético, bioquímico, neuroanatómico o neurofisiológico proporciona información relevante en los procesos de diagnóstico. Esta situación ha dado lugar a un importante debate sobre la validez conceptual de los criterios diagnósticos actuales, no exentos de controversia e interpretación (Cano-Ruiz et al., 2020). Una dificultad diagnóstica adicional en niños y adolescentes es la superposición de síntomas del TDAH o de otros trastornos del neurodesarrollo y de los episodios de manía o mixtos del BD (Bieñ et al., 2022).

Gran parte de la literatura científica se basa en los criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), que son puramente clínicos. A pesar de esto, la manía es hoy uno de los más conceptos específicos de la nosología psiquiátrica (Ghaemi et al., 2022). De acuerdo con los Criterios DSM-5, el BD constituye un espectro de trastornos del estado de ánimo (Sekhon y Gupta, 2022).

La estabilidad diagnóstica se ha definido como el grado en que se confirma un diagnóstico en evaluaciones consecutivas (Cano-Ruiz et al., 2020). En ausencia de sintomatología biológica objetiva del trastorno, la estabilidad diagnóstica a lo largo del tiempo representa la mejor prueba para validar los diagnósticos psiquiátricos y puede utilizarse en gran medida para predecir el curso del trastorno (Laursen et al., 2020).

Se han propuesto diferentes métodos para mejorar la estabilidad del diagnóstico, aunque ninguno de ellos asegura la fiabilidad del resultado, que incluyen la evaluación u observación longitudinal (Chen y Dilsaver, 1996; Marners et al., 1991), los estudios de diagnóstico genético

avanzado (Dudley et al., 2016), la monitorización de la respuesta al tratamiento (Blacker y Tsuang, 1992) o la evaluación de los efectos sobre la función psicosocial de la enfermedad (Goodwin, 2007).

La realización de un diagnóstico y de una intervención precoz es esencial para mejorar el pronóstico de los pacientes con BD (Berk et al., 2010). Sin embargo, el tiempo promedio de demora para el diagnóstico de esta patología se aproxima a los diez años (Baldessarini et al., 2006). En el BD, la baja especificidad de los pródromos iniciales (Andrade-González et al., 2020; Conus et al., 2008; Skjelstad et al., 2010) hace que la prevención de un primer episodio de la enfermedad sea un auténtico reto. En cuanto a los pródromos de recaídas, las guías clínicas recomiendan distintos procedimientos para reconocerlos (Malhi et al., 2015; National Institute for Health and Care Excellence, 2020) pero su implementación en la práctica clínica habitual es deficiente (Merikangas et al., 2011).

En lo que respecta al BD, la consistencia diagnóstica se encuentra en un rango del 49.7-96.5 % (Fraguas et al., 2008; Ruggero et al., 2010; Salvatore et al., 2011; Schimmelmann et al., 2005), y la mayor parte el cambio diagnóstico evoluciona hacia el espectro de la esquizofrenia (Kessing, 2005; Schwartz, 2000). Estudios recientes de genética, neuroanatomía y neurofisiología de los trastornos psicóticos y los trastornos afectivos bipolares muestran superposiciones significativas entre ambos grupos (Pouchon et al., 2022; Wei et al., 2022; Yan et al., 2022), y no es posible establecer una delimitación neurobiológica clara entre ellos. A través de estudios de seguimiento se ha observado que un episodio psicótico agudo puede ser el inicio de un diagnóstico posterior de evolución crónica de trastorno psicótico o afectivo (Gil-Berrozpe et al., 2022).

Ante la relevancia de esta patología y el aumento de la importancia del diagnóstico precoz de esta patología, se plantea realizar una revisión sistemática sobre el tema, para evaluar en mayor profundidad el estado de este, con la finalidad de identificar más fácilmente síntomas prodrómicos, evitar realizar diagnósticos erróneos o tardíos, y así disminuir el tiempo hasta el correcto tratamiento. En consecuencia, el objetivo principal de esta revisión sistemática es proporcionar información sobre la estabilidad diagnóstica del trastorno bipolar. Los objetivos secundarios

son determinar los trastornos en los que existe menor solidez en el diagnóstico y determinar las dificultades en el diagnóstico de los pacientes con BD en infancia y adolescencia.

## Método

### *Materiales*

Examinamos la literatura publicada sobre la estabilidad en el diagnóstico del trastorno bipolar. El informe de la revisión sistemática cumple con los elementos de informe y se siguieron las recomendaciones Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA; Moher et al., 2009). La declaración (PRISMA) se desarrolló para facilitar el informe transparente y completo de las revisiones sistemáticas y se ha actualizado para reflejar los avances recientes en la metodología y la terminología de las revisiones sistemáticas (Page et al., 2021).

