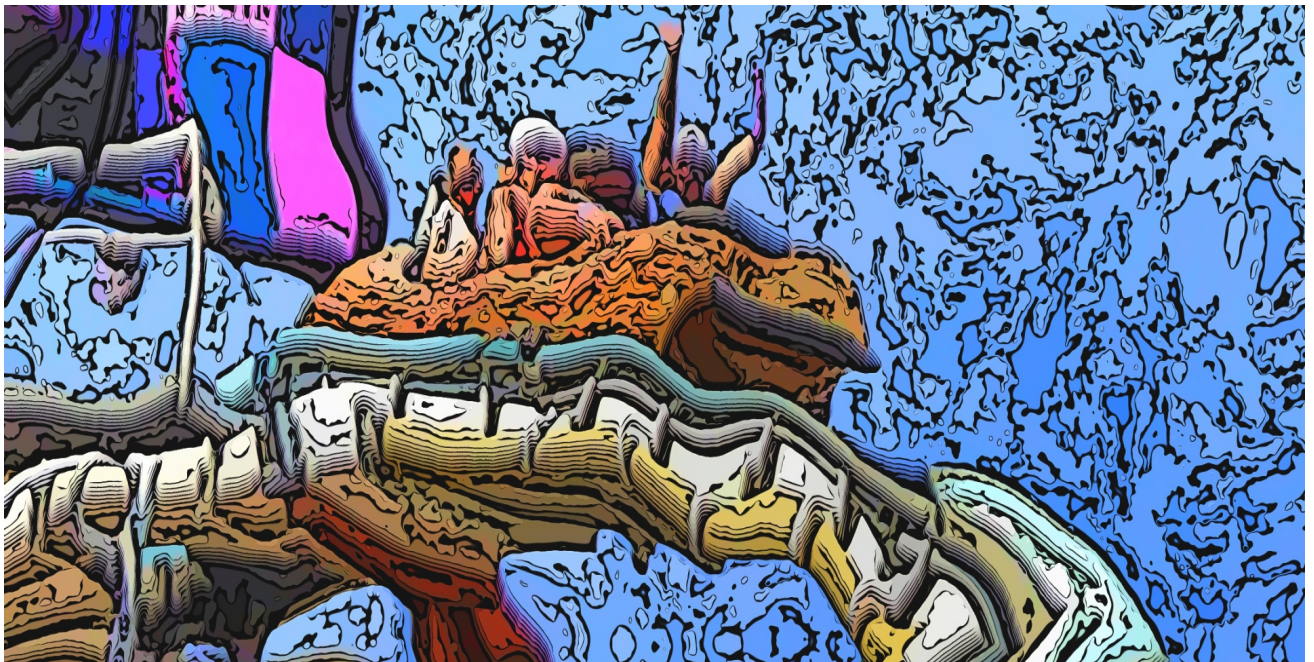


# **TRASTORNO BIPOLAR GERIÁTRICO**



Jorge López Álvarez,  
María Báez Santana,  
Marta Marín Mayor y  
Luis F. Agüera Ortiz

Coordinador "Cuadernos de Salud Mental del 12":

Dr. L. Santiago Vega González ( [santiago.vega@salud.madrid.org](mailto:santiago.vega@salud.madrid.org) )

Area de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario 12 de Octubre  
Madrid (España)

Web oficial: <http://www.madrid.org/hospital12deoctubre/psiquiatria>

Portada: "La montaña rusa distorsionada", de Linnaea Mallette (publicada en [the-distorted-rollercoaster.jpg \(1919x776\) \(publicdomainpictures.net\)](#) bajo dominio de licencia pública.

**Publicación sin fines comerciales: material de uso exclusivamente docente.**

Advertencia: La medicina y la psicología clínica son áreas en constante evolución. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplien nuestro conocimiento se requieren modificaciones en las indicaciones terapéuticas, en especial en lo que atañe a los tratamientos farmacológicos. Aunque los autores han revisado la última evidencia científica al respecto de los tratamientos que aquí se mencionan se recomienda al lector profano consultar con un especialista médico en lo referente a los tratamientos farmacológicos y al lector profesional de la medicina o psicología revisar las últimas guías clínicas y prospectos oficiales en relación con los tratamientos y, en especial, los fármacos aquí comentados. Esta recomendación cobra especial importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

**Septiembre 2021**

# **TRASTORNO BIPOLAR GERIATRICO**

## **Autores**

Jorge López Álvarez <sup>1</sup>

María Báez Santana <sup>2</sup>

Marta Marín Mayor <sup>3</sup> y

Luis F. Agüera Ortiz <sup>4</sup>

1. Médico psiquiatra. Unidad de Psicogeriatría. Centro de Salud Mental de Carabanchel. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid).
2. Médica Interna Residente de Psiquiatría. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid).
3. Médico psiquiatra. Centro de Salud Mental de Usera. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid).
4. Médico psiquiatra. Unidad de Psicogeriatría. Jefe Centro Salud Mental de Carabanchel. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid).

# INDICE

Introducción	8
Datos epidemiológicos del trastorno bipolar geriátrico	10
Etiopatogenia del trastorno bipolar geriátrico	12
Manía secundaria	12
Hallazgos en neuroimagen	13
Origen vascular	13
Origen genético	14
Origen en diferencias sexuales	14
Origen traumático	14
Origen como respuesta a estrés	15
Tipos de trastorno bipolar geriátrico	17
Edad de aparición	17
Diferentes tipos de trastorno bipolar geriátrico	18
Clínica del trastorno bipolar geriátrico	20
Sintomatología depresiva	20
Sintomatología depresiva atípica	21
Viraje a manía	21
Periodo anterior del primer episodio maniaco	22
Sintomatología maniforme	22
Sintomatología mixta	23
Sintomatología psicótica	23
Sintomatología catatónica	24
Ciclos rápidos	24
Clínica suicida	24
Funcionalidad	25
Trastorno bipolar geriátrico, disfunción cognitiva y demencia	26
Disfunción cognitiva en el trastorno bipolar geriátrico	26
Asociación de quejas cognitivas y disfunción cognitiva	27
Insight y disfunción cognitiva	27
Evolución longitudinal de la disfunción cognitiva	27
Función neuroprotectora del litio en el trastorno bipolar geriátrico	28
Demencia y trastorno bipolar geriátrico	29
Comorbilidad somática en el trastorno bipolar geriátrico	30
Hipertensión arterial	31
Enfermedades vasculares	31
Enfermedades endocrinas	32
Enfermedades respiratorias	33
Epilepsia	33
Polifarmacia y trastorno bipolar geriátrico	33
Comorbilidad psiquiátrica en el trastorno bipolar geriátrico	34
Trastorno por uso de sustancias	34
Trastornos de ansiedad	34
Trastornos de personalidad	35

Diagnóstico del trastorno bipolar geriátrico	36
Información de terceras personas	36
Despistaje de causa orgánica	36
Neuroimagen	37
Evaluación cognitiva	37
Empleo de escalas	37
Diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y espectro bipolar en ancianos	39
Definición de espectro bipolar	39
Prevalencia del espectro bipolar en la depresión unipolar	39
Clínica del espectro bipolar	39
Diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y espectro bipolar	40
Diagnóstico diferencial entre disfunción frontal y trastorno bipolar geriátrico	41
Diferenciación entre risa y llanto patológico y trastorno bipolar geriátrico	41
Diferenciación entre el síndrome de desinhibición frontal y el trastorno bipolar	41
Demencia frontotemporal y trastorno bipolar geriátrico	42
Trastorno bipolar como causa de fenocopia conductual de demencia frontotemporal	43
Diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas	45
Curso del trastorno bipolar geriátrico	46
Hospitalización	46
Remisión	47
Recaída y rehospitalización	47
Estadío final del trastorno bipolar	47
Benignidad vs malignidad del curso clínico del trastorno bipolar geriátrico	48
Calidad de vida	49
Discapacidad	49
Mortalidad	49
Paciente anciano bipolar y sus otros significados	51
El otro como soporte	51
El cuidador como objeto de cuidados	52
Generalidades en el tratamiento del trastorno bipolar geriátrico	53
Datos de empleo de los psicofármacos en el trastorno bipolar geriátrico	54
Polifarmacia en el trastorno bipolar geriátrico	54
Farmacología geriátrica	55
Tratamiento habitual del trastorno bipolar geriátrico	55
Empleo de eutimizantes en el anciano con trastorno bipolar	57
Tratamiento de la depresión bipolar en la edad avanzada	58
Tratamiento de la manía en la edad avanzada	59
Monitorización del tratamiento en el anciano con trastorno bipolar	59
Recuperación del anciano con trastorno bipolar	61
Tratamiento de la comorbilidad somática en el anciano con trastorno bipolar	61
Adherencia al tratamiento en el trastorno bipolar geriátrico	61
Tendencias en el tratamiento del trastorno bipolar geriátrico	61
Necesidad de investigación en la terapéutica del trastorno bipolar geriátrico	62

Litio en el anciano con trastorno bipolar	63
Farmacología del litio en el anciano	63
Seguridad del empleo de litio en el trastorno bipolar geriátrico	63
Monitorización analítica de los efectos del litio en el trastorno bipolar geriátrico	65
Efectos clínicos del empleo de litio en el trastorno bipolar geriátrico	65
Acción neuroprotectora del litio en el trastorno bipolar	65
Dosis de litio en el anciano con trastorno bipolar	66
Niveles plasmáticos de litio en el anciano con trastorno bipolar	67
Ácido valproico en el anciano con trastorno bipolar	68
Farmacología del ácido valproico en el anciano	68
Seguridad del empleo de ácido valproico en el trastorno bipolar geriátrico	68
Monitorización analítica de los efectos del ácido valproico en el trastorno bipolar geriátrico	69
Efectos clínicos del empleo de ácido valproico en el trastorno bipolar geriátrico	69
Dosis de ácido valproico en el anciano con trastorno bipolar	70
Niveles plasmáticos de ácido valproico en el anciano con trastorno bipolar	70
Carbamazepina en el anciano con trastorno bipolar	71
Seguridad del empleo de carbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico	71
Monitorización analítica de los efectos de carbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico	72
Efectos clínicos del empleo de carbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico	72
Dosis de carbamazepina en el anciano con trastorno bipolar	72
Niveles plasmáticos de carbamazepina en el anciano con trastorno bipolar	72
Oxcarbamazepina en el anciano con trastorno bipolar	73
Seguridad del empleo de oxcarbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico	73
Monitorización analítica de los efectos de oxcarbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico	73
Efectos clínicos del empleo de oxcarbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico	73
Dosis de oxcarbamazepina en el anciano con trastorno bipolar	74
Lamotrigina en el anciano con trastorno bipolar	75
Seguridad del empleo de lamotrigina en el trastorno bipolar geriátrico	75
Efectos clínicos del empleo de lamotrigina en el trastorno bipolar geriátrico	75
Dosis de lamotrigina en el anciano con trastorno bipolar	75
Otros fármacos antiepilépticos empleados en el anciano con trastorno bipolar	76
Antipsicóticos en el anciano con trastorno bipolar	77
Seguridad del empleo de antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico	77
Efectos clínicos del empleo de antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico	78
Manejo clínico de antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico	80
Monitorización del empleo de antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico	82

Antidepresivos en el anciano con trastorno bipolar	84
Seguridad del empleo de antidepresivos en el trastono bipolar geriátrico	84
Efectos clínicos del empleo de antidepresivos en el trastorno bipolar geriátrico	84
Benzodiazepinas en el anciano con trastorno bipolar	85
Control de la patología orgánica y factores de riesgo	86
Terapia electroconvulsiva	87
Psicoterapia	88
Limitaciones de la evidencia científica en el trastorno bipolar geriátrico	89
Bibliografía acerca del trastorno bipolar geriátrico	90

## **Introducción**

Aunque es conocido que los trastornos bipolares no son entidades muy comunes en la edad avanzada, sí existen, y se considera que su atención sanitaria consume una cantidad desproporcionada de cuidados (Shulman & Herrmann, 1999), tanto a nivel de servicios psiquiátricos de tipo ambulatorio como de régimen de internamiento (Glasser & Rabins, 1984; Shulman et al, 1992). También se debe considerar el elevado coste de la atención percibida por los pacientes ancianos con trastorno bipolar que requieren una estancia continuada en el ámbito residencial.

La mejora del manejo del paciente adulto con trastorno bipolar junto con la mayor esperanza de vida en general, contribuyen a la progresiva mayor prevalencia de ancianos con trastorno bipolar, tanto de inicio temprano como de inicio tardío (Marín et al, 2021).

En un contexto actual de incremento de la prevalencia del trastorno bipolar geriátrico y con la expectativa de un crecimiento numérico aún mayor de las personas ancianas con trastorno bipolar parece necesario intentar conocer mejor esta entidad, dado el habitual acercamiento a la misma desde la extrapolación de datos del paciente adulto con trastorno bipolar.

El incremento de prevalencia va a conllevar un incremento de la necesidad de recursos asistenciales para los pacientes que presenten este trastorno, en términos de mayor necesidad de consultas ambulatorias, mayor número de ingresos psiquiátricos en unidades de hospitalización breve, así como un mayor número de institucionalizaciones. Debemos mejorar nuestra capacidad de detección del trastorno bipolar geriátrico y también nuestra capacidad de aplicar tratamientos efectivos y seguros en un contexto de mayor comorbilidad somática y habitual polifarmacia, de cara a minimizar la iatrogenia, los ingresos psiquiátricos y la institucionalización de los ancianos con trastorno bipolar en residencias de ancianos, quizás la mayor y probablemente la más ineficiente de nuestras cuentas pendientes en el trastorno bipolar geriátrico.

Esta monografía extensa intenta condensar el conocimiento presente hasta la fecha acerca de las distintas características de interés en el trastorno bipolar geriátrico, abordando aspectos como su epidemiología; la etiopatogenia; los distintos tipos de trastorno bipolar que se consideran en la población anciana; las diferencias clínicas con el trastorno bipolar en pacientes más jóvenes y entre los distintos tipos de trastorno bipolar geriátrico identificados; su diagnóstico; el diagnóstico diferencial; las comorbilidades somáticas y psiquiátricas; la relación entre el trastorno bipolar geriátrico, la disfunción cognitiva y las demencias, su curso y pronóstico; la importancia del otro en el trastorno bipolar geriátrico; las limitaciones principales en el conocimiento de esta entidad clínica; y, sobre todo, las opciones de abordaje terapéutico en el anciano con trastorno bipolar, campo este último donde se están empezando a hacer importantes contribuciones en los últimos años tanto en términos de eficacia como en términos de seguridad y monitorización de los tratamientos.

Al mismo tiempo que trabajábamos sobre esta monografía, desde la Unidad de Psicogeriatría del Centro de Salud Mental de Carabanchel estamos empezando a realizar un estudio que nos aporte una imagen, un estado de la cuestión, del trastorno bipolar geriátrico en el Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario Doce de Octubre. Pretendemos evaluar de forma retrospectiva la atención en un periodo de hasta 8 años



(lo que nos permite la Historia Clínica Electrónica) a las personas ancianas que atendemos en nuestros dispositivos y que padecen un trastorno bipolar. Queremos conocer sus comorbilidades, su curso clínico incluyendo hospitalizaciones, sus redes de apoyo y la evolución de sus tratamientos. Consideramos que la información obtenida favorecerá la toma de decisiones clínicas y la provisión de recursos.

## **Datos epidemiológicos del trastorno bipolar geriátrico**

Se estima que los diagnósticos de trastorno bipolar representan entre el 5% y el 19% de los diagnósticos de trastornos afectivos en la población anciana (Cassano et al, 2000).

Con respecto a la epidemiología del trastorno bipolar distintos trabajos coinciden en señalar que este trastorno presenta un patrón bimodal en relación a la edad de aparición (Glasser & Rabins, 1984; Cassidy & Carroll, 2002; Lehmann & Rabins, 2006). El primer y mayor pico tiene lugar en la adultez temprana, existiendo un segundo pico, menor, en la edad avanzada (Cassidy & Carroll, 2002). Un estudio plantea que en torno al 90% de los casos de trastorno bipolar se inician antes de los 50 años de vida, existiendo un pequeño porcentaje de en torno al 10% de los casos que se inician después de los 50 años de edad (Hirschfeld et al, 2003). Otro trabajo cifró en el 9% los casos de trastorno bipolar que presentaron un primer contacto en Salud Mental por dicho motivo a partir de los 60 años (Kennedy et al, 2005). Otro reportó un 8% del total de casos diagnosticados como trastorno bipolar con un primer contacto en Salud Mental a partir de los 65 años (Almeida & Fenner, 2002). En el caso concreto de la aparición de cuadros de manía, el 10% de los nuevos casos ocurrieron en personas mayores de 50 años (Kaplan & Sadock, 1985).

Se debe señalar que cuando se habla de prevalencias poblacionales las investigaciones al respecto de las mismas deben especificar el ámbito en el que se recoge la muestra, dado que en lo referente a la distribución de enfermedades potencialmente graves, debido a que esas enfermedades pueden provocar la institucionalización, no se pueden asumir como similares las prevalencias en el ámbito ambulatorio o en el ámbito institucional. En el caso que nos ocupa, aquellas personas que padecen un trastorno bipolar más grave y/o que presenten menos apoyo familiar y/o social tendrán más posibilidades de estar institucionalizados, y dado que solo se institucionaliza a personas enfermas, es esperable que la prevalencia de enfermedades graves como el trastorno bipolar sea mayor en ámbitos institucionales.