### *Criterios de selección de estudios*

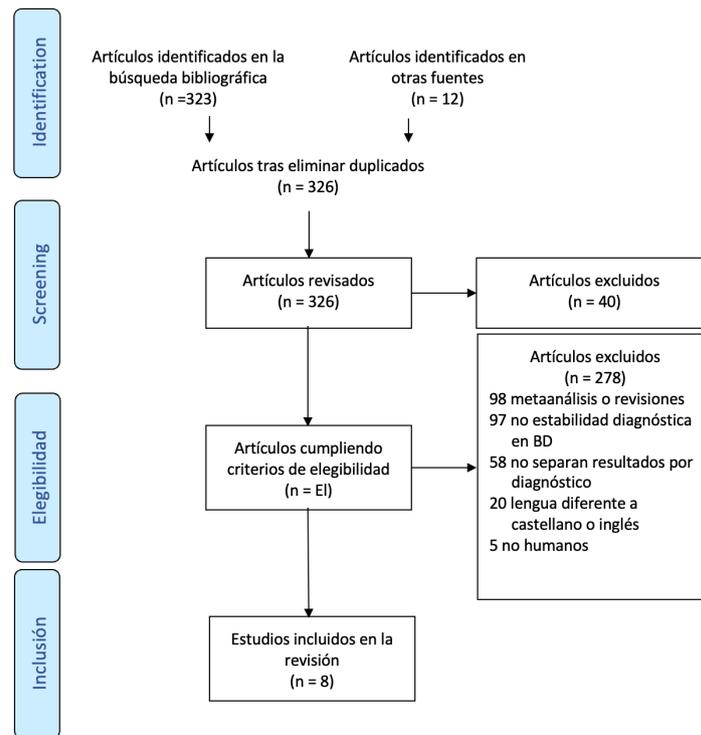
Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes: (1) investigaciones centradas en la estabilidad diagnóstica del BD, (2) publicaciones en lengua inglesa o española y (3) participación de pacientes con diagnóstico inicial de episodio maniaco o depresivo, independientemente de la edad de inicio. Los criterios de exclusión fueron: (1) estudios de revisión o metaanálisis, (2) estudios que versen sobre la estabilidad del BD, (3) artículos que incluyan pacientes con otros diagnósticos además del BD y que no separen los resultados en función de tales diagnósticos, (4) trabajos con pacientes que no cumplan los criterios DSM o CIE para el diagnóstico de BD; y (5) trabajos que incluyan población infantil y que no separen los resultados por edad.

### *Estrategia de búsqueda*

Se realizaron búsquedas en las bases de datos PsycInfo, Web of Science y PubMed hasta el 20 de enero de 2022. La estrategia de búsqueda en cada una de estas bases de

**Figura 1**

Diagrama PRISMA que ilustra el proceso de selección de artículos de la revisión sistemática



datos fue la siguiente: (“Bipolar disorder” OR “Manic depres\*” OR “affective/mood disorders” OR “manic state\*” AND stability AND diagnosis). También se realizó una búsqueda de literatura gris y además se incluyeron artículos sobre estabilidad diagnóstica tanto en primeros episodios afectivos y psicóticos. Tras la lectura completa de los artículos seleccionados, se revisaron nuevamente los criterios de inclusión y también se revisaron las referencias contenidas en cada artículo con la intención de añadir aquellas que no fueron identificadas en la búsqueda bibliográfica.

### *Proceso de extracción de datos de cada estudio*

Se extrajo la siguiente información de cada uno de los artículos seleccionados: autor/es, año de publicación, país,

tamaño de la muestra, tipo de estudio, diagnóstico inicial, criterios diagnósticos, media de edad, y variable de estudio, y se incluye en la Tabla I. La calidad de los estudios fue evaluada mediante la Critical Appraisals Skills Programme checklist (CASP, 2019).

## Resultados

Ocho estudios originales que cumplieron los criterios de inclusión fueron seleccionados. El proceso de selección de estos trabajos se describe en la Figura 1, y sus características principales se presentan en la Tabla 1. Estos trabajos incluyeron a un total de 5813 pacientes; según los datos disponibles ( $k = 8$ ) su edad media ponderada fue de 39.87 años. Los pacientes que experimentaron pródomos iniciales fueron 754; su edad media ponderada fue de 23,01 años

**Tabla 1**

*Características principales de los estudios primarios*

| <b>Autor/año</b>                | <b>Muestra</b> | <b>Tipo de estudio</b>      | <b>Diagnóstico inicial</b>   | <b>Criterios diagnósticos</b> | <b>Edad media</b> | <b>Tiempo de seguimiento</b> |
|---------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Alavi (2014)                    | 485            | Estudio de cohortes         | TDM                          | DSM-IV-TR                     | 38.6±12.7         | 6 meses                      |
| Dudek (2013)                    | 122            | Observacional retrospectivo | Episodio depresivo           | CIE-9/10                      | 39.8±10.9         | 17.1±7 años                  |
| Escamilla et al. (2011)         | 38             | Observacional retrospectivo | Episodio depresivo o maniaco | DSM-IV-TR                     | 14.8±1.9          | 2.6 años                     |
| Kessing et al. (2005)           | 4116           | Observacional retrospectivo | Episodio depresivo o maniaco | CIE 10                        | n/e               | 8 años                       |
| Kessing et al. (2015)           | 354            | Observacional retrospectivo | Episodio maniaco             | CIE 10                        | 14.4±8            | 4 años                       |
| Laursen et al. (2020)           | 519            | Observacional prospectivo   | BD                           | CIE 10                        | 10,9± 2.7         | 3 años                       |
| Ribeiro-Fernández et al. (2019) | 72             | Observacional retrospectivo | BD                           | DSM-IV                        | 10,5± 3.2         | 15 años                      |
| Salvatore (2013)                | 107            | Prospectivo naturalístico   | TDM con síntomas psicóticos  | SCID, DSM-IV                  | 31.7±13.7         | Variable (2 o más años)      |

( $k = 7$ ). El seguimiento total de los pacientes fue de 619 meses. Cinco de los estudios fueron observacionales retrospectivos, uno de ellos prospectivo, uno naturalístico y uno de cohortes.

Durante el proceso de búsqueda para la presente revisión se constató que el número de estudios sobre la estabilidad diagnóstica del BD son escasos, y se centran más en los casos de primeros episodios psicóticos, como en el caso de Heslin et al. (2015) y Pope et al. (2021). La escasez de estudios sobre la estabilidad diagnóstica en el BD, se hace incluso mayor cuando se trata de investigar el impacto de esta a lo largo del tiempo, o la relación entre los diferentes diagnósticos.

Alavi et al. (2014) estudian la estabilidad diagnóstica de la patología psiquiátrica más prevalente, se trata de un estudio de cohortes prospectivo y retrospectivo llevado a cabo en Irán. Este estudio encontró que el diagnóstico más estable es el BD con un 71 % consistencia prospectiva y un 69.4 % de retrospectiva.

Dudek et al. (2013) realizaron un análisis retrospectivo de la evolución a largo plazo de una muestra de 122 pacientes con diagnóstico inicial de episodio depresivo, y observaron un cambio diagnóstico a BD hasta en un 32.8 % de la muestra, con un tiempo de conversión diagnóstica de aproximadamente 9 años, es decir, un retraso en el diagnóstico de este tiempo. Encontraron que existe una correlación negativa entre la edad de inicio y conversión diagnóstica, además de una peor respuesta al tratamiento y mayor número de hospitalizaciones necesarias.

Salvatore et al. (2011) realizaron un estudio de 107 pacientes con diagnóstico inicial de trastorno depresivo con síntomas psicóticos, a los que se siguió durante una media de 4 años. El 18.7 % de la muestra experimentó un cambio diagnóstico a BD y el 11.2 % a trastorno esquizoafectivo. Se observó que la presencia inicial de características típicamente asociadas a BD o psicosis no afectiva, fueron predictivas de cambio diagnóstico tardío a BD o trastorno esquizoafectivo, lo que destaca la importancia de

los detalles psicopatológicos como fuente de mejora de los criterios diagnósticos y en segundo lugar del pronóstico de enfermedades tan graves como las mencionadas

Escamilla et al. (2011) realizaron un estudio en muestra española. Como hipótesis inicial del estudio plantearon un posible infra diagnóstico del BD en niños y adolescentes debido a la presencia de diferencias fenomenológicas con respecto a los adultos. La irritabilidad es el síntoma más prevalente en niños, así como en otras patologías concomitantes (Soutullo et al., 2005). Parte de la dificultad, añadida a la diferente fenomenología, es el complejo patrón de ciclación o patrón de cronicidad reportado. Encontraron un peor pronóstico en el BD bipolar pediátrico respecto al de adultos adultos (DelBello y Geller, 2001; Geller y Tillman, 2005; Strober et al., 1995). Se realizó un seguimiento de una muestra de 38 pacientes, empleando los criterios diagnósticos del manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales DSM-IV. El 44.7 % de los pacientes fueron diagnosticados de BD tipo I; el 5.3 % de trastorno bipolar tipo II y el 50 % de trastorno bipolar no especificado. Tras 2.6 años de seguimiento, aproximadamente 2/3 de los pacientes mantuvieron el diagnóstico de BD.

Dentro de la muestra, el 100 % de los pacientes con diagnóstico concomitante con TDAH precisaron ingreso hospitalario, solamente el 50 % requirieron ingreso el grupo de pacientes que no presentaban un TDAH concomitante. La respuesta al tratamiento era menor conforme era menor la edad del paciente, (60.5 %). El 60.5 % de la muestra con una buena respuesta al tratamiento habían recibido tratamiento antidepresivo previamente, mientras que solamente el 44 % de los niños con escasa respuesta habían recibido previamente tratamiento antidepresivo.

El estudio realizado por Kessing et al. (2015) es el primer estudio que evalúa la estabilidad diagnóstica del BD en población pediátrica. Esta investigación incluyó una muestra de 354 pacientes, pertenecientes a la red pública de salud danesa, cumpliendo el criterio de tratarse de menores de 19 años y con un diagnóstico de episodio maniaco o BD, durante el periodo de estudio de la muestra. La prevalencia actual de manía o el trastorno bipolar en población pediátrica en 2010 era aproximadamente del 0.003 % para ambos sexos. No se observaron diferencias de edad

en cuanto al diagnóstico según el sexo del paciente. El 41.7 % de pacientes fueron tratados en entorno ambulatorio, mientras el 58.3 % lo hicieron en condiciones de hospitalizaron. La edad media de inicio de contacto fue 17.4 años. Durante las fases de seguimiento de los pacientes, el 79.6 % presentaba un diagnóstico primario de trastorno bipolar, y esa proporción permanecía bastante estable durante las fases siguientes del seguimiento. Los trastornos somatomorfos y de ansiedad aumentaron a un 9.1 % durante la fase última fase del seguimiento, mientras que otros diagnósticos con una prevalencia del 5 % o menor se mantuvieron estables.

Una gran proporción de pacientes presentaron un diagnóstico inicial de episodio depresivo (22.9 %) en una primera valoración, sin embargo, ese diagnóstico iba asociado a un episodio psicótico (14.8 %) y el 4.3 % tuvieron un diagnóstico de Trastorno psicótico no especificado. Solamente el 1.4 % presentaron un diagnóstico de esquizofrenia en la primera valoración. Una proporción del 19.5 % presentó un diagnóstico de Trastorno somatomorfo, aunque el mayor porcentaje diagnóstico en la muestra era el trastorno adaptativo (14.8 %). Para los pacientes que presentaron un diagnóstico más tardío, y por consiguiente un inicio de seguimiento y tratamiento la variabilidad temporal con respecto a los que presentaron diagnóstico desde el inicio del seguimiento fue de 0.93 años. Esta variabilidad era mayor en hombres (1.04 con respecto a mujeres 0.87) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Encontraron que el diagnóstico de episodio maniaco o hipomaniaco realizado en el primer contacto se mantenía estable entre un 76-83 %. Otro estudio realizado por el mismo equipo (Kessing, 2005), encontró que aproximadamente el 30 % de los pacientes con un diagnóstico inicial de manía o trastorno bipolar finalmente cambiaron de diagnóstico. Además de encontrar un mayor retraso significativo en el diagnóstico en el caso de pacientes jóvenes y de mujeres.