En el caso del trastorno bipolar también hay pacientes adultos que son institucionalizados, pero será la población anciana la que sea internada con más frecuencia entre los distintos subgrupos etarios de personas que padecen un trastorno bipolar. Probablemente en ello influyan la pérdida de funcionalidad, la pérdida de apoyos familiares y/o sociales y la comorbilidad médica. De hecho, Depp y Jeste han concluido que las importantes diferencias existentes entre la prevalencia del trastorno bipolar geriátrico entre los ámbitos ambulatorio y residencial radican en que en la edad avanzada el trastorno bipolar se asocia con frecuencia con enfermedades médicas, especialmente con las demencias (ahora denominadas trastornos neurocognitivos mayores) y con las enfermedades cerebrovasculares (Depp & Jeste, 2004).

A nuestro juicio, sin contar con trabajos científicos que sustenten o refuten nuestra hipótesis, creemos que el escaso desarrollo de la Psicogeriatría y de una red psicosocial amplia que apoye la estancia de las personas ancianas con trastorno bipolar en la comunidad, hace más probable en nuestro país que los ancianos bipolares terminen siendo institucionalizados, voluntariamente o no.

Los datos de otros países muestran que el trastorno bipolar geriátrico es una entidad clínica rara a nivel comunitario, con una prevalencia en torno al 0,1% de la población que habita en ese ámbito, aunque en entornos institucionales las tasas de prevalencia del trastorno bipolar geriátrico podrían alcanzar hasta el 10% (Vasudev & Thomas, 2010). El amplio estudio poblacional estadounidense Epidemiologic Catchment Area (ECA) realizado en 1990 estimó que

el 9,7% de todos los usuarios de residencias de ancianos padecían un trastorno bipolar (Greenwald et al, 1992; Koenig & Blazer, 1992).

Dado que el trastorno bipolar geriátrico es un trastorno mental potencialmente grave que puede conllevar la hospitalización en una unidad psiquiátrica o psicogeriatrica para pacientes con patología aguda, varios trabajos han valorado la importancia del trastorno bipolar como motivo de ingreso en la edad geriátrica. Se han reportado tasas de ingreso para pacientes geriátricos de aproximadamente un 10% para el diagnóstico de trastorno bipolar (Yassa et al, 1988). En una muestra de personas de cualquier edad ingresadas como consecuencia de un trastorno bipolar, el 20% ingresaron por primera vez a partir de los 60 años de edad (Rasanen et al, 1998). El incremento de hospitalizaciones en la edad avanzada ha llevado a plantear que dicha subida refleja el incremento en la prevalencia de trastornos neurológicos y de síndromes orgánicos cerebrales en las personas mayores (Spicer et al, 1973; Eagles & Whalley, 1985).

En los trabajos que han investigado la edad de aparición del trastorno bipolar de inicio tardío se han encontrado medias de edad no muy elevadas, por ejemplo de 60 años (Sajatovic et al, 2005d), o de 64,4 años (Lehmann & Rabins, 2006). Eso no excluye que el debut de un trastorno bipolar se produzca en edades mucho más extremas, aunque es posible que con frecuencia no se considere el diagnóstico de trastorno bipolar en personas octogenarias o nonagenarias que desarrollan de novo alteraciones conductuales.

Con respecto a la mayor o menor probabilidad de ingreso en una unidad psicogeriatrica de cuidados agudos un estudio retrospectivo que incluyó a 48 ancianos bipolares, con una edad media de 67,3 años, halló que el 29,2% de los ingresos se debieron a personas con una bipolaridad de inicio tardío, siendo en estas formas de aparición tardía 2,8 veces más probable ser mujer (Sajatovic et al, 2005d).

Por último, en el estudio NESARC, el cual estudió la epidemiología del consumo de alcohol, el 1% de los ancianos que fueron incluidos en dicho estudio tenían un diagnóstico de trastorno bipolar (Goldstein et al, 2006).

## **Etiopatogenia del trastorno bipolar geriátrico**

Es un hecho conocido que en la edad avanzada el trastorno bipolar es con mucha frecuencia clínicamente complejo en relación a una etiopatogenia compleja (Vasudev & Thomas, 2010). Los determinantes de la expresión del trastorno bipolar geriátrico parecen ser multifactoriales, incluyendo causas genéticas, comorbilidad médica, daño neurológico, estilo de vida y estrés (Sajatovic & Chen, 2011). Una revisión remarca la relación entre el trastorno bipolar de aparición tardía y una mayor carga médica y neurológica (Vasudev & Thomas, 2010). Otros autores han asociado la aparición de manía en la vejez con trastornos neurológicos de aparición tardía que involucran estructuras cerebrales del hemisferio derecho y de la corteza orbitofrontal (Shulman & Herrmann, 1999). Esto ha hecho que se considere que la presencia de lesiones cerebrales que comprometen la integridad de los circuitos límbicos, estriatales y prefrontales puede contribuir a un incremento de la vulnerabilidad para el desarrollo de un trastorno bipolar en la edad avanzada (Sajatovic & Chen, 2011). Una reelaboración de la etiopatogenia del trastorno bipolar en la edad avanzada ha sugerido que la heterogeneidad clínica no solo tiene distintas causas, sino que es debida a las influencias combinadas de la interrelación entre vulnerabilidad genética, factores físicos y factores psicosociales a lo largo de la vida del individuo (Nivoli et al, 2014).

También hay que considerar que existen personas con un trastorno depresivo recurrente de larga data, sin diagnóstico previo de trastorno bipolar, en las cuales los factores orgánicos y cerebrales que son más frecuentes con el envejecimiento pueden desempeñar un papel importante en el fenómeno conocido como “conversión a la bipolaridad” (Shulman & Herrman, 1999). Esto lleva a pensar en la posibilidad de “bipolaridades latentes” que solo se manifiesten en la edad avanzada, existiendo un trabajo que plantea que en personas de 60 o más años con diagnóstico de depresión unipolar hay un porcentaje no desdeñable de personas que encajan más en el concepto de espectro bipolar (Lee et al, 2014). Queda por estudiar qué porcentaje de ancianos con depresiones del espectro bipolar van a acabar desarrollando un trastorno bipolar, o si existen, lo cual es muy probable, trastornos bipolares de inicio tardío en personas que no puedan ser encajados retrospectivamente dentro del concepto de espectro bipolar. Y, si existen, en qué proporción y cuáles son sus causas más probables.

### **Manía secundaria**

Desde hace ya bastantes años existe una abrumadora evidencia con respecto al papel de los aspectos orgánicos en el desencadenamiento de cuadros afectivos. A raíz de esa carga de evidencia está ganando cada vez más importancia el concepto de manía secundaria (Krauthammer & Klerman, 1978). La manía secundaria fue definida como un cuadro clínico con síntomas maniacos que se origina por causas somáticas o farmacológicas (Krauthammer & Klerman, 1978).

La manía secundaria se ha asociado con la presencia de varias patologías diferentes, como por ejemplo las lesiones del hemisferio derecho o del circuito orbitofrontal, los traumatismos cerebrales, los tumores cerebrales y la demencia por VIH, y también se ha asociado al tratamiento con corticoides (Shulman & Herrmann, 1999).

Una revisión con datos distintos de trabajos concluyó que hay una horquilla de trastornos cerebrales orgánicos demostrables de entre el 17% y el 43% en las personas ancianas que presentan un cuadro maniaco (Subramaniam et al, 2007). Como era esperable, se ha constatado

que es en el trastorno bipolar de inicio tardío, en comparación con el trastorno bipolar de inicio temprano, donde se aprecia una mayor frecuencia de causas orgánicas (Almeida & Fenner, 2002; Depp & Jeste, 2004).

### **Hallazgos en neuroimagen**

Lo habitual en población adulta con diagnóstico de trastorno bipolar es que tras la anamnesis, la exploración física y la realización de pruebas complementarias no se aprecien alteraciones orgánicas que se asocien con el cuadro clínico.

A finales del siglo XX ya se planteó que las hiperintensidades subcorticales son más frecuentes en los maniacos ancianos (McDonald et al, 1991; Aylward et al, 1994), si bien la relación entre esas hiperintensidades con el trastorno bipolar era considerada controvertida en esos momentos. Otro hallazgo fue la objetivación de una mayor proporción de infartos cerebrales silentes, asintomáticos, en los cuadros de manía de aparición tardía (Fujikawa et al, 1995). Los hallazgos de distintos estudios llevaron a plantear que la bipolaridad tardía sí está asociada con la presencia de alteraciones en la neuroimagen estructural (Zanetti et al, 2007). Con posterioridad se han encontrado más lesiones en la sustancia blanca en los lóbulos frontales y parietales y a nivel del putamen en aquellos ancianos bipolares con inicio tardío con respecto a aquellos ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano (Tamashiro et al, 2008), y el trastorno bipolar geriátrico ha sido asociado tanto con atrofia regional de la sustancia gris así como con presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca (Vederine et al, 2011).

Se debe señalar que la presencia de alteraciones en la neuroimagen en una persona anciana que presenta alteraciones conductuales no necesariamente implica la existencia de un proceso neurodegenerativo. Además, hay que considerar que el patrón radiológico encontrado en las personas con trastorno bipolar geriátrico es un patrón diferenciado del que se ha encontrado en pacientes ancianos con demencia.

### **Origen vascular**

En el trastorno bipolar geriátrico, dentro de las posibles causas de manía secundaria está teniéndose cada vez más en consideración la hipótesis de la manía vascular (Wijeratne & Malhi, 2007). Se ha sugerido abiertamente que el riesgo cerebrovascular puede ser un factor importante en el trastorno bipolar geriátrico bien como origen, o al menos como un factor contribuyente a su expresión (Subramaniam et al, 2007), siendo quizás mayor su influencia en los pacientes ancianos con un trastorno bipolar de inicio tardío. En la misma línea se ha planteado que la bipolaridad tardía se asocia a enfermedad neurológica, fundamentalmente de tipo neurovascular (Besga et al, 2011).

Un trabajo ha encontrado puntuaciones más elevadas en el Framingham Stroke Risk Score en los ancianos con un trastorno bipolar de inicio tardío que en los ancianos con un trastorno bipolar de inicio temprano (Subramaniam et al, 2007). También se ha constatado la presencia de un mayor número de factores de riesgo cerebrovascular en los ancianos bipolares de inicio tardío en comparación con los ancianos con un inicio temprano de su trastorno bipolar (Wylie et al, 1999).

## **Origen genético**

Clásicamente ha existido la creencia en Psiquiatría de que la edad de aparición de un trastorno bipolar se asociaba con la presencia de una mayor o menor carga genética, considerándose que a menor edad de debut la carga genética era elevada, y viceversa, que a mayor edad de inicio existiría una menor carga genética. La literatura científica ha confirmado que el trastorno bipolar de aparición tardía presenta una menor carga genética (Vasudev & Thomas, 2010). Una excepción se encuentra en un trabajo muy conocido que encontró de forma contraintuitiva una mayor frecuencia de antecedentes familiares psiquiátricos en los ancianos con trastorno bipolar que en los pacientes jóvenes con trastorno bipolar (Depp & Jeste, 2004). Trabajos posteriores han cuestionado la generalización de los resultados de ese estudio dado que en dicho trabajo la muestra estaba constituida por un elevado número de pacientes que se encontraban en régimen de internamiento, lo cual reflejaría una mayor gravedad de la enfermedad y, en consonancia, una mayor carga neurobiológica con respecto a los pacientes bipolares de cualquier edad que fueran seguidos en un ámbito ambulatorio (Nivoli et al, 2014).

A pesar de la mayor carga genética esperable en el trastorno bipolar de inicio temprano, la bipolaridad de inicio tardío también se ha asociado con una potencial vulnerabilidad genética (Faraone et al, 2004) y, de hecho, en un trabajo con una muestra española de ancianos con trastorno bipolar hasta el 50,9% de los mismos presentaban antecedentes familiares de trastornos afectivos (Nivoli et al, 2014).

En la actualidad se tiende a considerar que en aquellas personas ancianas con trastorno bipolar y con evidencia de una enfermedad neurológica comórbida, la vulnerabilidad familiar puede ser un factor contribuyente para el trastorno (Sajatovic & Chen, 2011), siendo las causas somáticas un disparador de una predisposición familiar en pacientes con antecedentes familiares de trastornos afectivos (Krauthammer & Klerman, 1978).

## **Origen en diferencias sexuales**

Al igual que sucede con las diferencias sexuales existentes en la prevalencia de las psicosis de tipo esquizofrénico de inicio tardío, se ha replicado de forma consistente la mayor frecuencia de trastorno bipolar geriátrico en la población femenina que en la población masculina (Oostervink et al, 2009). Entre pacientes ancianos con trastorno bipolar que requirieron ingreso en una unidad de agudos psicogeriatrica, en las formas de aparición tardía fue 2,8 veces más probable ser mujer (Sajatovic et al, 2005d).

Se ha planteado que es posible establecer un paralelismo entre el trastorno bipolar y la psicosis de tipo esquizofrénico en relación a las diferencias sexuales entre las formas de inicio temprano y las formas de inicio en la vejez (Castle, 2000). Eso lleva a considerar la veracidad de la hipótesis estrogénica, la cual plantea la existencia de una relación entre los bajos niveles de estrógenos y la presencia de psicopatología.

## **Origen traumático**

Está bien establecido que las lesiones traumáticas cerebrales pueden ser el origen de manía secundaria en los pacientes adultos, si bien la evidencia científica al respecto de esta asociación en la población anciana es escasa. Sin embargo, parece razonable suponer que un

daño cerebral cause al menos efectos similares sobre la aparición de sintomatología maniforme en la población anciana (Vasudev & Thomas, 2010).

### **Origen como respuesta a estrés**

Teniendo en consideración el modelo biopsicosocial como marco explicativo predominante de los trastornos mentales, cabe suponer que los aspectos de índole psicosocial también se relacionan con la aparición y el mantenimiento del trastorno bipolar a cualquier edad, a pesar de la más que evidente carga biológica que tiene el trastorno bipolar.

En la pasada centuria se postuló que los eventos vitales estresantes jugaban un papel importante fundamentalmente en los periodos iniciales del trastorno bipolar, considerándose que su impacto disminuía progresivamente a lo largo de la evolución de la enfermedad (Post, 1992). Diversos trabajos han apoyado la teoría del kindling en el trastorno bipolar (Post, 1992). La teoría del kindling propone que el primer episodio de un trastorno bipolar requiere la presencia de un disparador, siendo progresivamente los episodios sucesivos menos dependientes del efecto precipitante de un suceso externo.

Entre las circunstancias estresantes que se conoce que pueden precipitar un episodio depresivo o maniaco se incluyen la enfermedad grave, los cambios en el rol familiar, las mudanzas, los cambios de empleo o los problemas financieros (Beyer et al, 2008b).

Un aspecto a considerar es que en ausencia de un conocimiento más en profundidad de la fisiopatología que subyace a las enfermedades mentales en general y al trastorno bipolar en particular, es mucho más correcto hablar de una asociación más o menos fuerte entre una circunstancia y un trastorno que de una relación causa-efecto directa y claramente diferenciada, dada la dificultad de aislar por completo al individuo del respecto de condicionantes sociales. Además, tal y como señalaba Berrios, causa no es lo mismo que explicación, y los seres humanos tendemos a explicarnos los acontecimientos aunque eso no implique que la explicación sea la causa correcta de lo ocurrido. En el trastorno bipolar, además, se da la particularidad de que la atribución subjetiva del episodio por parte de los pacientes a un acontecimiento externo depende de la fase del trastorno bipolar que el paciente esté experimentando. Así, es más probable que un paciente en una fase maniaca no ponga en valor la presencia de un evento vital significativo, mientras que para un paciente en una fase depresiva puede haber una tendencia a sobrevalorar la influencia de los sucesos negativos ocurridos en el origen del cuadro depresivo actual (Beyer et al, 2008b).

Un trabajo ha hallado que los pacientes con trastorno bipolar, con independencia de su edad, experimentan más eventos vitales estresantes que las personas de un grupo control, sin encontrar diferencias entre los bipolares jóvenes y ancianos en relación al número de eventos vitales estresantes (Beyer et al, 2008b).

Datos consistentes de trabajos previos en pacientes con trastorno bipolar han mostrado la asociación entre la presencia de eventos vitales estresantes y el inicio de episodios maniacos más que de episodios depresivos, (Ambelas, 1987), así como una asociación de la presencia de acontecimientos estresantes con el desencadenamiento de los primeros episodios de un trastorno bipolar (Johnson et al, 2000b) y con el inicio temprano del trastorno bipolar (Ambelas, 1987; Johnson et al, 2000b). La adversidad temprana es un factor que podría provocar un amplio efecto sobre la recurrencia del trastorno bipolar y una aparición más temprana del mismo (Dienes et al, 2006).

Si bien en la literatura previa se destacaba una mayor relación entre los acontecimientos estresantes y la precipitación de una fase maniaca en un trastorno bipolar, un trabajo ha mostrado que tanto los pacientes jóvenes con trastorno bipolar como los ancianos que presentaron una fase depresiva reportaron más eventos vitales estresantes en los últimos 12 meses que los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca (Beyer et al, 2008b).

Ya en pacientes con diagnóstico de depresión unipolar se había planteado que los acontecimientos vitales estresantes eran importantes en la precipitación tanto de episodios tempranos como de las recurrencias más adelante, especialmente en la población geriátrica (Hays et al, 2001).