El estudio de estabilidad diagnóstica en población pediátrica ha sido realizado por Laursen et al. (2020). plantea la hipótesis de que un cambio en el diagnóstico de trastorno bipolar suele indicar dos posibilidades; o un cambio

en el curso y evolución de la enfermedad, o una falta importante de precisión diagnóstica. En niños y adolescentes con diagnóstico inicial de trastorno bipolar la estabilidad diagnóstica se ha visto cuestionada (Blader y Carlson, 2007; Moreno et al., 2007). Pero la estabilidad diagnóstica tras un episodio maniaco y consiguiente diagnóstico de BD solamente ha sido investigado en pacientes menores de edad por Geller et al. (2000) encontrando que el 85.7 % de pacientes diagnosticados de fenotipo de trastorno bipolar prepuberal y adolescente temprano (PEA-BP), continuaban manteniendo el mismo diagnóstico a los 6 meses de seguimiento.

La N muestral obtenida fue de 519 pacientes, con un diagnóstico inicial de trastorno bipolar al comienzo del estudio, a los 6 meses de seguimiento tras el diagnóstico inicial el 3 % había cambiado su diagnóstico a esquizofrenia paranoide, el 1 % a trastorno esquizoafectivo y el 3 % a trastorno psicótico no especificado. Los porcentajes de cambio a 1, 2, 3 y 5 años de seguimiento fueron similares, pero fueron ligeramente mayores los que mantuvieron seguimiento a 10 años.

La mayoría de los pacientes que presentaron un cambio de diagnóstico fue hacia esquizofrenia, y después de 10 años de seguimiento un 17 % de la muestra (169 pacientes) había cambiado a esquizofrenia. A pesar de todo, el 73 % de los pacientes con un diagnóstico inicial de BD mantenían el mismo diagnóstico tras 10 años de seguimiento.

Teniendo en cuenta la muestra inicial, el 92 % de pacientes continuaron el seguimiento a 3 años. El 86 % de ellos permanecía estable el diagnóstico de BD, mientras que el 14 % había cambiado el diagnóstico a esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno psicótico no especificado.

El estudio llevado a cabo por Ribeiro-Fernández et al. (2019) fue realizado por la Universidad de Navarra, e incluyó 72 pacientes diagnosticados de BD desde enero del año 2000 hasta diciembre de 2014. Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta fueron los criterios diagnósticos DSM-5 y una edad menor a 18 años cuando se

realizó el diagnóstico. Se excluyeron pacientes con patología neurológica y otras condiciones médicas, como esquizofrenia o retraso mental.

Los resultados obtenidos en este estudio constatan un 76.5 % de historia familiar de diagnóstico de trastorno bipolar, el 38.8 % se trataban de familiares de primer grado, y un 33.0 % tenían historia familiar en familiares de segundo grado. El 75.0 % de los pacientes presentaban al menos un síntoma comórbido, el 37.5 % presentaban dos o más trastornos comórbidos. Los trastornos comórbidos más frecuentes eran; TDAH (47.2 %), trastorno de conducta (19.5 %), consumo de sustancias (12.5 %), trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria y TOC en la misma proporción (8 %).

Con respecto a la estabilidad diagnóstica, que es el aspecto que nos ocupa en esta revisión, solamente el 4.2 % de pacientes no mantuvieron el diagnóstico de BD. Desafortunadamente, en este estudio el 2.8 % de la muestra realizó suicidio consumado. Con respecto a los síntomas prodrómicos, con un diagnóstico basal de trastorno bipolar o trastorno bipolar no especificado, la irritabilidad era más prevalente con respecto a los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo II.

Se debe hacer una mención especial al metaanálisis realizado por Ratheesh et al. (2017). Incluyó un total de 56 estudios con pacientes que fueron diagnosticados inicialmente con Trastorno Depresivo Mayor, y en el que algunos estudios incluyeron niños y jóvenes). Valoraron el diagnóstico de cambio a trastorno bipolar, observando que se producía hasta en un 22.5 % de la población estudiada.

Este metaanálisis identificó que es probable que cuatro de cada 100 personas con Depresión Mayor hagan la transición a BD en los primeros 2 años. Casi una cuarta parte de los pacientes en seguimiento durante más de 12 años harán la transición a BD. La síntesis cualitativa sugirió que el mayor riesgo de transición a BD es en los primeros 5 años tras la evaluación inicial, y el metaanálisis confirmó este hallazgo. Los predictores más consistentes de cambio de diagnóstico entre las muestras post-puberales fueron los antecedentes familiares de BD, edad de inicio más temprana y presencia de síntomas psicóticos. Además, los resultados cualitativos sugirieron que los síntomas maníacos

subumbrales pueden ser predictivos de la transición a BD (Mathieu et al., 2010).

Por lo tanto, el trastorno depresivo mayor puede ser una etapa precursora de BD y podría ayudar a identificar personas con riesgo de manía o hipomanía, especialmente en los primeros años de seguimiento. Los factores que explican el aumento de la tasa de transición en los primeros años pueden incluir un seguimiento más intensivo, una mayor retención de los participantes, así como procesos patogénicos que explican el episodio depresivo, pero continúan operando.