Se plantea que si bien la edad no se asocia con diferencias en cuanto al número de eventos vitales estresantes que puede presentar una persona con trastorno bipolar, los tipos de circunstancias estresantes sí podrían variar (Beyer et al, 2008b).

Una deliberación al respecto de la influencia de los acontecimientos estresantes en el trastorno bipolar ha planteado que si fuera cierto que las circunstancias externas perdieran influencia con la edad, en las personas ancianas con un trastorno bipolar de inicio tardío debería haber con respecto a los pacientes más jóvenes un mayor número de acontecimientos estresantes para desencadenar un episodio de enfermedad, si bien no se han encontrado diferencias cuantitativas (Beyer et al, 2008b).

La conclusión es que, como pasa habitualmente con todos los aspectos relacionados con el trastorno bipolar geriátrico, disponemos de muy escasa información al respecto de la relación entre las descompensaciones del trastorno bipolar y los acontecimientos estresantes externos. No sabemos si los acontecimientos externos son un mayor factor de riesgo para los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano o para aquellos de inicio tardío. Tampoco se ha estudiado en el trastorno bipolar geriátrico la influencia de los acontecimientos estresantes que ocurren inmediatamente antes del desencadenamiento de un nuevo episodio (Beyer et al, 2008b).



## Tipos de trastorno bipolar geriátrico

En la actualidad se conoce la existencia de importantes diferencias entre el trastorno bipolar de inicio temprano y el trastorno bipolar de inicio tardío. La existencia de esas amplias diferencias ha llevado a proponer que en realidad se trata de entidades clínicas distintas, con diferente presentación clínica, etiología y probablemente con estrategias terapéuticas diferentes (Vasudev & Thomas, 2010). El grupo de Eduard Vieta comparte la hipótesis de que el trastorno bipolar en la vejez es una entidad diferente con una presentación clínica específica (Nivoli et al, 2014)

Otros autores no llegan al punto de considerar como dos entidades diferentes a las formas de inicio temprano y de inicio tardío del trastorno bipolar, si bien reconocen la controversia al respecto (Sajatovic & Chen, 2011). De ser cierto, eso debería conllevar la existencia de más estudios que constaten sus diferencias, incluyendo estudios de eficacia, efectividad y seguridad de las distintas opciones terapéuticas.

Entre los aspectos a considerar está la importante cuestión al respecto de si las clasificaciones actuales son capaces de identificar de forma adecuada el trastorno bipolar geriátrico. En la década anterior, con la publicación de la clasificación DSM-5 se modificaron los criterios primarios de manía: 1) un periodo diferenciado de humor persistente y anormalmente elevado, irritable o expansivo; 2) un incremento de la actividad o energía persistente y anormal (APA, 2013). Esta modificación no está exenta de críticas dado que, al menos en población anciana, se estima que la aplicación de los nuevos criterios DSM-5 podría conllevar un descenso en la prevalencia de los episodios maniacos (Machado-Vieira, 2017), debido a la no detección de casos de bipolaridad con una sintomatología menos marcada.

Otro aspecto a destacar en cuanto a la clasificación del trastorno bipolar en la edad avanzada es que debido a la mayor presencia de cuadros con origen orgánico, habría una menor proporción de casos “puros”, entendiendo como tales al trastorno bipolar tipo I y al trastorno bipolar tipo II. Habría muchos cuadros que debido a la presencia de comorbilidades médicas o neurológicas encajarían mejor en la categoría de trastorno bipolar NOS (no especificado) o de trastorno del humor debido a una condición médica (Sajatovic & Chen, 2011). Debido a la mayor probabilidad de cuadros bipolares de origen orgánico, hay que considerar que los estudios realizados en ancianos con trastorno bipolar pueden variar sustancialmente en relación a que se acepte o no la inclusión de las causas orgánicas para realizar el diagnóstico (Young, 1997).

### **Edad de aparición**

La edad de aparición del trastorno es una variable que puede permitir diferenciar subtipos de pacientes que presentan un trastorno bipolar (Subramaniam et al, 2007), en tanto en cuanto existen diferencias entre los trastornos bipolares de inicio temprano y los trastornos bipolares de inicio tardío.

El problema con respecto a la edad de aparición es que no hay un consenso a la hora de establecer el criterio clínico a partir del cual se considera como “caso” a la situación que presenta la persona. Hasta la fecha se han empleado varios criterios diferentes para establecer el inicio del trastorno bipolar, entre ellos la edad de la primera hospitalización, la edad a la que aparecieron los primeros síntomas disruptivos o la edad en la cual el paciente cumplió por primera vez los criterios diagnósticos de trastorno bipolar (Wylie et al, 1999). Para el grupo de Subramaniam hay

dos edades de aparición con potencial importancia clínica: la edad de aparición del primer episodio afectivo y la edad del primer episodio maniaco (Subramaniam et al, 2007).

De cara a fijar un criterio etario que distinga el inicio temprano o tardío del trastorno bipolar diversos trabajos han fijado distintos puntos de corte entre ambos, encontrándose dichos puntos de corte en una horquilla entre los 47 y los 65 años de vida (Lehmann & Rabins, 2006). A través de técnicas estadísticas se ha reportado una edad nodal para la aparición del trastorno bipolar tipo I de en torno a los 49 años (Moorhead & Young, 2003).

### **Diferentes tipos de trastorno bipolar geriátrico**

Se podría hablar de 3 grupos distintos de pacientes que padecen un trastorno bipolar geriátrico. En primer lugar estarían aquellos pacientes supervivientes, con un inicio temprano, en la edad adulta, de trastorno bipolar. En segundo lugar estarían aquellos pacientes que algunos trabajos denominan “converters”, donde habría un fenómeno de “conversión” a la bipolaridad (Shulman & Herrmann, 1999), en los cuales tiene lugar un debut maniaco en la edad avanzada tras haber presentado varios episodios depresivos previos en la edad adulta. En tercer lugar existiría en torno a un 10% de pacientes que desarrollan manía en la vejez sin episodios previos, a menudo asociado con cambios vasculares o alteraciones cerebrales (Dols & Beekman, 2018). Se conoce que los sujetos sin antecedentes familiares de bipolaridad tenderían a presentar una edad más tardía de inicio de la enfermedad (Moorhead & Young, 2003)

Con independencia del grupo al que pertenezca el anciano que presenta un trastorno bipolar, hay aspectos específicos que diferencia al trastorno bipolar geriátrico con respecto al trastorno bipolar que se manifiesta en otros periodos de la vida. Esos aspectos son la comorbilidad psiquiátrica y médica, la cognición y el funcionamiento psicosocial (Dols & Beekman, 2018).

Entre los aspectos más replicados en los pacientes ancianos que presentan un trastorno bipolar están la tendencia al predominio de la clínica depresiva así como la tendencia a una menor gravedad de la enfermedad, tal y como se recogerá con mayor detenimiento en el apartado referente a la sintomatología en el trastorno bipolar geriátrico. Y eso tiene su correlato en el tipo de trastorno bipolar que presentan los pacientes ancianos. Así, se ha hallado en una gran cohorte de pacientes bipolares atendidos en el Hospital Clinic de Barcelona una clara diferencia a favor de un mayor número de diagnósticos de trastorno bipolar tipo II (41,5% vs 25,5%) en los ancianos que en los adultos (Nivoli et al, 2014). Además, en ese mismo trabajo se encontró que entre los pacientes ancianos con trastorno bipolar con polaridad predominante depresiva casi la mitad presentaban un inicio de la enfermedad después de los 40 años (Nivoli et al, 2014).

En la misma línea, en una cohorte transversal de 101 pacientes con trastorno bipolar de 60 o más años y con una media de edad de 68,9 años, el trastorno bipolar tipo I era el más frecuente (56,4%), teniendo el 83,2% de las personas que padecían un trastorno bipolar tipo I un debut sintomático antes de los 50 años (Dols et al, 2014).

Parece de interés destacar que en el estudio EMBLEM se ha encontrado que en los pacientes bipolares de inicio temprano había diferencias significativas de hasta 10 años en la aparición de los primeros episodios afectivos entre aquellos bipolares de inicio temprano que eran jóvenes y aquellos que eran ancianos. Así, si un bipolar joven presentaba su primer episodio depresivo a los 26,9 años de edad de media, los ancianos con trastorno bipolar de inicio

temprano reportaban su primer episodio depresivo a los 36,4 años de media. De la misma manera, en los pacientes jóvenes con trastorno bipolar la media de edad de aparición del primer episodio maniaco o mixto fue de 27,2 años, mientras que en los bipolares ancianos de inicio temprano la edad media de aparición fue de 37,6 años (Oostervink et al, 2009). Se considera que esta diferencia en la edad de aparición de los episodios depresivos y maníacos entre los pacientes bipolares jóvenes y los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano puede explicarse por la presencia de más enfermedades médicas, abuso de sustancias o incluso suicidio (Tsai et al, 2002; Goodwin & Jamison, 2007), situaciones que acontecerían más o al menos afectarían más a menor edad de aparición del trastorno bipolar de inicio temprano.

## **Clínica del trastorno bipolar geriátrico**

La fenomenología del trastorno bipolar geriátrico no ha sido bien estudiada todavía. Además, el diagnóstico basado en la presentación clínica está dificultado por las condiciones médicas comórbidas que son muy frecuentes en este grupo de edad (Sajatovic & Chen, 2011).

Una revisión encontró que se había descrito que las formas tardías del trastorno bipolar se caracterizarían por una mayor frecuencia de síntomas confusionales, trastornos cognitivos, alteraciones conductuales, ideas delirantes paranoides incongruentes con el estado de ánimo, episodios mixtos con disforia, irritabilidad y hostilidad, así como ciclaciones rápidas, en relación a la sintomatología presentada por los pacientes con trastorno bipolar más jóvenes (López-Álvarez et al, 2009).

Sin embargo, otros trabajos no comparten las diferencias que refleja ese artículo, y distintos autores han remarcado que en sus estudios no han encontrado diferencias en cuanto a la presentación clínica entre los ancianos bipolares de inicio temprano y de inicio tardío (Yassa et al, 1988; Dhingra & Rabins, 1991; Subramaniam et al, 2007). Si algún trabajo informa que la psicopatología es significativamente menor en aquellas personas con trastorno bipolar de inicio tardío, considerando el mismo por encima de los 40 años (Depp et al, 2004), otros plantean que los estados afectivos bipolares pueden presentar similares perfiles y similar gravedad con independencia de la edad del paciente (Al Jurdi et al, 2012).

Con respecto a la fase en que predominantemente están los pacientes con trastorno bipolar geriátrico datos de una muestra multicéntrica española de ancianos han mostrado que en el momento de la evaluación clínica del estudio el 60% de los ancianos bipolares estaban en remisión clínica, el 27,3% presentaban depresión leve-moderada, el 7,3% depresión mayor grave, el 1,8% depresión con síntomas psicóticos y un 3,6% hipomanía (Ezquiaga et al, 2012).

### **Sintomatología depresiva**

Una revisión extensa del trastorno bipolar geriátrico ha explicitado que a tenor de los datos existentes en los ancianos con trastorno bipolar hay un predominio de la clínica depresiva (Vasudev & Thomas, 2010).

En una cohorte extensa de pacientes bipolares atendidos en el hospital Clinic de Barcelona el subgrupo de ancianos, con una media de 77,3 años, presentaba un primer episodio de polaridad depresiva, siendo dicho inicio con un episodio depresivo más probable en el subgrupo de ancianos que en subgrupo de los adultos con trastorno bipolar (79,3% vs 68%) (Nivoli et al, 2014). En otro trabajo español con una muestra multicéntrica se detectaron síntomas depresivos de leves a moderados en el 29% de las personas mayores de 65 años diagnosticadas de trastorno bipolar (Montes et al, 2013). En el estudio del Hospital Clinic también se encontró que era más frecuente en los ancianos que en los adultos con trastorno bipolar la presencia de una polaridad predominante depresiva identificable (30,9% vs 22,3%) (Nivoli et al, 2014), aunque no se han encontrado más referencias bibliográficas que sustenten o refuten el mayor porcentaje de una polaridad predominante depresiva en el trastorno bipolar geriátrico.

A pesar de ello, otros trabajos atestiguan que a largo plazo los pacientes bipolares van a presentar durante mucho más tiempo estados depresivos que estados maniacos, argumento con

el que pretenden explicar la alta utilización de antidepresivos (Judd et al, 2002) a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas del trastorno bipolar.

Centrándonos en la polaridad predominante depresiva, la misma se ha asociado a episodios iniciales mixtos o depresivos del trastorno bipolar, antecedentes de intentos de suicidio y un mayor número de intentos de suicidio, así como a mayor empleo de TEC, mayor comorbilidad con el eje II y también se ha asociado al sexo femenino (Nivoli et al, 2014).

Con respecto a la sintomatología depresiva predominante, se ha detectado que en los ancianos con trastorno bipolar con polaridad predominante depresiva es más probable encontrar rasgos melancólicos que en personas jóvenes con trastorno bipolar (62,5% vs 38,2%), sugiriendo que el envejecimiento podría ayudar a la progresiva “melancolización” de la depresión bipolar (Nivoli et al, 2014).

A tenor de los resultados que en esta monografía exponemos del trabajo del grupo del Hospital Clinic, esos autores han argumentado que la presentación clínica del trastorno bipolar en la edad avanzada podría definirse por la presencia de rasgos melancólicos y por una polaridad predominante depresiva (Nivoli et al, 2014).

Sin embargo, no todos los trabajos secundan la hipótesis de la existencia de una mayor clínica depresiva en los ancianos con trastorno bipolar. En la muestra del estudio EMBLEM, y en comparación con los pacientes adultos con trastorno bipolar, no había diferencias en los ancianos bipolares con respecto a la presencia de sintomatología depresiva (Oostervink et al, 2009), aunque en ese trabajo también se reconoce que los ancianos reclutados recibían con más frecuencia antidepresivos tanto antes de su reclutamiento para el estudio como también durante la fase aguda del tratamiento.

### **Sintomatología depresiva atípica**

Si bien la sintomatología depresiva con rasgos atípicos no es una clínica inusual en los pacientes jóvenes con trastorno bipolar, se ha hallado que en el trastorno bipolar geriátrico es menos frecuente encontrar sintomatología depresiva atípica (Nivoli et al, 2014). En la misma línea un estudio ha mostrado que entre los individuos con trastorno bipolar tipo II de inicio tardío los rasgos depresivos atípicos como la reactividad del humor, el incremento de apetito, la ganancia de peso, la hipersomnía, la pesadez plúmbea y el patrón de sensibilidad extrema es menos frecuente que entre aquellos pacientes bipolares de inicio temprano (Benazzi, 2001).

### **Viraje a manía**

Ya hemos relatado que se argumenta que el extendido empleo de antidepresivos en el trastorno bipolar a cualquier edad podría deberse a la preponderancia de los síntomas depresivos (Judd et al, 2002) y de hecho el tratamiento con antidepresivos es una de las causas más reconocidas del viraje a manía en el trastorno bipolar (Young et al, 2003). Otra hipótesis plantea que el frecuente empleo de fármacos antidepresivos en pacientes ancianos con un trastorno bipolar de inicio tardío puede explicarse parcialmente porque los pacientes son diagnosticados inicialmente de forma errónea como depresiones unipolares y tratados en consonancia con ese error diagnóstico (Ghaemi et al, 2000), lo que incrementaría el riesgo de viraje.

### **Periodo anterior del primer episodio maniaco**

Los datos al respecto de una elevada latencia temporal entre la aparición del primer episodio depresivo y el primer episodio maniaco parecen consistentes y hacen necesaria la existencia de al menos una duda con respecto a una hipotética bipolaridad en las personas ancianas que presentan o han presentado en el pasado clínica depresiva.

En un estudio que consideró en conjunto a los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano y con trastorno bipolar de inicio tardío, se demostró un periodo prolongado de tiempo entre la aparición del primer episodio depresivo y del primer episodio maniaco (Jeremy & Robin, 1990), encontrándose un periodo de 17 años de media entre el primer episodio depresivo y el primer episodio maniaco, periodo que contrasta con el encontrado en pacientes jóvenes con trastorno bipolar, en los cuales ese periodo de latencia se reduce a 3 años. En la misma línea se ha publicado que el 25% de los ancianos maniacos tenían un periodo de al menos 25 años entre el primer episodio depresivo y la primera manía, encontrándose una media de 15 años de latencia entre ambos tipos de episodios (Shulman & Post, 1980), es decir, que una historia de muy larga data de episodios depresivos aparentemente unipolares no descarta la “conversión” en la edad geriátrica a trastorno bipolar.

Varios trabajos han insistido en que, de hecho, es más frecuente que la población anciana con trastorno bipolar haya presentado 3 o más episodios depresivos antes de presentar su primer episodio maniaco (Jeremy & Robin, 1990; Broadhead & Jacoby, 1990), refrendándose en un trabajo posterior que es muy común que los ancianos presenten frecuentes episodios depresivos antes de presentar el primer episodio maniaco (Shulman & Herrmann, 1999).

### **Sintomatología maniforme**

La misma revisión extensa que refería el predominio de la sintomatología depresiva en el trastorno bipolar geriátrico planteó que el trastorno bipolar de aparición tardía tiende a ser una enfermedad clínicamente más leve que otras formas de trastorno bipolar en términos de gravedad de la manía (Vasudev & Thomas, 2010). Ya en 1990 se reportaba que la manía en la vejez era menos grave (Broadhead & Jacoby, 1990), y estudios posteriores han afirmado que en el trastorno bipolar de inicio tardío los síntomas maniacos son menores y son más leves (Cassano et al, 2000; Sajatovic, 2002a), menor gravedad que también se encuentra en los ancianos con trastorno bipolar incluidos en el estudio EMBLEM (Oostervink et al, 2009). En este último estudio los ancianos con trastorno bipolar de inicio tardío presentaban puntuaciones más bajas de manía que los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano, y eso a pesar de que los ancianos bipolares de inicio temprano recibían un tratamiento más intensivo (Oostervink et al, 2009). En otro artículo los bipolares ancianos reportaban un menor número de días de experimentación de síntomas bipolares en comparación con los pacientes bipolares más jóvenes (Calabrese et al, 2003).

Si se baja del nivel sindrómico de la manía al nivel sintomático, en un trabajo empleando la escala YMRS los ancianos presentaron puntuaciones más bajas que los bipolares adultos en los ítems de incremento de la actividad-energía, trastornos del lenguaje- pensamiento y en los intereses sexuales (Young et al, 1978; Young & Falk, 1989). También se ha encontrado que los pacientes bipolares de inicio tardío tienen una tendencia a tener un humor más irritable que eufórico (Sajatovic, 2002a). Además se ha planteado que la manía tardía está probablemente

más caracterizada por el humor elevado y un descenso en la necesidad de dormir que por alteración de sueño (Dols & Beekman, 2018).

Para finalizar este apartado con respecto a la clínica maniaca en el trastorno bipolar geriátrico se quiere añadir que se han llegado a proponer unos criterios de manía vascular (Steffens & Krishnan, 1998), si bien algunos autores plantean que el concepto de manía vascular presenta cierto solapamiento con el síndrome de desinhibición de la terminología neurológica (Dols & Beekman, 2018).

### **Sintomatología mixta**

Debido a que sobre el trastorno bipolar en la edad avanzada hay pocos trabajos existe poca información al respecto de la presencia de episodios mixtos en la vejez, si bien hay reportes anecdóticos que sugieren una mayor incidencia de estados mixtos en el trastorno bipolar geriátrico (Shulman & Post, 1980).

### **Sintomatología psicótica**

La sintomatología psicótica puede formar parte de los episodios maníacos o depresivos bipolares en pacientes de cualquier edad. En un trabajo con ancianos con trastorno bipolar los rasgos psicóticos durante los episodios de depresión o de manía aparecieron en el 52,5% de los pacientes (Dols et al, 2014).

Se ha descrito que el trastorno bipolar en la población más joven se caracteriza por una enfermedad más intensa, con una mayor probabilidad de presentar síntomas psicóticos (Schurhoff et al, 2000). Sin embargo otros trabajos no encuentran diferencias entre los ancianos y los adultos con trastorno bipolar en términos de presencia de síntomas psicóticos (Depp & Jeste, 2004; Ernst & Goldberg, 2004). En el estudio EMBLEM los jóvenes y los ancianos con trastorno bipolar mostraron similar tasa de rasgos psicóticos, aunque los ancianos mostraron unos síntomas psicóticos menos graves (Oostervink et al, 2009). En otro estudio se planteó que los adultos con trastorno bipolar que requirieron ingreso presentaban más síntomas psicóticos que los ancianos bipolares ingresados (Kessing, 2006). Tampoco faltan los estudios que han encontrado que los ancianos con trastorno bipolar presentan con mayor probabilidad una historia de síntomas psicóticos en comparación con los bipolares más jóvenes (Nivoli et al, 2014). Otro estudio encontró un incremento de los síntomas psicóticos en pacientes ancianos que habían sido diagnosticados como trastorno bipolar tipo II (Benazzi, 2001). También algún trabajo ha encontrado diferencias en el trastorno bipolar geriátrico en función de la edad de inicio de la enfermedad, encontrando más rasgos psicóticos en los ancianos bipolares con un inicio tardío que en los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano (Wylie et al, 1999). Diferenciando según la edad de aparición del trastorno bipolar, en pacientes hospitalizados aquellos que presentaban su primera hospitalización por encima de los 50 años presentaban menos manía psicótica pero una depresión psicótica más grave, aunque en pacientes ancianos bipolares de régimen ambulatorio no había diferencias clínicas entre el inicio temprano y el inicio tardío de sus síntomas (Kessing, 2006).

Un dato curioso y que habla por sí mismo de la inestabilidad diagnóstica en Psiquiatría y de la necesidad de no olvidarse del trastorno bipolar a cualquier edad es que en una muestra de

ancianos diagnosticados de trastorno bipolar el 28,8% de los mismos habían tenido un primer diagnóstico de esquizofrenia (Lehmann & Rabins, 2006).

### **Sintomatología catatónica**

En el trastorno bipolar geriátrico también es posible encontrar síntomas catatónicos. En una cohorte del Hospital Clinic de Barcelona los ancianos con trastorno bipolar tenían una mayor probabilidad que los adultos de tener una historia de catatonía, encontrando síntomas catatónicos en el 9,1% de los ancianos, frente al 3,1% de síntomas catatónicos en los pacientes más jóvenes con trastorno bipolar (Nivoli et al, 2014).

### **Ciclos rápidos**

La presencia de ciclos rápidos es una característica del trastorno bipolar que puede complicar su abordaje terapéutico. Algunos trabajos han planteado que los ciclos rápidos son una característica que no es precoz en el trastorno bipolar, siendo más frecuente su aparición a partir de la década de los 40 años de vida (Kupka, 2003; Erfurth & Perugi, 2005).

En la cohorte del estudio EMBLEM los ancianos con trastorno bipolar presentaban una mayor frecuencia de ciclos rápidos en el año previo a entrar en el estudio, siendo más probable en los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano (Oostervink et al, 2009). En dicho estudio, entre los ancianos bipolares que presentaban ciclación rápida había un mayor empleo de fármacos antidepresivos (40%) que en el grupo de bipolares ancianos que no presentaban ciclos rápidos (20%) (Oostervink et al, 2009).

### **Clínica suicida**

En contra de lo que era de esperar, no parece constatarse que el trastorno bipolar en la edad avanzada se acompañe de un incremento de la suicidabilidad en comparación con los pacientes más jóvenes con trastorno bipolar. Una explicación a que exista una baja tasa de suicidio en los ancianos con trastorno bipolar es que representen una cohorte superviviente cualitativamente diferente del total de pacientes que desarrollan un trastorno bipolar (Depp & Jeste, 2004). De hecho, el riesgo de suicidio en el trastorno bipolar es más alto en pacientes menores de 35 años, permaneciendo bajo en la edad avanzada (Tsai et al, 2002). En el estudio EMBLEM los ancianos con trastorno bipolar realizaron menos intentos de suicidio que los pacientes bipolares más jóvenes (Oostervink et al, 2009). Estos datos llevan a plantearse que aquellos pacientes con trastorno bipolar que podrían suicidarse lo harían fundamentalmente en etapas tempranas de la enfermedad y no alcanzan la edad geriátrica.

Un aspecto a tener en consideración, pero aún lejos de estar aclarado, es la asociación de algunos fármacos antiepilépticos con un incremento de la suicidabilidad, incluyendo el suicidio consumado, siendo un predictor de riesgo de suicidio el diagnóstico de un trastorno afectivo. Existe una hipótesis que atribuye la mayor suicidabilidad debida a estos medicamentos a la inducción de síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad o impulsividad. Entre los antiepilépticos de uso común en el trastorno bipolar geriátrico se asociaron con conductas suicidas ácido valproico y lamotrigina. Otros antiepilépticos asociados a mayor suicidabilidad que podrían emplearse de forma coadyuvante para el abordaje de las comorbilidades que acompañan al trastorno bipolar geriátrico son gabapentina y topiramato (Marín et al, 2021).



Debido al potencial mayor riesgo suicida con estos fármacos antiepilépticos, se recomienda explorar la suicidabilidad antes de su prescripción (Van Cott et al, 2010; Pugh et al, 2012) y evaluar la misma durante el seguimiento del paciente.

### **Funcionalidad**

Por último, con respecto a la alteración de la funcionalidad, en los ancianos con trastorno bipolar de inicio tardío, con respecto al trastorno bipolar de inicio precoz, se aprecia un mayor nivel de funcionamiento premórbido (Meeks, 1999; Almeida & Fenner, 2002).

## **Trastorno bipolar geriátrico, disfunción cognitiva y demencia**

Como trastorno mental que es, el trastorno bipolar con frecuencia presenta síntomas de disfunción cognitiva, con independencia de la edad de la persona. En la edad avanzada la relación entre la bipolaridad y la cognición se vuelve más compleja, debido entre otros factores al mayor riesgo de efectos cognitivos de los psicofármacos en la vejez o a la mayor probabilidad de presentar una demencia comórbida en la edad avanzada. Los factores de riesgo cerebrovascular son un riesgo tanto para el desarrollo de una demencia vascular como de un trastorno bipolar en la edad geriátrica. Además, hay datos emergentes que sugieren una posible relación entre el trastorno bipolar y algunos procesos neurodegenerativos.

El trastorno bipolar, como la esquizofrenia, se han asociado a disfunción cognitiva como consecuencia de alteración cerebral, fundamentalmente en las regiones frontales (Schouws et al, 2012a), y en la población anciana se ha encontrado que a pesar de que el trastorno bipolar es menos grave, hay una mayor prevalencia de disfunción cognitiva que en los bipolares jóvenes (Shulman & Herrman, 1999; Depp et al, 2005). Sin embargo, las generalizaciones no son adecuadas dado que el grupo de personas ancianas con trastorno bipolar es muy heterogéneo, también a nivel de rendimiento cognitivo, con una mayor variabilidad en cuanto a desempeño cognitivo que la que presentan los sujetos sanos (Depp et al, 2005).

El grupo de Schouws se ha dedicado a estudiar la cognición en el trastorno bipolar, si bien con resultados aparentemente contradictorios. En 2010 publicaron que en una muestra de 119 ancianos con trastorno bipolar la presencia de mayor número de factores de riesgo vascular se asoció con un peor desempeño cognitivo (Schouws et al, 2010), pero en un trabajo posterior dichos autores concluyeron que la alteración cognitiva presente en los ancianos bipolares parece ser intrínseca a la propia enfermedad bipolar y no debida a la presencia de factores de riesgo cerebrovascular (Schouws et al, 2012b).

De hecho, se ha afirmado que los datos de estudios previos con respecto a la cognición en el trastorno bipolar geriátrico son controvertidos, por lo que se requerirían investigaciones más extensas que permitieran comprender mejor el solapamiento entre demencia, deterioro cognitivo leve y bipolaridad (Nivoli et al, 2014). Otros autores incluyen la necesidad de más investigación acerca de las relaciones entre trastorno bipolar, litio y demencia (Lala & Sajatovic, 2012).

Sea cual sea la relación entre disfunción cognitiva y trastorno bipolar en la edad avanzada, se ha afirmado que la presencia de alteración cognitiva en el trastorno bipolar geriátrico se asocia con peores resultados (Burdick et al, 2010); aunque para el grupo de Schouws sí queda realmente pendiente de resolver si la alteración cognitiva en el trastorno bipolar se asocia con recaídas y con peores resultados clínicos (Schouws et al, 2012b).

### **Disfunción cognitiva en el trastorno bipolar geriátrico**

Un elevado número de trabajos de tipo transversal han demostrado la existencia de disfunción cognitiva en los pacientes bipolares de cualquier edad (Schouws et al, 2012b). Se considera que en una gran proporción de pacientes bipolares ancianos hay signos objetivos de disfunción cognitiva (Schouws et al, 2012a) y, de hecho, en un trabajo que incluyó a 101 bipolares ancianos en estado de eutimia todos los pacientes bipolares presentaban puntuaciones del MMSE inferiores a las puntuaciones obtenidas por los sujetos del grupo control (Schouws et al, 2012a). El trastorno bipolar geriátrico también puede acompañarse de alteraciones en la

fluencia verbal (Samamé et al, 2013). La bipolaridad tardía también se ha asociado a disfunción cognitiva (Sheeran et al, 2012; Martino et al, 2013a) no habiéndose encontrado diferencias en cuanto a estado cognitivo en los ancianos bipolares en función de su inicio temprano o tardío (Subramaniam et al, 2007).

### **Asociación de quejas cognitivas y disfunción cognitiva en el trastorno bipolar geriátrico**

Un trabajo del grupo de Schouws comparó el rendimiento neuropsicológico con las quejas subjetivas de memoria en 101 ancianos bipolares eutímicos frente a un grupo control. Los pacientes con menos quejas subjetivas de memoria tenían una mayor duración de la enfermedad. El 43% de los ancianos bipolares reportaron la presencia de muchas quejas cognitivas, pero el mayor o menor número de quejas subjetivas no se asoció con la edad de los pacientes. En ese trabajo también encontraron que las personas ancianas con trastorno bipolar bipolares no referían más quejas subjetivas de memoria pero en cambio sí mostraban deterioro en muchos dominios cognitivos. Así, tener menos quejas subjetivas de memoria se asociaba con un peor rendimiento en tareas atencionales y función ejecutiva, aunque no se encontraron diferencias en otros dominios cognitivos como memoria, visuopercepción o fluencia verbal en función de las quejas subjetivas de memoria. Los resultados con respecto a la disonancia entre quejas subjetivas de memoria y la disfunción cognitiva objetiva son similares en el trastorno bipolar geriátrico a los encontrados en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana o con demencia vascular (Schouws et al, 2012a). De hecho, también las personas con deterioro cognitivo leve parecen sobreestimar su rendimiento cognitivo y reportan menos quejas cognitivas que las que señalan sus acompañantes (Tabert et al, 2002).

### **Insight y disfunción cognitiva**

Con respecto al insight, parece que en el trastorno bipolar geriátrico es más difícil que los ancianos evalúen su cognición de forma apropiada y también es común que exista un pobre reconocimiento de los déficits funcionales. En los ancianos bipolares la alteración de la introspección podría ser un reflejo de disfunción cognitiva. (Schouws et al, 2012a). También se ha planteado que en el trastorno bipolar la ausencia de reconocimiento del déficit cognitivo puede ser más un reflejo del propio deterioro cognitivo que no de la propia bipolaridad (Schouws et al, 2012a). En contra de esas aseveraciones un trabajo de Martínez-Arán, del Hospital Clinic de Barcelona, no encontró que aquellos pacientes bipolares con una mayor alteración ejecutiva mediante test estandarizados tuvieran menos quejas de memoria (Martínez-Arán et al, 2005).

Si se confirma que en el trastorno bipolar geriátrico es más difícil que los ancianos evalúen su cognición de forma adecuada (Schouws et al, 2012a), habrá que prestar especial atención a la cognición en estos pacientes porque la ausencia de insight puede contribuir a los problemas de adherencia y eso tendría implicaciones terapéuticas (Schouws et al, 2012a).

### **Evolución longitudinal de la disfunción cognitiva en el trastorno bipolar geriátrico**

Dado que el trastorno bipolar geriátrico presentará con frecuencia disfunción cognitiva, la cual no necesariamente evolucionará a demencia, aunque sí parece existir un mayor riesgo de neurodegeneración, es preciso conocer la evolución cognitiva de los pacientes ancianos con

trastorno bipolar, para intentar discernir mejor y antes a los pacientes que evolucionarán a demencia.

Un trabajo longitudinal con un periodo de seguimiento de 3 años encontró que los pacientes ancianos con trastorno bipolar presentaban más disfunción cognitiva y un declinar cognitivo más rápido de lo esperado en función de su edad y su nivel de instrucción (Gildengers et al, 2009). Un estudio de seguimiento de entre 5 y 7 años a pacientes de más de 60 años con trastorno bipolar tras una hospitalización por manía encontró que 32% de los pacientes bipolares acababan el seguimiento con puntuaciones de MMSE por debajo de 24 (Dhingra & Rabins, 1991), es decir, por debajo del umbral de demencia. En cambio, otro estudio aplicó una batería neuropsicológica inicialmente y a los 2 años a 65 bipolares eutímicos con una media de edad de 68,35 años y de régimen ambulatorio, encontrando que tanto en la valoración basal como en el seguimiento los pacientes con trastorno bipolar tenían un peor desempeño en todas las medidas cognitivas estudiadas en comparación con el grupo control, sin que se aprecie un declinar cognitivo en los ancianos bipolares en el plazo de 2 años (Schouws et al, 2012b). En la misma línea, otro trabajo no encontró que los bipolares de edad avanzada, con una edad media de 58 años, tuvieran trayectorias diferentes de declinar cognitivo al de las personas sanas o al de las personas con esquizofrenia (Depp et al, 2008). Una crítica al declinar cognitivo que se encuentra en los bipolares ancianos en el trabajo del grupo de Gildengers (Gildengers et al, 2009) es que en ese estudio no se controló el efecto de los síntomas afectivos por lo que no se pudo comprobar si había relación entre los cambios en el estado afectivo y la disfunción cognitiva (Schouws et al, 2012b). La mayoría de estudios en el trastorno bipolar geriátrico no han sustentado el incremento del riesgo de demencia, el empeoramiento de la disfunción cognitiva previa (Delaloye et al, 2011; Depp et al, 2008; Martino et al, 2013b) o un más rápido declinar cognitivo (Delaloye et al, 2011; Schouws et al, 2012b; Gildengers et al, 2013). En cambio, algún dominio cognitivo aislado sí parece que puede modificarse en relación a la evolución del trastorno bipolar. Así, el declinar cognitivo en las funciones del lenguaje en bipolares ancianos se ha asociado con la presencia de un mayor número de hospitalizaciones previas (Schouws et al, 2012b).