La historia familiar de BD fue uno de los factores de riesgo identificados con mayor frecuencia en este metaanálisis. La falta de relación entre antecedentes familiares de depresión y BD posterior indica la relativa especificidad de la historia familiar de BD para predecirlo posteriormente en muestras de trastorno depresivo mayor. Esto es consistente con estudios de antecedentes familiares que han identificado especificidad en la transmisión familiar de manía y depresión (Vandeleur et al., 2014).

Los factores predictivos identificados, como la edad de inicio, los síntomas psicóticos y el TDM recurrente, pueden representar vulnerabilidades independientes o subtipos de depresión con mayor gravedad del trastorno. El uso de antidepresivos sin hipomanía asociada no se relacionó con un mayor riesgo de transición en nuestro metaanálisis, potencialmente moderado por el impacto de los estabilizadores del estado de ánimo. En el estudio de DelBello y Geller (2001) encontró que el grupo que más tarde desarrolló manía era más probable que estuviera tomando estabilizadores del estado de ánimo incluso antes de su primer episodio maniaco. La exclusión de estudios de seguimiento a corto plazo (< 6 meses) en este metaanálisis, puede haber limitado la capacidad para examinar el riesgo de cambios de humor asociados con los antidepresivos.

Esta transición a BD en los primeros años en estudios individuales y metaanálisis, indica que los esfuerzos de seguimiento y prevención pueden ser más efectivos en este período de tiempo. El valor de combinar los factores de riesgo en los enfoques de predicción del riesgo se sugiere por un efecto aditivo de las variables predictivas (Duffy,

2009; Duffy et al., 2007). Las personas deprimidas que tienen un inicio más temprano, antecedentes familiares de BD, síntomas psicóticos comórbidos y/o síntomas maniacos por subumbrales pueden ser el grupo objetivo más apropiado para este tipo de intervenciones. Alternativamente, esto puede tener relevancia clínica directa al considerar los riesgos de la transición para adultos y jóvenes que presentan episodios depresivos en la atención clínica ambulatoria.

## Discusión

La estabilidad diagnóstica es una preocupación relevante en salud mental como lo demuestra la abundancia de publicaciones durante los últimos años, pero a pesar de esta extensa literatura, las diferencias metodológicas sustanciales entre los estudios continúan complicando la comparación directa de los resultados (Alavi et al., 2014). Pero, el diagnóstico psiquiátrico es un proceso continuo que en muchos casos no puede realizarse a partir de una única entrevista, y de ahí su escasa fiabilidad (Goikolea et al., 2007).

En este contexto, esta revisión muestra que la presentación inicial de trastorno bipolar a menudo dificulta diferenciar la entidad clínica del trastorno. Un tercio de los trastornos depresivos unipolares cambiarán de diagnóstico con un retraso de casi una década. Esto podría deberse a que existe un porcentaje considerable de trastorno bipolar cuya primera fase maniaca o hipomaniaca pasa desapercibida por diferentes motivos (Dudek et al., 2013; Ratheesh et al., 2017). Además, todos los estudios coinciden en la estabilidad de alrededor del 90 % o más en el diagnóstico del trastorno bipolar tanto en población infantil como adulta.

Por tanto, para mejorar el diagnóstico, es prioritario tener en cuenta los aspectos longitudinales y evolutivos de la enfermedad, en lugar de basarse en un diagnóstico transversal. Cabe señalar que estos resultados están limitados por el pequeño tamaño de la muestra, el pequeño número de evaluaciones y la gran variabilidad en la duración del seguimiento en la mayoría de estos estudios.

Se deben tener en cuenta algunas limitaciones de esta revisión. Primero, las restricciones de idioma implican que esta revisión potencialmente ignora los estudios que muestran otros resultados. La existencia de grandes diferencias en la calidad metodológica de los estudios revisados y por la heterogeneidad de los procedimientos empleados (Pérez-Pérez, 2013). El proceso de selección de artículos y el proceso de extracción de los datos de cada trabajo garantizó la obtención de información relevante directamente relacionada con los objetivos de esta revisión. Los artículos analizados contaban con resúmenes traducidos al inglés o al español y las conclusiones se aproximaron significativamente a los datos obtenidos.

Las intervenciones en estas poblaciones deben considerar los perfiles de riesgo-beneficio y, por lo tanto, intervenciones menos específicas, pero más benignas, pueden ser preferibles en etapas tempranas (Benedetti et al., 2014; Nassan et al., 2020). La consideración del diagnóstico para estos individuos también puede concebirse en una perspectiva de estaficación de diagnóstico cruzado donde tales episodios de depresión mayor pueden considerarse en una etapa previa a la enfermedad para una etapa más grave de trastorno unipolar recurrente o un trastorno diferente como BD o trastornos psicóticos (Álvarez-Cadenas et al., 2023).

Finalmente, e inherente al tema estudiado, la mayor parte de la investigación actual se basa en estudios de seguimiento a corto plazo, con diferentes metodologías y criterios que pueden dificultar la comparación directa de los resultados. Pero la similitud entre los datos obtenidos y la observación clínica apoya el objetivo principal de obtener una revisión sistemática robusta.

Las investigaciones futuras que utilicen resultados transdiagnósticos pueden ayudar a refinar las etapas de riesgo para el trastorno bipolar y las psicosis. Dado que el trastorno depresivo mayor puede presagiar la aparición de una variedad de enfermedades mentales graves, así como una mala salud física y resultados vocacionales, incluir múltiples resultados en las estrategias de prevención no solo es útil, sino que incluso puede ser necesario, ya que el poder estadístico puede estar limitado en los esfuerzos para la prevención de un solo trastorno (Aas et al., 2014).

## Conclusiones

El diagnóstico temprano y consistente de BD sigue siendo un desafío importante. La revisión actual muestra que alrededor de un tercio de los trastornos depresivos unipolares y una cuarta parte de los pacientes que presentan un FPE cambiarán su diagnóstico hacia el trastorno bipolar. La presentación más consensuada de BD se considera como una entidad diagnóstica con alta fiabilidad y estabilidad en el tiempo. En el caso de la población pediátrica, existe un elevado grado de estabilidad en el diagnóstico, manteniéndose estable el diagnóstico en una proporción de más del 90 % de las muestras estudiadas en una media de 3 años de seguimiento. Estos datos apoyan la prevalencia de esta patología en la población de corta edad y sostiene una fuerte validez diagnóstica. Aunque probablemente encontraremos alguna menor estabilidad diagnóstica en la práctica clínica.

Con el fin de mejorar la estabilidad diagnóstica de trastorno bipolar, se podrían tener en cuenta algunas consideraciones. En futuras revisiones de los manuales diagnósticos sería recomendable incorporar, nuevos especificadores que ayuden a aumentar la validez del diagnóstico, así como incluir otros trastornos del espectro bipolar y síntomas subumbrales o síntomas solapados, como en el caso de población infantil la comorbilidad con el TDAH.

Por otro lado, tener en cuenta una visión longitudinal del diagnóstico en lugar de basarse únicamente en valoraciones transversales podría ayudar a generar una mayor estabilidad. El uso de entrevistas estructuradas más unificadas, de acuerdo con la práctica clínica real, y el desarrollo o uso de pruebas complementarias, podrían contribuir a una mejora en el diagnóstico.

## Referencias

- Aas, M., Etain, B., Bellivier, F., Henry, C., Lagerberg, T., Ringen, A., Agartz, I., Gard, S., Kahn, J. -P., Leboyer, M., Andreassen, O. A. y Melle, I. (2014). Additive Effects of Childhood Abuse and Cannabis Abuse on Clinical Expressions of Bipolar Disorders. *Psychological Medicine*, 44(8), 1653–

1662. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002316>
- \*Alavi, F., Nakhaee, N. y Sabahi, A. (2014). Diagnostic Stability of Psychiatric Disorders in Re-Admitted Psychiatric Patients in Kerman, Iran. *Global Journal of Health Science*, 6(5). <https://doi.org/10.5539/gjhs.v6n5p294>
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Urosevic, S., Walshaw, P. D., Nusslock, R. y Neeren, A. M. (2005). The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clinical Psychology Review*, 25(8), 1043–1075. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.06.006>
- Álvarez-Cadenas, L., García-Vázquez, P., Ezquerra, B., Stiles, B. J., Lahera, G., Andrade-González, N. y Vieta, E. (2023). Detection of Bipolar Disorder in the Prodromal Phase: A Systematic Review of Assessment Instruments. *Journal of Affective Disorders*, 325, 399–412. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.012>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5ª ed.). Autor.
- Andrade-González, N., Álvarez-Cadenas, L., Saiz-Ruiz, J. y Lahera, G. (2020). Initial and Relapse Prodromes in Adult Patients with Episodes of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *European Psychiatry*, 63(1), Artículo e12. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.18>
- Baldessarini, R. J., Pompili, M. y Tondo, L. (2006). Suicide in Bipolar Disorder: Risks and Management. *CNS Spectrums*, 11(6), 465–471. <https://doi.org/10.1017/S1092852900014681>
- Benedetti, F., Riccaboni, R., Poletti, S., Radaelli, D., Locatelli, C., Lorenzi, C., Pirovano, A., Smeraldi, E. y Colombo, C. (2014). The Serotonin Transporter Genotype Modulates the Relationship between Early Stress and Adult Suicidality in Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*, 16(8), 857–866. <https://doi.org/10.1111/bdi.12250>
- Berk, M., Hallam, K., Malhi, G. S., Henry, L., Hasty, M., Macneil, C., Yucel, M., Pantelis, C., Murphy, B., Vieta, E., Dodd, S. y McGorry, P. D. (2010). Evidence and Implications for Early Intervention in Bipolar Disorder. *Journal of Mental Health*, 19(2), 113–126. <https://doi.org/10.3109/09638230903469111>
- Bień, M., Adamczewska, K., Wilczyński, K., Cichoń, L., Jelonek, I. y Janas-Kozik, M. (2022). Correlation between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder in Children and Adolescents: Systematic Review. *Psychiatria Polska*, 25, 1–20. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/144050>
- Blacker, D. y Tsuang, M. (1992). Contested Boundaries of Bipolar Disorder and the Limits of Categorical Diagnosis in Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 149(11), 1473–1483. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.11.1473>
- Blader, J. C. y Carlson, G. A. (2007). Increased Rates of Bipolar Disorder Diagnoses Among U.S. Child, Adolescent, and Adult Inpatients, 1996–2004. *Biological Psychiatry*, 62(2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.006>
- Cano-Ruiz, P., Sanmartin-Salinas, P., Gómez-Peinado, A., Calero-Mora, C. y Gutiérrez-Rojas, L. (2020). Diagnostic Stability in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 48(1), 28–35.
- CASP. (2019). *Critical Appraisal Skills Programme*. <https://casp-uk.net/referencing/>
- Chen, Y. W. y Dilsaver, S. C. (1996). Lifetime Rates of Suicide Attempts among Subjects with Bipolar and Unipolar Disorders relative to Subjects with other Axis I Disorders. *Biological Psychiatry*, 39(10), 896–899. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00295-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00295-2)