Dados los resultados encontrados, el grupo de Schouws concluye que la alteración cognitiva en el trastorno bipolar geriátrico puede ser mantenida en el tiempo sin progresión para al menos un subgrupo de pacientes (Schouws et al, 2012b).

### **Función neuroprotectora del litio en el trastorno bipolar geriátrico**

En el pasado y sin ningún tipo de evidencia científica que lo avalara se había dado por supuesto que el tratamiento continuado en el tiempo con litio podría conllevar la aparición a largo plazo de deterioro cognitivo y demencia.

Son remarcables los datos de un estudio de seguimiento a 10 años realizado en población danesa. En el mismo se ha encontrado que a las personas a las que alguna vez se les ha dispensado litio tienen un mayor riesgo de evolución a demencia (RR 1,47). Pero también se ha encontrado que ese riesgo de demencia se reducía al mismo nivel de riesgo que presentaba la población general si dicho tratamiento con litio era prolongado en el tiempo, lo que sugiere dos cosas: 1) un mayor riesgo de demencia en los trastornos mentales susceptibles de tratamiento con litio, es decir, en los trastornos afectivos; 2) un efecto preventivo de la evolución a demencia con empleo continuado de litio (Kessing et al, 2008). Otros trabajos publicados van en la misma línea, pero este tema será abordado más en profundidad en el tema del tratamiento con litio. Sí

parece importante reseñar que el tratamiento con litio puede tener efectos preventivos sobre dominios cognitivos específicos, como por ejemplo sobre la función ejecutiva (Rybakowski et al, 2009).

### **Demencia y trastorno bipolar geriátrico**

La literatura científica coincide en señalar que la presencia de un trastorno mental lo suficientemente grave, tal y como pueden ser los trastornos psicóticos o los trastornos afectivos, se asocia con un incremento del riesgo de demencia (Cooper & Holmes, 1998). En el caso concreto del trastorno bipolar, las personas que lo padecen desarrollan demencia con más frecuencia de lo esperado en población general (Dhingra & Rabins, 1991; Kessing & Andersen, 2004). Hay un cuerpo creciente de evidencia que pone en relación la presencia de un trastorno bipolar de inicio temprano y un mayor riesgo de deterioro cognitivo en la vejez (Tsai et al, 2007), encontrándose a su vez que en el trastorno bipolar de aparición tardía hay una mayor comorbilidad con demencias (Himmelhoch et al, 1980). Se ha comprobado que aquellos pacientes que han sido dados de alta tras una primera hospitalización con diagnóstico de trastorno bipolar tendrían un incremento de riesgo para el diagnóstico de demencia en una hospitalización posterior en comparación con el riesgo presente en la población general (Kessing & Nilsson, 2003).

Con respecto a la prevalencia de la comorbilidad entre el trastorno bipolar geriátrico y las demencias distintos trabajos han encontrado unas cifras que deben ser tenidas en cuenta. En un trabajo español se encontró que el 8,8% de los ancianos con trastorno bipolar presentaban una gran afectación cognitiva (Nivoli et al, 2014). En ancianos con trastorno bipolar con una media de edad de 68,9 años un trabajo detectó a un 5,7% de pacientes que presentaban una demencia comórbida (Dols et al, 2014). En un trabajo brasileño en pacientes con trastorno bipolar con una edad media de 68,2 años se encontró hasta un 19% de demencia comórbida (Nunes et al, 2007), si bien esta es la prevalencia mayor que hemos encontrado en la revisión bibliográfica y es mucho mayor que la reportada en la mayor parte de los trabajos. Así, en Estados Unidos se ha reportado en ancianos con trastorno bipolar un 4,5% de pacientes con demencia, en una muestra con una edad media de 75,9 años (Sajatovic et al, 2006a).

## **Comorbilidad somática en el trastorno bipolar geriátrico**

Existe controversia al respecto de si el trastorno bipolar geriátrico se acompaña de una mayor carga de enfermedades somáticas que la que presenta la población de edad avanzada en general. Un trabajo español señaló que los pacientes con trastorno bipolar geriátrico presentaron más comorbilidades médicas que los pacientes bipolares más jóvenes (Nivoli et al, 2014). Una revisión de la comorbilidad somática existente entre los pacientes bipolares mayores de 50 años ha señalado que es un aspecto poco estudiado en la literatura científica, existiendo pocos trabajos al respecto, presentando los mismos muestras pequeñas (Lala & Sajatovic, 2012). En ese trabajo de revisión se encontró que parece haber una media de 3-4 condiciones médicas comórbidas en los ancianos con trastorno bipolar, incluyendo síndrome metabólico, patologías respiratorias y cardiovasculares y alteraciones endocrinas, si bien no se constató la presencia de una mayor comorbilidad somática que en personas de edad avanzada sin trastorno bipolar (Lala & Sajatovic, 2012). También se ha reportado que el número de comorbilidades somáticas en pacientes bipolares se incrementa en cada década de la vida, llegando a una media de 11 comorbilidades en aquellos bipolares mayores de 70 años (Fenn et al, 2005), aunque también es cierto que en la población general también se incrementan con la edad las comorbilidades.

Algunos autores han planteado que es posible que los pacientes con trastorno bipolar que han alcanzado la ancianidad representen un subgrupo poblacional con mejor salud (Dols & Beekman, 2018), es decir, que constituyan una cohorte superviviente. Varios trabajos han relacionado el trastorno bipolar de aparición tardía con mayor comorbilidad tanto médica como neurológica (Depp & Jeste, 2004), procesos neurológicos (Shulman et al, 1992) y enfermedades cerebrovasculares (Subramaniam et al, 2007). En cambio, otro estudio no halló diferencias entre los ancianos bipolares en cuanto a salud física en función del inicio temprano o tardío del trastorno bipolar (Subramaniam et al, 2007).

Con respecto al origen de las comorbilidades somáticas que aquejan a las personas ancianas que padecen un trastorno bipolar, se ha planteado que algunas comorbilidades pueden ser consideradas consecuencias del trastorno del humor, si bien otras comorbilidades pueden estar implicadas en la patogénesis, en la causa del trastorno bipolar (Leboyer et al, 2012). Algún trabajo ha concluido que no queda claro si los problemas médicos en individuos que presentan un trastorno bipolar son realmente comórbidos, consecuencia del tratamiento o una mezcla de ambas causas (Krishnan, 2005). Se ha sugerido que las comorbilidades somáticas podrían tener distinto origen en función de la edad de aparición del trastorno bipolar. En los pacientes ancianos que presentan un trastorno bipolar de inicio temprano habría una mayor presencia de comorbilidades somáticas consecuencia del tratamiento psiquiátrico, mientras que en el trastorno bipolar de inicio tardío las comorbilidades se correlacionarían con los problemas médicos previamente existentes (Steffens & Krishnan, 1998). Además, los tratamientos de las patologías somáticas pueden contribuir al trastorno del humor y, a su vez, algunos tratamientos psiquiátricos pueden contribuir a la aparición o exacerbación de algunas condiciones somáticas (Leboyer & Kupfer, 2010).

Centrándonos en la prevalencia de las diferentes comorbilidades somáticas en el trastorno bipolar geriátrico, en una muestra que incluyó a 101 ancianos bipolares con una media de edad de 68,9 años se encontró una media de 1,7 condiciones médicas comórbidas, fundamentalmente hipertensión arterial (27,8%), artrosis (29,1%) y alergias (25,6%), así como un 28,7% de síndrome metabólico. Solo el 21,8% de los ancianos con trastorno bipolar de esa muestra no presentaban enfermedades médicas comórbidas (Dols et al, 2014). Otro estudio ha

reportado que en los ancianos con trastorno bipolar se detectan tasas sustancialmente elevadas de patologías cardiovasculares y respiratorias, diabetes mellitus tipo II y alteraciones endocrinas, alcanzando un 68,8% de comorbilidad con hipertensión arterial, un 25% de comorbilidad con enfermedad coronaria y un 10,4% de comorbilidad con hiperlipidemia (Sajatovic et al, 2005d). En un trabajo cuya muestra consistió en 73 ancianos ingresados por un episodio maniaco también la presencia de comorbilidad somática fue común, apareciendo en el 86,3% de los ancianos de la muestra. Se encontró un 45,2% de hipertensión arterial, un 30,1% de enfermedad cardíaca, un 24,7% de enfermedades gastrointestinales, un 20,6% de problemas urológicos, un 17,8% de pacientes con diabetes mellitus, un 17,8% de alteración tiroidea, un 16,4% de artritis, y un 12,3% de EPOC (Lehmann & Rabins, 2006).

Además, se plantea que en ancianos que presentan depresión bipolar dicha condición parece ser particularmente grave a nivel somático, asociándose con resultados pobres en cuanto a comorbilidad somática (Nivoli et al, 2014).

En resumen, en los ancianos que padecen un trastorno bipolar la presencia de comorbilidad somática es un fenómeno común (Dols et al, 2014), lo cual nos debe llevar ante todo paciente anciano que atendamos y que presente un trastorno bipolar a considerar siempre los probables aspectos orgánicos que pueden presentar, evaluándolos activamente tanto en la consulta inicial como también a lo largo del seguimiento.

### **Hipertensión arterial**

En el caso concreto de la comorbilidad entre trastorno bipolar geriátrico y la hipertensión arterial se ha planteado que la presencia conjunta se daría en una horquilla de entre el 45,2% y 68,8% de los pacientes ancianos con trastorno bipolar (Dols et al, 2014). Otro trabajo de revisión establece en cerca de 2/3 la cantidad de ancianos con trastorno bipolar que presentan hipertensión arterial (Lala y Sajatovic, 2012). Distintos estudios de comorbilidad han encontrado unos porcentajes de hipertensión arterial del 27,8% (Dols et al, 2014), del 45,2% (Lehmann & Rabins, 2006) o del 68,8% de los ancianos bipolares (Sajatovic et al, 2005d).

Dada la elevada comorbilidad existente entre el trastorno bipolar geriátrico y la hipertensión arterial es conveniente recordar que uno de los tratamientos más empleados en el trastorno bipolar es litio, el cual presenta potenciales interacciones con fármacos de uso extendido como antihipertensivos, como los diuréticos tiazídicos, los diuréticos ahorradores de potasio y los IECAs, incrementando los niveles plasmáticos de litio. Además, una medida higiénico-dietética muy habitual ante la hipertensión arterial es la restricción de aporte de sal, situación que puede provocar un incremento de la reabsorción de litio y un incremento de sus niveles plasmáticos.

### **Enfermedades vasculares**

Es conocida la elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en población anciana que padece un trastorno bipolar. La comorbilidad cardiovascular está incrementada en un trabajo con ancianos bipolares con una media de edad de 74 años (Hays et al, 1998). En diversos estudios se han encontrado desde un 25% de comorbilidad con enfermedad coronaria (Sajatovic et al, 2005d) a un 30,1% de enfermedad cardíaca (Lehmann & Rabins, 2006).

En un trabajo que incluyó a pacientes bipolares ancianos ingresados en una unidad de agudos psicogeriátrica no se encontraron diferencias en la presencia de comorbilidad neurológica en forma de ictus entre las formas de inicio temprano y las formas de inicio tardío (Sajatovic et al, 2005d). Un trabajo transversal en ancianos bipolares de más de 65 años de edad evaluó a 30 pacientes bipolares de inicio temprano (antes de los 60 años) con 20 ancianos bipolares de inicio tardío, encontrándose que en el grupo de ancianos bipolares de inicio tardío había un mayor riesgo de ictus que en el grupo de bipolares ancianos de inicio temprano (Subramaniam et al, 2007). En un seguimiento a 6 años los pacientes ancianos con trastorno bipolar presentaron el doble de riesgo de presentar ictus durante el periodo de estudio que las personas incluidas en el grupo control (Lin et al, 2007).

### **Enfermedades endocrinas**

También es conocido que los pacientes con trastorno bipolar geriátrico presentan una carga incrementada de enfermedades endocrinometabólicas (Gildengers et al, 2008).

Con respecto al síndrome metabólico un trabajo publicado en 2012 advirtió que hasta esa fecha no se había publicado ningún estudio que evaluara de forma específica la prevalencia de síndrome metabólico en ancianos con trastorno bipolar (Lala & Sajatovic, 2012). Dos años más tarde un trabajo que incluyó a ancianos diagnosticados bien de esquizofrenia bien de trastorno bipolar encontró que la prevalencia del síndrome metabólico no era mayor entre los pacientes que en el grupo control, no pudiendo relacionar el síndrome metabólico con el empleo de una clase específica de antipsicóticos (Konz et al, 2014). Haya o no haya una mayor carga de síndrome metabólico en los ancianos que presentan un trastorno bipolar, lo cierto es que es una comorbilidad somática a tener en consideración ante un paciente con trastorno bipolar geriátrico. Así, en una muestra de 101 ancianos bipolares con una media de edad de 68,9 años se encontró un 28,7% de síndrome metabólico comórbido (Dols et al, 2014).

La diabetes mellitus es una patología frecuente en población anciana y también en el trastorno bipolar. Se ha estimado en cerca de 1/3 la cantidad de personas con trastorno bipolar geriátrico que padecen diabetes mellitus (Lala & Sajatovic, 2012). Recogiendo datos de diversos trabajos se ha planteado una horquilla de comorbilidad con diabetes mellitus en los ancianos con trastorno bipolar que va del 17,8% (Lehmann & Rabins, 2006) al 31,3% (Dols et al, 2014). Otro trabajo cifra en un 26% el porcentaje de diabetes tipo II en ancianos con trastorno bipolar (Regenold et al, 2002).

La patología tiroidea está intrínsecamente asociada con los trastornos del humor a cualquier edad. Se ha encontrado con mayor frecuencia en ancianos que padecen trastorno bipolar la presencia de hipotiroidismo y de nódulos tiroideos (Gildengers et al, 2008). De hecho, hasta un 17,8% de pacientes de una muestra de ancianos ingresados por un cuadro maniaco presentaban alteración tiroidea (Lehmann & Rabins, 2006). Esta relación existente entre bipolaridad y patología tiroidea conlleva que se recomiende evaluar con regularidad la función tiroidea, debiendo la misma ser optimizada en caso de que esté alterada (Shulman & Herrmann, 1999).

La ganancia ponderal es un fenómeno frecuente en personas que padecen una enfermedad mental grave y que toman psicofármacos. Sin embargo, dicha ganancia ponderal no se debe en exclusiva a un efecto iatrogénico farmacológico, sino a diversos factores que pueden combinarse en el mismo individuo como el incremento de apetito, un hipotiroidismo subclínico



secundario al empleo de litio, una menor tasa metabólica, el incremento de ingesta secundario al mejorar el humor y una polidipsia que puede resultar en un incremento de la cantidad de bebidas calóricas ingeridas (Torrent et al, 2008).

Con respecto a la hiperlipidemia, se ha encontrado una presencia comórbida del 10,4% en ancianos con trastorno bipolar (Sajatovic et al, 2005d).

Un aspecto menos conocido en relación con el tratamiento continuado con litio es la posibilidad de incremento de los niveles de calcio, así como de las concentraciones de parathormona, consecuencias que afectan más la población anciana (McKnight et al, 2012).

### **Enfermedades respiratorias**

Con respecto a las enfermedades respiratorias también se ha detectado en pacientes que padecen un trastorno bipolar geriátrico una carga incrementada de enfermedades respiratorias como la EPOC o el asma (Gildengers et al, 2008). En esa línea, se detectó hasta un 12,3% de EPOC en ancianos con trastorno bipolar que requirieron ingreso (Lehmann & Rabins, 2006). La relación de la EPOC con la depresión del centro respiratorio y la probabilidad de EPOC en el trastorno bipolar geriátrico obliga a que se deba estar atento a la prescripción de benzodicepinas en los pacientes bipolares de este grupo de edad.

### **Epilepsia**

No hay muchos datos bibliográficos acerca de la relación entre epilepsia y trastorno bipolar geriátrico. Datos recogidos en bipolares ancianos ingresados en una unidad de agudos psicogeriátrica no encuentran diferencias entre el trastorno bipolar de inicio temprano y el trastorno bipolar de inicio tardío en cuanto a la presencia comórbida de epilepsia (Sajatovic et al, 2005d).

### **Polifarmacia y trastorno bipolar geriátrico**

Dada la elevada comorbilidad somática existente en los ancianos que presentan un trastorno bipolar, se debe considerar que el empleo de medicamentos distintos a los psicofármacos es la norma y que la presencia de polifarmacia no es una excepción. Así, en una muestra de pacientes bipolares con una edad media de 68,9 años se encontró hasta un 31,7% de sujetos que presentaban polifarmacia, entendiendo esta como el consumo de 6 o más medicamentos) (Dols et al, 2014). La polifarmacia debe ser tomada muy en consideración ante el empleo de medicamentos con un potencial elevado de modificación del metabolismo hepático vía el sistema microsomal, como son los casos del ácido valproico, reconocido inhibidor enzimático, y de la carbamazepina, reconocida estimuladora enzimática.

## **Comorbilidad psiquiátrica en el trastorno bipolar geriátrico**

Un aspecto muy llamativo cuando se revisan historias clínicas de pacientes ancianos con trastorno bipolar es la tendencia a que se refleje un diagnóstico único, o a lo sumo un trastorno por uso de sustancias, cuando en la edad avanzada también es posible que el trastorno bipolar presente comorbilidades psiquiátricas.

Un trabajo encontró hasta un 29% de ancianos con trastorno bipolar que presentaban a su vez comorbilidad psiquiátrica con otro trastorno del eje I (Ponce et al, 1999). En una muestra grande que incluyó a 4668 bipolares ancianos se encontró una prevalencia del 8,9% para el abuso de sustancias, del 15,2% para los trastornos de ansiedad y del 5,4% para el TEPT (Sajatovic & Kales, 2006). Un trabajo comunitario incluyó a 84 personas de 65 o más años con diagnóstico de trastorno bipolar, encontrando una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, entre ellas un 38,1% de prevalencia vida de trastornos por uso de alcohol, un 15,5% de distimia, un 20,5% de pacientes con ansiedad generalizada y un 11,9% de sujetos con diagnóstico asociado de trastorno de pánico. En dicho trabajo la comorbilidad psiquiátrica fue más baja que la encontrada en adultos jóvenes con trastorno bipolar (Goldstein et al, 2006). Una revisión de la comorbilidad psiquiátrica existente en personas con trastorno bipolar mayores de 50 años también encontró que la comorbilidad psiquiátrica es menos frecuente que en los pacientes bipolares más jóvenes, siendo los cuadros más comúnmente comórbidos en la edad avanzada los trastornos de ansiedad y los trastornos por uso de sustancias (Lala & Sajatovic, 2012).

### **Trastornos por uso de sustancias**

La presencia de un trastorno por uso de sustancias es probablemente la comorbilidad más conocida del trastorno bipolar geriátrico. En una muestra de pacientes con trastorno bipolar mayores de 60 años se encontró una prevalencia-vida del 29% para el abuso de sustancias, así como una prevalencia de abuso activo de sustancias en el momento del estudio en el 11,8% de los pacientes estudiados (Cassidy et al, 2001). Además, los pacientes ancianos con abuso de sustancias comórbidas tuvieron más hospitalizaciones en relación con pacientes más jóvenes con trastorno bipolar (Cassidy et al, 2001). Un trabajo comunitario encontró que entre los ancianos con trastorno bipolar en los varones se aprecia una mayor prevalencia de dependencia enólica (Goldstein et al, 2006). En una cohorte de ancianos con trastorno bipolar y una media de edad de 68,9 años la prevalencia-vida de dependencia de alcohol fue del 24,8% y la prevalencia-vida de abuso de alcohol del 13,9% (Dols et al, 2014).

La elevada prevalencia de la comorbilidad entre el trastorno bipolar geriátrico y los trastornos por uso de sustancias nos hace sugerir la necesidad de explorar con detenimiento en los ancianos con trastorno bipolar la presencia de consumo de tóxicos, así como la evaluación y el seguimiento de los consumos de medicamentos que pueden tener una prescripción médica pero que presentan un riesgo de abuso a largo plazo, como los fármacos opioides y las benzodiacepinas.

### **Trastornos de ansiedad**

La segunda comorbilidad en importancia en el trastorno bipolar geriátrico atañe al grupo de los trastornos de ansiedad. Un trabajo centrado en la comorbilidad en los ancianos con trastornos de ansiedad ha planteado que, al menos en su muestra, los trastornos de ansiedad

son poco frecuentes (Dols et al, 2014), aunque trabajos previos han planteado prevalencias de un 15,2% para los trastornos de ansiedad en general (Sajatovic & Kales, 2006) o del 11,9% para el trastorno de pánico y del 20,5% para el trastorno de ansiedad generalizada (Goldstein et al, 2006). Se considera que el trastorno de pánico alcanza una mayor prevalencia en el trastorno bipolar geriátrico en el sexo femenino (Goldstein et al, 2006).

### **Trastornos de personalidad**

Apenas se ha estudiado la comorbilidad entre los trastornos afectivos en la vejez y los trastornos de personalidad. Un trabajo encontró elevada comorbilidad, hasta en un 63% de los sujetos (Molinari & Marmion, 1995), si bien no hemos detectado estudios específicos con respecto a la comorbilidad entre el trastorno bipolar geriátrico y los trastornos de personalidad.

## **Diagnóstico del trastorno bipolar geriátrico**

El diagnóstico del trastorno bipolar a cualquier edad requiere una evaluación clínica, empleando las pruebas complementarias para hacer un adecuado despistaje de los trastornos afectivos de causa orgánica. Dada la mayor probabilidad en la edad avanzada de que los cuadros afectivos se originen o se agraven por causas somáticas, se recomienda que ante la aparición tardía de un episodio afectivo se realice un diagnóstico diferencial profundo que incluya una evaluación somática que incluya técnicas de neuroimagen (Dols & Beekman, 2018).

Si a otras edades el diagnóstico puede ser más complicado y demorarse mucho en el tiempo, esto no parece ser una realidad en la población anciana. Así, un trabajo multicéntrico español evaluó a 69 pacientes bipolares de 65 o más años de régimen ambulatorio, encontrando que el diagnóstico se retrasaba mucho más en el trastorno bipolar de inicio temprano (considerado éste como inicio antes de los 50 años), hasta los 18,6 años de media, mientras que el trastorno bipolar de inicio tardío se detectaba en un plazo medio de 3,3 años (Montes et al, 2013).

### **Información de terceras personas**

Se recomienda que en la evaluación de un caso sugerente de trastorno bipolar geriátrico se tenga en consideración la necesidad de recopilar información más allá de la entrevista clínica individual. Se sugiere contactar con un informante externo, bien un familiar o amigos del paciente, dado que con mucha frecuencia los síntomas hipomaniacos o maniacos son egosintónicos y no reconocidos como anómalos por el paciente bipolar (Shulman & Herrmann, 1999).

### **Despistaje de causa orgánica**

Hay que insistir en la necesidad de un adecuado despistaje orgánico ante un cuadro sugerente de trastorno bipolar geriátrico. Se ha afirmado que dado que los episodios agudos de manía no son frecuentes en la edad avanzada es conveniente la indagación de una posible causa médica que lo origine (Dunner, 2017), así como que es necesario hacer un mejor screening de los factores de riesgo vascular en la población anciana (Subramaniam et al, 2007).

Si se revisan algunos trabajos acerca del trastorno bipolar geriátrico se puede apreciar que para asegurar el diagnóstico los investigadores no se limitan al empleo de la entrevista clínica psiquiátrica. En la anamnesis médica un trabajo incluyó preguntas acerca de antecedentes de infarto de miocardio, angina pectoris, fallo cardiaco, arritmia, hipertensión, accidente isquémico transitorio, ictus y diabetes (Schouws et al, 2012b). Con respecto al empleo de pruebas complementarias en el ensayo multicéntrico randomizado y doble ciego Acute Pharmacotherapy of Late-Life Mania se realizan las siguientes: recuento sanguíneo completo, hormonas tiroideas, vitamina B12, ácido fólico, electrocardiograma y un examen físico que incluya frecuencia cardiaca, tensión arterial y peso corporal en la evaluación inicial (Marino et al, 2018), pero también cada 3 semanas hasta la finalización del estudio, lo que remarca la importancia de monitorizar la respuesta al tratamiento farmacológico.

La realización de un EEG para el adecuado diagnóstico de un trastorno bipolar geriátrico no suele ser necesaria, pero se aconseja su realización cuando se sospeche epilepsia o cuando sea necesario clarificar el origen de un estado confusional (Arciniegas, 2006).

## **Neuroimagen**

Con respecto al empleo diagnóstico de las pruebas de neuroimagen en el anciano con problemas psiquiátricos se afirma que es necesario su empleo rutinario, especialmente la realización de una resonancia magnética cerebral (Arciniegas, 2006). Específicamente en el trastorno bipolar geriátrico muchos estudios subrayan su importancia para un adecuado despistaje orgánico en la manía de inicio tardío (Brooks & Hoblyn, 2005; Arciniegas, 2006). Se ha afirmado que el empleo de técnicas de neuroimagen podría jugar un papel importante en la identificación y manejo del riesgo cerebrovascular en ancianos con trastorno bipolar, aunque esta aseveración requiere de más estudios que la refrenden (Subramaniam et al, 2007).

## **Evaluación cognitiva**

La evaluación cognitiva debe formar parte de la entrevista en todo paciente psicogeriátrico, tanto en forma de evaluación informal como en forma de empleo de una evaluación estandarizada. En el caso concreto del trastorno bipolar geriátrico el estado cognitivo se considera que debe ser un componente ineludible de la evaluación global del paciente (Schouws et al, 2012a). Hay que considerar que si no hacemos una evaluación cognitiva y aceptamos lo que el paciente nos puede plantear, podemos considerar erróneamente como cognitivamente sano a un paciente que tiene una disfunción cognitiva que puede interferir en su nivel de funcionamiento y que además puede artefactar el consumo adecuado de los medicamentos prescritos.

Entre las indagaciones que podemos realizar, la evaluación directa de las actividades de la vida diaria y la alteración funcional se ha considerado que pueden ser más útiles que la identificación de defectos cognitivos en exploraciones regladas (Depp et al, 2009), pudiendo ser una primera aproximación a la evaluación cognitiva, pero no necesariamente la única. Otros autores se muestran en contra de la afirmación previa, planteando que los pacientes ancianos con trastorno bipolar deberían ser evaluados a nivel cognitivo con al menos una exploración neuropsicológica breve, dado que algunos de ellos presentarán una disfunción cognitiva importante (Schouws et al, 2012a), tal y como se reportan en otros trabajos en que se detectan prevalencias de demencia de entre el 4,5% (Sajatovic et al, 2006) y el 19% (Nunes et al, 2007).

## **Empleo de escalas**

También en el trastorno bipolar geriátrico, al igual que en el trastorno bipolar que acontece a otras edades, se pueden emplear escalas validadas para ayudar al diagnóstico y a la monitorización de la respuesta al tratamiento.

En el caso de la manía en el paciente geriátrico se puede emplear la escala más habitualmente empleada de manía, la Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al, 1978). La YMRS es una escala universalmente empleada para evaluar los síntomas maniacos, aunque varios trabajos han cuestionado su utilidad en la población anciana con trastorno bipolar debido a los posibles cambios en los perfiles sintomáticos y en la gravedad sintomática que presentan los pacientes bipolares cuanto mayor es su edad (Marino et al, 2018).

La evaluación de la depresión bipolar geriátrica puede hacerse mediante la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979), la cual no valora síntomas somáticos de depresión, dado que se considera que dichos síntomas pueden generar

problemas diagnósticos en la población anciana (Marino et al, 2018). De hecho, ante la más probable comorbilidad médica, en los pacientes ancianos con trastornos psiquiátricos sería recomendable eludir aquellas escalas que tengan una carga importante de ítems que valoren aspectos somáticos.

Precisamente por esa mayor carga médica en el trastorno bipolar geriátrico puede ser de utilidad que los psiquiatras apliquemos escalas más centradas en el riesgo somático, como la Cumulative Illnes Rating Scale – Geriatric, que valora carga de enfermedad, o el Framingham Stroke Risk Profile, que valora de forma más específica el riesgo de presentar un ictus (Marino et al, 2018).

## **Diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y espectro bipolar en ancianos**

Como ya hemos referido, en la población geriátrica se tarda menos en hacer un diagnóstico correcto de trastorno bipolar que en la edad adulta (Montes et al, 2013).

Entre los trastornos psiquiátricos primarios, es el trastorno depresivo recurrente el diagnóstico que puede generar una mayor latencia hasta el diagnóstico correcto de trastorno bipolar geriátrico. En la actualidad se conoce que es frecuente que cuadros diagnosticados inicialmente como trastornos depresivos recurrentes presenten en la edad geriátrica y al cabo de mucho tiempo un episodio de características mixtas o de características maniacas, cambiando entonces el diagnóstico por el de trastorno bipolar. Se sabe que una proporción importante de casos catalogados como trastornos depresivos recurrentes encajarían dentro del concepto de espectro bipolar (Ghaemi et al, 2002), concepto que está ganando importancia a nivel clínico en la población adulta, pero que apenas se ha estudiado en población anciana.

### **Definición de espectro bipolar**

La definición de trastornos del espectro bipolar que realizó el grupo de Ghaemi (Ghaemi et al, 2002) excluye la presencia tanto del trastorno bipolar tipo I como del trastorno bipolar tipo II y se focaliza en la expresión de síntomas leves de bipolaridad. Estos criterios de espectro bipolar otorgan mucho peso para su diagnóstico a la historia familiar de trastorno bipolar y a los síntomas maniacos inducidos por la toma de antidepresivos. Esto va a permitir el diagnóstico de trastorno del espectro bipolar en pacientes con depresión unipolar con signos sugerentes de bipolaridad pero que no han presentado hasta la fecha de forma espontánea un episodio maniaco o un episodio hipomaniaco (Lee et al, 2014).

### **Prevalencia del espectro bipolar en la depresión unipolar**

Un trabajo surcoreano reclutó a 65 pacientes de régimen ambulatorio de 60 o más años que eran atendidos en una clínica de trastornos del humor y que cumplían criterios DSM-IV de depresión mayor recurrente. Empleando los criterios de Ghaemi (Ghaemi et al, 2002) así como las puntuaciones de la escala MDQ para identificar el espectro bipolar, se pudieron clasificar al 16,9% de los ancianos previamente catalogados de trastorno depresivo recurrente como pacientes con un trastorno del espectro bipolar, siempre según los criterios de Ghaemi. Además, el 32,3% de los sujetos presentaban puntuaciones en el rango de bipolaridad según la puntuación MDQ (Lee et al, 2014).

### **Clínica del espectro bipolar**

Se considera que los pacientes con trastorno del espectro bipolar experimentan síntomas subsindrómicos de hipomanía y no muestran una disfunción marcada. Estos pacientes tenderían a buscar tratamiento a consecuencia de sus síntomas depresivos, no por sus síntomas maniformes (Lee et al, 2014). En los trastornos del espectro bipolar habría un predominio de las fases depresivas, que tenderían a ser más largas que las fases de eutimia y que las fases hipomaniacas que esos pacientes pueden también presentar (Judd et al, 2003).

En el estudio surcoreano ya mencionado, los ancianos que fueron catalogados como trastornos del espectro bipolar presentaron una duración más larga de la enfermedad y era mucho más frecuente (81,8% vs 14,8% en pacientes depresivos unipolares) haber experimentado más de 3 episodios depresivos previamente (Lee et al, 2014).

En población adulta se ha constatado que la presencia de un trastorno del espectro bipolar se asocia con una disfunción notable a nivel psicosocial así como con una menor calidad de vida (Judd & Akiskal, 2003).

### **Diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y espectro bipolar**

Debido a sus características clínicas los trastornos del espectro bipolar son a menudo infradiagnosticados o mal diagnosticados como otros trastornos psiquiátricos como la depresión unipolar (Dunner, 2003). Al igual que en adultos jóvenes existe una alta tasa de trastornos del espectro bipolar entre los pacientes erróneamente diagnosticados de trastorno depresivo recurrente, es probable que entre los ancianos que estén diagnosticados de depresión recurrente haya también casos no diagnosticados de trastornos del espectro bipolar, tal y como se ha demostrado ya (Lee et al, 2014). Hay determinadas características clínicas que aunque podría presuponerse que facilitarían el diagnóstico diferencial entre depresión unipolar recurrente y los trastornos del espectro bipolar no se manifiestan de forma diferente en ambos trastornos y por ello no favorecen el adecuado diagnóstico diferencial. Esas características son: presencia de síntomas psicóticos, inicio temprano de los síntomas, existencia de depresión postparto, pobre respuesta a antidepresivos o suicidabilidad (Lee et al, 2014). A pesar de que no es fácil realizar un diagnóstico diferencial, es preciso considerar la posible presencia de un trastorno del espectro bipolar en las depresiones tardías (Lee et al, 2014).



## **Diagnóstico diferencial entre disfunción frontal y trastorno bipolar geriátrico**

En la edad avanzada puede ser complicado establecer un adecuado diagnóstico diferencial entre el trastorno bipolar y diferentes cuadros que cursan con disfunción frontal. Shulman planteaba hace años que es posible que en la edad avanzada se de un solapamiento sustancial entre los síndromes de desinhibición descritos en la literatura neurológica y la manía clásica descrita en la literatura científica (Shulman, 1997), considerando que la zona gris existente entre los síndromes de desinhibición y la bipolaridad es un área importante para investigaciones futuras (Shulman & Herrmann, 1999).

Debido a la posibilidad de un error diagnóstico se ha sugerido que la presencia de rasgos atípicos y una subóptima respuesta al tratamiento son indicadores de que un paciente que recibe un diagnóstico de trastorno bipolar de inicio tardío necesita ser reevaluado en busca de diagnósticos alternativos (Arciniegas, 2006).

### **Diferenciación entre risa y llanto patológico y trastorno bipolar geriátrico**

El llanto y la risa patológicos son cuadros clínicos que requieren una disfunción anatómica o neuroquímica en zonas críticas de la red fronto-subcortico-talámico-pontino-cerebelar, la cual es responsable de la regulación emocional (Arciniegas et al, 2005; Parvizi et al, 2001). Varias alteraciones neurológicas adquiridas pueden generar una alteración estructural o funcional en esta red y desencadenar cuadros de risa y/o llanto patológicos (Arciniegas, 2006).