- Conus, P., Ward, J., Hallam, K. T., Lucas, N., Macneil, C., McGorry, P. D. y Berk, M. (2008). The Proximal Prodrome to first Episode Mania a new Target for Early Intervention. *Bipolar Disorders*, 10(5), 555–565. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00610.x>
- Craddock, N. y Sklar, P. (2013). Genetics of Bipolar Disorder. *Lancet*, 381(9878), 1654–1662. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., Sundquist, J. (2013). Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 931–939. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- DelBello, M. P. y Geller, B. (2001). Review of Studies of Child and Adolescent Offspring of Bipolar Parents. *Bipolar Disorders*, 3(6), 325–334. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.30607.x>
- \*Dudek, D., Siwek, M., Zielińska, D., Jaeschke, R. y Rybakowski, J. (2013). Diagnostic Conversions from Major Depressive Disorder into Bipolar Disorder in an Outpatient Setting: Results of a Retrospective Chart Review. *Journal of Affective Disorders*, 144(1–2), 112–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.014>
- Dudley, R., Taylor, P., Wickham, S. y Hutton, P. (2016). Psychosis, delusions and the “Jumping to Conclusions” reasoning bias: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 652–665. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv150>
- Duffy, A. (2009). The Early Course of Bipolar Disorder in youth at Familial Risk. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie Canadienne de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 18(3), 200–205.
- Duffy, A., Alda, M., Crawford, L., Milin, R. y Grof, P. (2007). The Early Manifestations of Bipolar Disorder: A Longitudinal Prospective Study of the Offspring of Bipolar Parents. *Bipolar Disorders*, 9(8), 828–838. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00421.x>
- Eaton, W. W., Martins, S. S., Nestadt, G., Bienvenu, O. J., Clarke, D. y Alexandre, P. (2008). The Burden of Mental Disorders. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 1–14. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn011>
- \*Escamilla, I., Wozniak, J., Soutullo, C. A., Gamazo-Garrán, P., Figueroa-Quintana, A. y Biederman, J. (2011). Pediatric Bipolar Disorder in a Spanish Sample: Results after 2.6 years of Follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 132(1–2), 270–274. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.013>
- Fraguas, D., de Castro, M. J., Medina, O., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Merchán-Naranjo, J. y Arango, C. (2008). Does Diagnostic Classification of Early-Onset Psychosis Change Over Follow-Up? *Child Psychiatry and Human Development*, 39(2), 137–145. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0076-3>
- Geller, B. y Tillman, R. (2005). Prepubertal and Early Adolescent Bipolar I Disorder: Review of Diagnostic Validation by Robins and Guze Criteria. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(7), 21–28.
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., Craney, J. L., DelBello, M. P. y Soutullo, C. A. (2000). Six-Month Stability and Outcome of a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 10(3), 165–173. <https://doi.org/10.1089/10445460050167278>
- Ghaemi, S. N., Angst, J., Vohringer, P. A., Youngstrom, E. A., Phelps, J., Mitchell, P. B., McIntyre, R. S., Bauer, M., Vieta, E. y Gershon, S. (2022). Clinical Research Diagnostic Criteria for Bipolar Illness (CRDC-BP): Rationale and Validity. *International Journal of Bipolar Disorders*, 10(1), Artículo 23. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00267-3>

- Gil-Berrozpe, G. J., Peralta, V., Sánchez-Torres, A. M., Moreno-Izco, L., García de Jalón, E., Peralta, D., Janda, L., Cuesta, M. J. y SEGPEPs Group. (2022). Psychopathological Networks in Psychosis: Changes over time and Clinical Relevance. A Long-term Cohort Study of first-Episode Psychosis. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.12.046>
- Goikolea, J. M., Colom, F., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Giordano, A., Bulbena, A. y Vieta, E. (2007). Clinical and Prognostic Implications of Seasonal Pattern in Bipolar Disorder: A 10-year Follow-up of 302 patients. *Psychological Medicine*, 37(11), 1595–1599. <https://doi.org/10.1017/S0033291707000864>
- Goodwin, F. K. (2007). *Manic-depressive Illness*. Oxford University Press.
- Heslin, M., Lomas, B., Lappin, J. M., Donoghue, K., Reininghaus, U., Onyejiaka, A., Croudace, T., Jones, P. B., Murray, R. M., Fearon, P., Dazzan, P., Morgan, C., Doody, G. A. (2015). Diagnostic Change 10 years after a First Episode of Psychosis. *Psychological Medicine*, 45(13), 2757–2769. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000720>
- \*Kessing, L. V. (2005). Diagnostic Stability in Bipolar Disorder in Clinical Practice as According to ICD-10. *Journal of Affective Disorders*, 85(3), 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.11.001>
- \*Kessing, L. V., Vradi, E. y Andersen, P. K. (2015). Diagnostic Stability in Pediatric Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 172, 417–421. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.037>
- Kessler, R. C., Merikangas, K. R. y Wang, P. S. (2007). Prevalence, Comorbidity, and Service Utilization for Mood Disorders in the United States at the Beginning of the Twenty-first Century. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3, 137–158. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091444>
- \*Laursen, M. F., Licht, R. W., Correll, C. U., Kallehauge, T., Christensen, A.-E., Rodrigo-Domingo, M. y Nielsen, R. E. (2020). Diagnostic Stability in Children and Adolescents with Bipolar Disorder, a Nationwide Register-based Study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 8(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-0179-3>
- Marneros, A., Deister, A., & Rohde, A. (1991). Stability of Diagnoses in Affective, Schizoaffective and Schizophrenic Disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241(3), 187–192. <https://doi.org/10.1007/BF02219720>
- Mathieu, F., Dizier, M.-H., Etain, B., Jamain, S., Rietschel, M., Maier, W., Albus, M., McKeon, P., Roche, S., Blackwood, D., Muir, W. J., Henry, C., Malafosse, A., Preisig, M., Ferrero, F., Cichon, S., Schumacher, J., Ohlraun, S., Propping, P., Abou Jamra, R., ... y Bellivier, F. (2010). European Collaborative Study of Early-onset Bipolar Disorder: Evidence for Genetic Heterogeneity on 2q14 According to Age at Onset. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153B(8), 1425–1433. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31121>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E. y Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives Of General Psychiatry*, 68(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. y Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 6(7), Artículo e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moreno, C., Laje, G., Blanco, C., Jiang, H., Schmidt, A. B. y Olfson, M. (2007). National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar

- Disorder in Youth. *Archives of General Psychiatry*, 64(9), Artículo 1032. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.9.1032>
- Nassan, M., Veldic, M., Winham, S., Frye, M. A., Larrabee, B., Colby, C., Biernacka, J., Bellia, F., Pucci, M., Terenius, L., Vukojevic, V. y D'Addario, C. (2020). Methylation of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met CpG site is associated with early onset bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 267, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.002>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2020). Bipolar Disorder: Assessment and Management. *Australian Family Physician*, 36(4), 12–19.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . y Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, 372, Artículo 71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Perestelo-Pérez, L. (2013). Standards on how to Develop and Report Systematic Reviews in Psychology and Health. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 13(1), 49–57. [https://doi.org/10.1016/S1697-2600\(13\)70007-3](https://doi.org/10.1016/S1697-2600(13)70007-3)
- Pope, L. G., Ashekun, O., Zern, A., Kelley, M. E. y Compton, M. T. (2021). Associations Between Childhood and Adolescence Adversity and Risk for Arrest Among Patients with First-Episode Psychosis. *Psychiatric Services*, 72(7), 826–829. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.202000238>
- Pouchon, A., Fakra, E., Haesebaert, F., Legrand, G., Rigon, M., Schmitt, E., Conus, P., Bougerol, T., Polosan, M. y Dondé, C. (2022). Intervenir précocement dans les stades débutants du trouble bipolaire: pourquoi, quand et comment. *L'Encéphale*, 48(1), 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.05.007>
- Ratheesh, A., Davey, C., Hetrick, S., Alvarez-Jimenez, M., Voutier, C., Bechdolf, A., McGorry, P. D., Scott, J., Berk, M. y Cotton, S. M. (2017). A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Transition from Major Depression to Bipolar Disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 273–284. <https://doi.org/10.1111/acps.12686>
- \*Ribeiro-Fernández, M., Díez-Suárez, A. y Soutullo, C. (2019). Phenomenology and Diagnostic Stability of Paediatric Bipolar Disorder in a Spanish Sample. *Journal of Affective Disorders*, 242, 224–233. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.072>
- Ruggiero, C. J., Carlson, G. A., Kotov, R. y Bromet, E. J. (2010). Ten-year Diagnostic Consistency of Bipolar Disorder in a First-admission Sample. *Bipolar Disorders*, 12(1), 21–31. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00777.x>
- \*Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Khalsa, H.-M. K., Sanchez-Toledo, J. P., Zarate, C. A., Vieta, E. y Maggini, C. (2011). McLean-Harvard International First-Episode Project. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(02), 183–193. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05311yel>
- Schimmelmann, B. G., Conus, P., Edwards, J., McGorry, P. D. y Lambert, M. (2005). Diagnostic Stability 18 Months After Treatment Initiation for First-Episode Psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(10), 1239–1246. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n1006>
- Schwartz, J. E. (2000). Congruence of Diagnoses 2 Years After a First-Admission Diagnosis of Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 57(6), 593–600. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.6.593>

- Sekhon, S. y Gupta, V. (2022). *Mood Disorder. StatPearls*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558911/>
- Skjelstad, D. V., Malt, U. F. y Holte, A. (2010). Symptoms and Signs of the Initial Prodrome of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Journal of Affective Disorders*, 126(1–2), 1–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.003>
- Soutullo, C. A., Chang, K., Diez-Suarez, A., Figueroa-Quintana, A., Escamilla-Canales, I., Rapado-Castro, M. y Ortuno, F. (2005). Bipolar Disorder in Children and Adolescents: International Perspective on Epidemiology and Phenomenology. *Bipolar Disorders*, 7(6), 497–506.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00262.x>
- Vandeleur, C. L., Merikangas, K. R., Strippoli, M.-P. F., Castela, E. y Preisig, M. (2014). Specificity of Psychosis, Mania, and Major Depression in a Contemporary Family Study. *Molecular Psychiatry*, 19(2), 209–213.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2013.132>
- Wei, Y., de Lange, S. C., Savage, J. E., Tisink, E., Qi, T., Repple, J., Gruber, M., Kircher, T., Dannlowski, U., Posthuma, D. y van den Heuvel, M. P. (2022). Associated Genetics and Connectomic Circuitry in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.11.006>
- World Health Organization. (2011). *World Report on Disability*. WHO.
- World Health Organization. (2018). *ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (11th ed.). WHO.
- Yan, W., Zhao, M., Fu, Z., Pearlson, G. D., Sui, J. y Calhoun, V. D. (2022). Mapping Relationships among Schizophrenia, Bipolar, and schizoaffective disorders: A Deep Classification and Clustering Framework using fMRI Time Series. *Schizophrenia Research*, 245, 141–150.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.02.007>