La presencia de risa o llanto patológico no es consistente con el diagnóstico de trastorno bipolar de inicio tardío porque no existe en estos cuadros una alteración del estado de humor persistente en el tiempo (Arciniegas, 2006). De hecho, la risa y el llanto patológicos no han sido descritos como rasgos de ningún trastorno psiquiátrico primario en pacientes de ninguna edad (Arciniegas, 2006).

### **Diferenciación entre el síndrome de desinhibición frontal y el trastorno bipolar**

Los síndromes de desinhibición frontal pueden ser clínicamente similares a la manía (Starkstein & Robinson, 1997), por lo que puede haber errores diagnósticos entre ambos cuadros clínicos.

Entre las personas mayores hay síntomas como la impulsividad, la desinhibición y las conductas socialmente inadecuadas que pueden ser erróneamente atribuidas a un trastorno bipolar de inicio tardío, aunque para el diagnóstico de trastorno bipolar se requiere la presencia continuada de síntomas intensos de alteración del humor (Arciniegas, 2006). Como bien indica este autor, el humor (mood) está definido como un estado emocional sostenido a lo largo de un periodo relativamente largo de tiempo, de días a semanas. En contraste, el afecto (affect) es un patrón observable de conductas que reflejan un estado emocional interno de comparativamente corta duración, de minutos a horas, que se superpone al humor predominante (Arciniegas, 2006). Por ello, el diagnóstico de un trastorno bipolar geriátrico requeriría la presencia de un humor continuamente alterado y no podría hacerse el diagnóstico si solo hubiera cambios en el afecto.

También se ha planteado que la diferenciación entre el síndrome de desinhibición frontal y el trastorno bipolar geriátrico se puede favorecer mediante la exploración neurológica del paciente. Hay signos neurológicos menores como la paratonía o los reflejos primitivos menos anómalos como los reflejos glabellar, palmomentoniano u hociqueo, que son habitualmente clínicamente poco importantes y no necesariamente implican la presencia de patología, especialmente si esos reflejos no son prominentes o sostenidos en el tiempo. En cambio, hay reflejos primitivos cuya presencia presupone alteración neurológica, como son los reflejos de succión, grasping, nucocefálico, de evitación o respuesta self-grasp. La presencia de 3 o más reflejos alterados y sobre todo cuando dicha alteración aparece en un contexto de paratonía o en presencia de otros signos neurológicos sutiles es indicativa de disfunción neurológica cerebral (Arciniegas, 2006).

En la **Tabla I** se recogen datos que pueden orientar al diagnóstico diferencial entre un cuadro de trastorno bipolar primario, una manía secundaria y un síndrome de desinhibición frontal.

**Tabla I.** Características diferenciales entre el trastorno bipolar, la manía secundaria y el síndrome de desinhibición frontal (Shulman & Herrmann, 1999)

<b>Características</b>	<b>Trastorno bipolar</b>	<b>Manía secundaria</b>	<b>Síndrome de desinhibición</b>
<b>Historia familiar</b>	+++	++	-
<b>Inicio temprano</b>	+++	-	-
<b>Enfermedad neurológica</b>	-	++	+++
<b>Respuesta a eutimizantes</b>	+++	++	+/-

### **Demencia frontotemporal y trastorno bipolar geriátrico**

En la población anciana se pueden producir errores diagnósticos entre la demencia frontotemporal y el trastorno bipolar. Sabemos que una demencia frontotemporal puede ser erróneamente diagnosticada basándose en un patrón conductual que sugiera un trastorno afectivo primario (Kerstein et al, 2013). Así, un estudio de caso único mostró un caso de una demencia frontotemporal que fue incorrectamente diagnosticada en principio como un trastorno bipolar, recibiendo tratamiento con litio, mostrando un empeoramiento sintomático con dicho tratamiento que requirió su discontinuación, remitiendo el empeoramiento y produciéndose una mejora sintomática al instaurarse un tratamiento con sertralina (Arciniegas, 2006).

Además de los errores diagnósticos entre ambas entidades clínicas, varios trabajos subrayan la existencia de un posible vínculo entre el trastorno bipolar y la demencia frontotemporal, aunque esta asociación aun no ha sido investigada en profundidad. Se han publicado varios casos clínicos en los cuales los síntomas maníacos son la primera manifestación de una demencia frontotemporal variable conductual (Vorspan et al, 2012; Kerstein et al, 2013).

Se conoce que la manía puede aparecer años antes del desarrollo de una demencia frontotemporal (Meisler et al, 2013).

También se plantea que existe un pequeño porcentaje de personas que presentan un trastorno bipolar, fuera del contexto de una demencia frontotemporal, pero que a lo largo de la vida terminarán evolucionando hacia una demencia frontotemporal variable conductual (Cerami et al, 2011; Pavlovic et al, 2011). En esta línea se han descrito mutaciones en GRN en el norte de Italia que se asocian con demencia frontotemporal variante conductual y con afasia primaria progresiva no fluente en pacientes con antecedentes de trastorno del espectro bipolar (Cerami et al, 2011). A su vez, el alelo expandido C9ORF72 podría estar asociado con una forma de trastorno bipolar que se presenta clínicamente con la sintomatología clásica del trastorno bipolar pero con progresión a una enfermedad neurodegenerativa a largo plazo y con fenómenos de anticipación genética en las generaciones siguientes (Meisler et al, 2013). Se estaría hablando de un mínimo porcentaje del total de pacientes que presentan un trastorno bipolar en la adultez tardía o en la vejez, dado que en su muestra de 89 pacientes solo el 1% de los mismos presentó dicha expansión C9ORF72 (Meisler et al, 2013).

Para finalizar la exposición de la interrelación entre la demencia frontotemporal y el trastorno bipolar, se ha publicado un único caso, hasta la fecha, de una persona diagnosticada simultáneamente de demencia frontotemporal y trastorno bipolar, con un patrón recurrente-remitente de la afectación neurológica que solo se manifestaba cuando el paciente no se encontraba en fase de eutimia. Esta rara avis clínico ha sido achacado a la capacidad compensatoria sobre la función cerebral de la reserva cognitiva en periodos de estabilidad clínica, sobrepasándose la capacidad de adaptación durante los episodios sintomáticos (Vorspan et al, 2012).

### **Trastorno bipolar como causa de fenocopia conductual de demencia frontotemporal**

Una entidad clínica poco conocida incluso entre los expertos en Psicogeriatría es la fenocopia conductual de la demencia frontotemporal. El diagnóstico de fenocopia conductual se establecería ante un cuadro clínico que a nivel conductual y funcional es idéntico a una demencia frontotemporal pero el cual no progresa con el paso del tiempo hacia una demencia (Kipps et al, 2010; Gossink et al, 2016). En esta entidad no se detectaría hipoperfusión en las pruebas de neuroimagen funcional. Se ha señalado una inhabilidad de los criterios clínicos existentes de demencia frontotemporal para diferenciar aquellos casos que son auténticas demencias frontotemporales y se deterioran en la evolución, de aquellos casos que permanecerán estables y que serán etiquetados como fenocopias conductuales (Kipps et al, 2010). Para el diagnóstico diferencial se plantea que la valoración funcional y la valoración de la cognición social pueden ser útiles, debido a su alteración en las demencias (Kipps et al, 2010).

El trastorno bipolar ha sido identificado como una de las diferentes causas de fenocopia conductual. La bipolaridad previa puede encontrarse con más frecuencia en los pacientes con fenocopia conductual que en los pacientes con demencia frontotemporal probable y, de hecho, en una muestra mixta el trastorno bipolar fue el diagnóstico final subyacente en el 12,1% de los casos de fenocopia conductual confirmados, mientras que no se encontraron pacientes con trastorno bipolar y demencia frontotemporal variante conductual comórbidos (Gossink et al, 2016).

Ante las consecuencias del posible error de diagnosticar una enfermedad neurodegenerativa en su ausencia, se ha sugerido que los médicos deberían rechazar el diagnóstico de demencia frontotemporal variante conductual en pacientes previamente diagnosticados de trastorno bipolar y que presentan síntomas de demencia frontotemporal, pero en los cuales no se aprecia progresión clínica o radiológica durante el seguimiento (Dols et al, 2016a).

## **Diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas**

Los cuadros descritos con anterioridad no son las únicas entidades clínicas con las que se debe realizar un adecuado diagnóstico diferencial antes de establecer un diagnóstico de trastorno bipolar geriátrico. Hay que recordar que, con mayor frecuencia en la edad avanzada, cuadros clínicos a priori considerados como consistentes con un trastorno bipolar geriátrico primario pueden tener un origen somático. En una publicación del Hospital Doce de Octubre se discutieron varios casos de pacientes ancianos con diagnóstico previo de trastorno bipolar y aparente clínica depresiva tras una hospitalización por fase maniaca. Se demostró que bajo la sospecha diagnóstica de depresión bipolar pueden existir auténticas depresiones bipolares, pero también fases iniciales de enfermedades neurodegenerativas o efectos iatrogénicos de los tratamientos empleados para el abordaje de la manía aguda (Soria García-Rosel et al, 2019).

La agitación y la desinhibición como parte de algunos cuadros demenciales deben ser consideradas parte del diagnóstico diferencial del trastorno bipolar geriátrico (Sajatovic & Chen, 2011). Además, la manía se considera que puede formar parte tanto del cortejo sintomático de la enfermedad de Alzheimer (Woodward et al, 2010) como de la demencia vascular (Staekenborg et al, 2010), aunque aún está por definir y consensuar la relación entre demencias y trastorno bipolar en el sentido de considerar a la manía como un síntoma de la demencia o bien establecer que se trata de una comorbilidad.

En población anciana puede existir un solapamiento significativo entre los síntomas de un episodio maniaco y los de un cuadro confusional, lo que obliga a una observación estrecha de los cuadros dudosos. Síntomas como la fluctuación del nivel de conciencia y los cambios bruscos en orientación, memoria y lenguaje son más característicos de un cuadro confusional que de un episodio maniaco (Sajatovic & Chen, 2011).

Otros procesos que pueden acontecer en la población anciana y que producen síntomas que mimetizan la manía son la tirotoxicosis, la enfermedad de Cushing y los déficits de B12 o de niacina (Van Gerpen et al, 1999).

## **Curso del trastorno bipolar geriátrico**

El curso clínico del trastorno bipolar geriátrico ha sido poco estudiado (Dols & Beekman, 2018). Dunner plantea que, en su experiencia, cuando el trastorno bipolar en la edad avanzada es adecuadamente tratado y estabilizado, las recurrencias no es probable que sean lo suficientemente graves como para requerir hospitalización, siendo más probable encontrar episodios hipomaniacos leves (Dunner, 2017). No sabemos si existe un curso diferente entre el trastorno bipolar geriátrico de inicio temprano, el trastorno bipolar geriátrico de inicio tardío y el trastorno bipolar geriátrico debido a una causa orgánica. Además, el curso clínico de cada paciente anciano con trastorno bipolar estará condicionado individualmente por la presencia o ausencia de comorbilidad somática significativa.

### **Hospitalización**

Varios trabajos han puesto de manifiesto que es probable que las personas ancianas con trastorno bipolar sean hospitalizadas más temprano que pacientes más jóvenes con trastorno bipolar, en relación a razones indirectas como el estrés del cuidador (Draper & Luscombe, 1998), la ausencia de soporte social (Romans & McPherson, 1992; Beyer et al, 2003), la alteración cognitiva relacionada con la edad (Gildengers et al, 2004) y la presencia de comorbilidad médica (Kilbourne et al, 2005; Sajatovic et al, 2005d). Esa hospitalización aparentemente más temprana en el grupo etario de los ancianos no implica la presencia de una mayor gravedad psicopatológica. Es conocido que los ancianos que padecen trastorno bipolar tienen una frecuencia similar de hospitalización a la presentada por los ancianos que padecen esquizofrenia (Sajatovic et al, 1996).

Con respecto a los motivos de ingreso en el trastorno bipolar geriátrico el ensayo controlado doble ciego GERI-BD encontró entre los pacientes con trastorno bipolar I que requirieron ingreso un episodio maniaco en el 64,3% de los pacientes, un episodio mixto en el 23,2% y un episodio hipomaniaco en el 12,5% de los mismos (Young et al, 2017). Parece necesaria la realización de estudios observaciones longitudinales que nos permitan conocer cuánto ingresan los pacientes ancianos con trastorno bipolar y si el requerimiento de hospitalización es diferente entre los episodios maniacos/hipomaniacos, los episodios mixtos y los episodios depresivos o si varía en función de la polaridad predominante.

En una publicación se mostró que los motivos de ingreso por episodio maniaco en población anciana han sido en el 46,6% de los casos por falta de adherencia al tratamiento psiquiátrico y en el 17,8% de los casos bien por adición de un fármaco antidepresivo al tratamiento previo, bien por disminuir la dosis del fármaco eutimizante (Lehmann & Rabins, 2006). En el estudio EMBLEM la aparición del episodio maniaco y la consiguiente hospitalización se achacó al empleo de fármacos antidepresivos en el 11,4% de los pacientes ancianos con trastorno bipolar de inicio tardío y en el 2,6% de los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano (Lehmann & Rabins, 2006), siendo más frecuente en los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano que existiera una historia previa de falta de adherencia lo suficientemente importante como para precisar un internamiento psiquiátrico (Lehmann & Rabins, 2006).

## **Remisión**

En el estudio EMBLEM los ancianos con trastorno bipolar ingresados por una fase maniforme eran dados de alta más pronto en el caso de un inicio tardío de la enfermedad que ante un trastorno bipolar geriátrico de inicio temprano. Presentaban una remisión más rápida y también una mayor proporción de ancianos con trastorno bipolar de inicio tardío habían alcanzado la remisión en el momento del alta hospitalaria (Oostervink et al, 2009).

## **Recaída y rehospitalización**

La tasa de recurrencia se incrementa a mayor número de episodios afectivos previos (Kessing et al, 2004), de acuerdo con el paradigma de sensibilización y kindling en el trastorno bipolar (Post et al, 1986). También en la población anciana con trastorno bipolar se sugiere un incremento del riesgo de recurrencia después de cada nuevo episodio afectivo (Angst & Preisig, 1995a).

Varios trabajos han puesto de manifiesto que en el trastorno bipolar geriátrico son más frecuentes las recaídas de tipo depresivo que las recaídas de tipo maniaco (Jeremy & Robin, 1990; Broadhead & Jacoby, 1990).

A pesar de considerarse a nivel teórico que el trastorno bipolar geriátrico es una entidad menos grave a nivel psicopatológico que el trastorno bipolar en la población adulta, también es común en la población anciana con trastorno bipolar que, tras el requerimiento de hospitalización por un episodio maniaco, tengan lugar recaídas y rehospitalizaciones (Dhingra & Rabins, 1991; Tohen et al, 1994).

Así, el resumen de distintos trabajos que han evaluado las tasas de rehospitalización en los 12 meses siguientes a un ingreso psiquiátrico en pacientes ancianos con trastorno bipolar planteó una horquilla de rehospitalizaciones a 12 meses del 32% al 50% de los pacientes (Lehmann & Rabins, 2006), lo que remarca la necesidad de realizar un seguimiento estrecho en pacientes ancianos con trastorno bipolar de cara a prevenir recaídas (Lehmann & Rabins, 2006).

## **Estadio final del trastorno bipolar**

En 1921 Ritterhaus planteó la existencia de un cuadro demencial acompañado de embotamiento afectivo al final del curso del trastorno bipolar, la “dementia maniaco-depressionis” (Ritterhaus, 1921). Mucho tiempo después se postuló la existencia de cuadros que mimetizan a nivel sintomático un deterioro frontotemporal, sin deterioro posterior y que esos cuadros podrían ser la manifestación final de un trastorno bipolar (Dols et al, 2016a). Para sustentar esta hipótesis en el año 2016 se publicó una serie de 4 casos de personas con trastorno bipolar que gradualmente desarrollaron un síndrome consistente en apatía, desinhibición, pérdida de empatía, conducta estereotipada y compulsividad, cumpliendo los criterios clínicos de demencia frontotemporal variante conductual posible, pero sin progresión clínica hacia una neurodegeneración, lo que hace plantearse a los autores que este raro cuadro podría ser un estado final no progresivo del trastorno bipolar y ser una de las causas del síndrome de fenocopia conductual de la demencia frontotemporal (Dols et al, 2016a). Este cuadro tardío que se postula que aparece en pacientes ancianos con trastorno bipolar se manifestaría con alteraciones conductuales y funcionales clínicamente diferente a episodios previos maniacos o

depresivos, existiendo una disfunción cognitiva junto con alteraciones leves en la estructura cerebral que parecen enmarcarse en un modelo de envejecimiento acelerado (Dols et al, 2016a).

### **Benignidad versus malignidad del curso clínico de trastorno bipolar geriátrico**

Algunos pocos estudios han intentado dar respuesta a la mayor benignidad o malignidad del trastorno bipolar tanto en función de la edad del paciente como del inicio temprano o tardío del mismo.

Hay trabajos que no han encontrado diferencias en cuanto al curso clínico entre los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano y aquellos con trastorno bipolar de inicio tardío (Yassa et al, 1988; Dhingra & Rabins, 1991). En un trabajo realizado en ancianos con trastorno bipolar ingresados en una unidad de agudos psicogeriátrica aquellos pacientes con cuadros de inicio temprano no se diferenciaban del grupo de pacientes con cuadros de inicio tardío en cuanto al tipo de episodio que era el motivo de ingreso (Sajatovic et al, 2005d). En cambio, en otro trabajo del mismo grupo acerca de los ingresos psiquiátricos consecuencia de una fase maniaca durante un periodo de seguimiento de un año, aquellos ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano tuvieron más internamientos psiquiátricos que los ancianos con un inicio tardío de su trastorno bipolar (Sajatovic et al, 2005b).

Se ha planteado que los ancianos con trastorno bipolar presentan hospitalizaciones menos frecuentes que los pacientes adultos con trastorno bipolar (Kessing et al, 2004), aunque en algunos individuos con trastorno bipolar de larga data la enfermedad no se va a atenuar con el paso del tiempo (Lehmann & Rabins, 2006). Otros autores opinan lo contrario, que en el trastorno bipolar es probable tener episodios más frecuentes y con un decremento de latencia entre los mismos conforme se envejece (Goodwin & Jamison, 1990), si bien la opinión acerca de una mayor frecuencia de la enfermedad en la edad avanzada no parece mayoritaria.

Un trabajo retrospectivo incluyó a 73 pacientes ancianos consecutivos, con una edad media de 69,4 años, que habían sido ingresados por un episodio maniaco a lo largo de un periodo de reclutamiento de 5 años. Se incluyeron 35 pacientes con trastorno bipolar considerados de inicio tardío (por encima de los 45 años), así como 38 pacientes ancianos con un inicio del trastorno bipolar por debajo de los 45 años. Aquellos ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano eran con más frecuencia trasladados de forma involuntaria al hospital, presentando más conductas agresivas e intimidatorias y mostraban significativamente más falta de adherencia al tratamiento farmacológico que los ancianos con un inicio tardío del trastorno bipolar (Lehmann & Rabins, 2006).

Para terminar este apartado queremos reseñar la realidad clínica de que en los ancianos con trastorno bipolar los médicos psiquiatras debemos considerar tanto los aspectos psiquiátricos como los aspectos somáticos de los pacientes que atendemos, y por ello es preciso que el pronóstico de estos pacientes incluya al menos dos aspectos, el pronóstico del cuadro psiquiátrico y el pronóstico de las distintas comorbilidades somáticas que pueda padecer el anciano con trastorno bipolar. Es probable que el trastorno bipolar geriátrico tenga un pronóstico psiquiátrico más benigno que el trastorno bipolar a otras edades. También es probable que el pronóstico psiquiátrico sea más benigno en aquellos ancianos con trastorno bipolar de inicio tardío que en los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano. Pero también es probable que el pronóstico somático sea peor a mayor edad y más en el trastorno bipolar geriátrico de inicio tardío. Por varias razones, entre las que se incluye la posibilidad de que los ancianos con



trastorno bipolar de inicio temprano constituyan una cohorte superviviente, pero también por la mayor frecuencia de comorbilidades somáticas en la edad avanzada y también porque en un número no desdeñable de casos una enfermedad somática con potencial riesgo vital está en el origen del trastorno bipolar tardío. Por ello, es obligado valorar y tratar de forma conveniente las comorbilidades somáticas que presentan los pacientes ancianos con trastorno bipolar.

### **Calidad de vida**

No se conocen muchos datos acerca de la calidad de vida de los pacientes ancianos con trastorno bipolar, si bien se ha planteado que en la población anciana la depresión bipolar parece ser particularmente grave, asociándose con resultados pobres en cuanto a una peor calidad de vida (Nivoli et al, 2014).

### **Discapacidad**

A pesar de considerarse habitualmente a la esquizofrenia como un trastorno más deletéreo en términos de discapacidad, en una muestra mixta en cuanto a la edad que incluía población anciana el funcionamiento social de los pacientes con trastorno bipolar era incluso peor que en el caso de los pacientes con esquizofrenia y además no se conseguía una mejoría funcional completa en los pacientes con trastorno bipolar a pesar de alcanzarse la remisión de la sintomatología afectiva (Depp et al, 2006).

Un estudio español transversal y multicéntrico evaluó la discapacidad en 55 pacientes con trastorno bipolar de 65 o más años en régimen ambulatorio, con una edad media de 72,3 años, encontrando que el 43,6% de los pacientes presentaban una discapacidad global entre moderada y máxima, siendo el funcionamiento ocupacional el área más alterada y el cuidado personal el área menos afectada. 2/3 de los pacientes no mostraron discapacidad o tuvieron una discapacidad mínima en el cuidado personal (Ezquiaga et al, 2012). En ese trabajo la discapacidad de los ancianos con trastorno bipolar se asoció con la presencia de comorbilidad médica, la mayor edad, la gravedad clínica y el polo depresivo del trastorno bipolar (Ezquiaga et al, 2012). Otro trabajo español también ha encontrado que en la población anciana la depresión bipolar parece particularmente grave en términos de disfuncionalidad temprana (Nivoli et al, 2014).

Con respecto a la relación entre edad y discapacidad, los estudios coinciden en señalar que los ancianos con trastorno bipolar presentan una mayor alteración funcional que los pacientes más jóvenes con trastorno bipolar (Depp et al, 2005), planteando un trabajo español que la discapacidad en el trastorno bipolar puede ser reducida hasta los 70 años de edad, aunque puede progresar hasta una discapacidad severa en pacientes con una media de edad de 75 años (Ezquiaga et al, 2012).

### **Mortalidad**

Aunque desde la perspectiva psicopatológica el trastorno bipolar geriátrico pueda ser considerado un cuadro no excesivamente grave, esto cambia si se contempla la perspectiva somática. Así, en una cohorte retrospectiva seguida durante 6 años el 50% de los ancianos con trastorno bipolar fallecieron durante el periodo de seguimiento, en comparación con el 20% de decesos en el grupo de pacientes con depresión (Shulman et al, 1992). Varios trabajos apuntan a un mayor riesgo de muerte prematura en el trastorno bipolar geriátrico (Almeida et al, 2014),

postulándose que aquellos ancianos con trastorno bipolar de inicio tardío tendrían una mayor tasa de mortalidad (Sajatovic, 2002a), mientras que la característica de cohorte superviviente del grupo de ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano parece relacionarse con una mayor esperanza de vida. Un grupo del Hospital Clinic de Barcelona ha sugerido que en ancianos la depresión bipolar puede ser particularmente grave en términos de mayor mortalidad prematura (Nivoli et al, 2014). En relación con la mortalidad, se ha sugerido que es posible que el riesgo cerebrovascular tenga influencia en el pronóstico vital a largo plazo en los ancianos con trastorno bipolar (Subramaniam et al, 2007).

## **Paciente anciano bipolar y sus otros significativos**

En el trastorno bipolar geriátrico se suele dar un cúmulo de circunstancias que hace más necesario aún que en otros trastornos mentales el contar con el otro, con las terceras personas que son significativas para la persona y que pueden contribuir a su cuidado. Los otros significativos puede favorecer la prevención de las descompensaciones, la adherencia al tratamiento y la identificación temprana de los episodios, así como la contención para evitar ingresos psiquiátricos, para acortar la duración de los mismos y para evitar institucionalizaciones, al igual que en los casos de pacientes adultos con trastorno bipolar. Pero con mayor frecuencia en la población anciana con trastorno bipolar, los otros significativos pueden favorecer el abordaje de las comorbilidades médicas y ser un soporte para pacientes que están perdiendo la funcionalidad, lo que es beneficioso en términos de menor morbimortalidad y mayor calidad de vida. De la misma manera, el otro puede resultar de escaso valor para el cuidado de la persona con trastorno bipolar geriátrico, ser nocivo para el paciente e incluso manejarse de forma violenta con la persona anciana. Dada la habitual mayor vulnerabilidad física, psíquica y social de los ancianos con trastorno bipolar geriátrico debemos conocer al otro y explorar lo beneficioso pero también lo perjudicial que puede ser éste para la persona enferma. En nuestra conceptualización de la Psicogeriatría el otro es alguien a quien preguntar, alguien para sostener y alguien a quién también cuidar.

Hasta la fecha pocos trabajos han abordado en el trastorno bipolar geriátrico la función de los otros, siendo los dos tópicos encontrados la función del otro como soporte y la sobrecarga del otro como cuidador.

### **El otro como soporte**

Con respecto a datos demográficos de interés en el trastorno bipolar geriátrico, en el estudio STEP-BD el 51,6% de los ancianos con trastorno bipolar estaban casados, en comparación con el 38,9% de los pacientes más jóvenes con trastorno bipolar (Al Jurdi et al, 2008). En una cohorte del grupo catalán de Vieta los ancianos con trastorno bipolar, con una media de edad de 77,3 años, estaban casados con más frecuencia que los pacientes más jóvenes con trastorno bipolar (Nivoli et al, 2014).

En un estudio con una muestra de ancianos con trastorno bipolar ingresados en una unidad de agudos psicogeriátrica el 54,2% de los ancianos vivían de forma independiente, con un 12,5% de la muestra que convivían con sus familiares y un 16,7% de ancianos que habitaban en residencias, sin encontrarse diferencias entre los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano y el trastorno bipolar de inicio tardío en relación a la situación habitacional (Sajatovic et al, 2005d). Otro trabajo mostró que entre los ancianos con trastorno bipolar hay altas tasas de sinhogarismo y bajas tasas de soporte social (Lala & Sajatovic, 2012).

Un trabajo había sugerido que el bajo soporte social percibido por los pacientes con trastorno bipolar podría ser un predictor importante de la respuesta al tratamiento (Johnson et al, 2000a). Otro estudio previo concluyó que los ancianos con un soporte social limitado presentan síntomas afectivos más graves (O`Connell et al, 1991).

Con respecto al soporte social percibido las conclusiones de dos trabajos (Hays et al, 1998; Beyer et al, 2003) fueron que tanto los adultos con trastorno bipolar como los ancianos con trastorno bipolar, ambos grupos en estado de eutimia, percibieron el soporte que recibían como inadecuado.

Un análisis de datos del estudio GERI-BD de tratamiento agudo de la manía en la edad avanzada evaluó el soporte social en los 100 primeros pacientes randomizados en el estudio, encontrando que las mayores puntuaciones de interacción social fuera de la familia se asociaron con menores puntuaciones en la escala de manía de Young, mientras que esa mayor interacción social podría asociarse con mayor duración del episodio hasta que los pacientes reciben tratamiento. A su vez, el soporte familiar y la necesidad de apoyo instrumental como la asistencia para las actividades de la vida diaria, se asociarían con un menor tiempo de demora en la búsqueda de tratamiento (Beyer et al, 2014). Según estos autores es probable que los pacientes ancianos con trastorno bipolar que tienen relaciones activas con amigos y vecinos y que realizan actividades comunitarias tengan una enfermedad menos grave (Beyer et al, 2014).

### **El cuidador como objeto de cuidados**

Shulman y Herrmann ya habían afirmado hace años que en el trastorno bipolar geriátrico es fundamental involucrar a los familiares y cuidadores de los pacientes debido a la intensa carga que la enfermedad impone sobre ellos (Shulman & Herrmann, 1999). A pesar de esa advertencia, solo hemos localizado un trabajo acerca de la carga del cuidador en pacientes ancianos con trastorno bipolar (Santos et al, 2018). En ese estudio transversal se evaluaron las diferencias entre la carga del cuidador de 36 pacientes con trastorno bipolar y de pacientes con enfermedad de Alzheimer, encontrándose que los cuidadores de pacientes con trastorno bipolar geriátrico dedicaban una media de 5,9 horas de cuidado diario al paciente, que presentaban ansiedad leve, así como síntomas depresivos pero sin superar el punto de corte de depresión en el Inventario de Depresión de Beck, y con una puntuación media en la escala de Zarit de 32,0, consistente con una carga moderada, así como una calidad de vida en rango de regular a buena. La carga del cuidador en pacientes bipolares geriátricos fue similar en ese estudio a la experimentada por los cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer. En ambos casos se asociaba con la alteración en la funcionalidad del paciente y con alteración en la calidad de vida (Santos et al, 2018).

Los cuidadores de los pacientes con trastorno bipolar geriátrico fueron de un perfil diferente a los cuidadores de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Así, eran más jóvenes y más frecuentemente eran hijos o hijas de los pacientes y no los cónyuges, al contrario que en el caso de la enfermedad de Alzheimer (Santos et al, 2018). Además, en los ancianos con trastorno bipolar la mayor carga del cuidador se asociaba también con problemas en la salud del cuidador y con un mayor nivel sintomático del paciente.

Según ese único estudio la carga del cuidador del paciente anciano con trastorno bipolar estaría asociada a características no solo del paciente sino también de las características del propio cuidador. Por ello, para una mejor atención global al trastorno bipolar geriátrico es necesario cuidar la salud del cuidador, prestando más atención a la carga que éste pueda presentar (Santos et al, 2018).

## **Generalidades en el tratamiento del trastorno bipolar geriátrico**

No existen guías específicas del tratamiento del trastorno bipolar en la edad avanzada. En las guías generales de tratamiento del trastorno bipolar es habitual que las recomendaciones a propósito del abordaje del trastorno bipolar geriátrico estén basadas en la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos randomizados realizados en la población adulta (Vasudev & Thomas, 2010). Un trabajo de la International Society of Bipolar Disorders ha recopilado recomendaciones clínicas de guías nacionales e internacionales dirigidas específicamente a pacientes ancianos con trastorno bipolar. A fecha de 2016, año de publicación de su artículo, sobre los datos de 34 guías clínicas de 19 países, encontraron que la mayoría de las guías clínicas no tenían una sección específica acerca del trastorno bipolar geriátrico y que las recomendaciones de tratamiento a la población anciana eran similares a las recomendaciones establecidas para los adultos jóvenes con trastorno bipolar (Dols et al, 2016b). En otras ocasiones las recomendaciones de tratamiento para los ancianos con trastorno bipolar se establecen a partir de los resultados obtenidos en muestras con edades mixtas (Sajatovic et al, 2015b), habitualmente con un porcentaje mayoritario de población adulta entre los sujetos de esa muestra. Esta situación ha sido denunciada por distintos autores, dado que las estrategias terapéuticas exitosas en los pacientes con trastorno bipolar más jóvenes no pueden ser extrapoladas a la población anciana (Warner, 2015).

La escasez de datos específicos de la terapéutica del trastorno bipolar en los ancianos se relaciona con el hecho de que hasta hace muy pocos años los estudios específicos de tratamiento del trastorno bipolar geriátrico consistían en estudios abiertos, estudios naturalísticos, reportes de casos y reportes de la experiencia clínica (Vasudev & Thomas, 2010), a pesar de que la presencia del trastorno bipolar en la edad avanzada no es un fenómeno novedoso y previamente desconocido. De hecho, los adultos mayores constituyeron 1/3 de la muestra original de John Cade para su primer trabajo sobre el empleo de litio en manía (Cade, 1949). A pesar de ser conocida su existencia, en las décadas siguientes ha habido muy pocas publicaciones que se focalizaran en el tratamiento específico del trastorno bipolar geriátrico (Sajatovic & Chen, 2011).

En los últimos años cada vez hay un mayor número de datos disponibles acerca del tratamiento específico del trastorno bipolar en la edad avanzada, si bien los ancianos con trastorno bipolar aún en la actualidad son excluidos con frecuencia de los ensayos randomizados debido a su edad o a sus comorbilidades psiquiátricas. Se espera que el lento pero progresivo mayor corpus de evidencia en la población anciana pueda ser incorporado a las guías de tratamiento del trastorno bipolar (Dols et al, 2016b).

En la actualidad, ya en el año 2021, existen todavía unos importantes hiatos de conocimiento acerca de la terapéutica del trastorno bipolar en la edad geriátrica. Entre los muchos aspectos aún sin clarificar aún no se conoce si es cierta la hipótesis de Sajatovic, una de las principales investigadoras en el campo del trastorno bipolar geriátrico, acerca de que los pacientes con trastorno bipolar de inicio tardío tienen una tendencia a mostrar resistencia al tratamiento (Sajatovic, 2002a). De hecho, otros autores plantean que los mejores resultados objetivados a corto plazo en el trastorno bipolar de inicio tardío se deben a que este trastorno es menos grave y más fácil de tratar que el trastorno bipolar de inicio temprano (Oostervink et al, 2009). Además, a pesar de que se conoce que en los ancianos con trastorno bipolar la politerapia es la norma más que la excepción (Montes et al, 2013), a fecha de hoy no se conocen estudios realizados en población anciana con trastorno bipolar con biterapia o politerapia (Marín et al, 2021), lo cual nos debe alertar al respecto de la ausencia de información terapéutica con

adecuado nivel de evidencia acerca de los auténticos pacientes con trastorno bipolar geriátrico que atendemos en la práctica clínica real.

Más allá del tratamiento farmacológico, las intervenciones de tipo social podrían continuar siendo un componente importante del tratamiento del paciente anciano con trastorno bipolar (Beyer et al, 2014), parece bastante lógico. Por ello, se ha sugerido que en este grupo poblacional se deberían desarrollar programas de soporte específicos (Beyer et al, 2014).

Para finalizar esta introducción al tratamiento del trastorno bipolar geriátrico consideramos muy pertinente suscribir la afirmación de que las necesidades de cuidado de las personas con problemas psicogeriátricos son mejor atendidas por equipos expertos en Psicogeriatría que por equipos de Psiquiatría General (Abdul-Hamid et al, 2015). Pero mientras tanto, en España, la Psicogeriatría sigue sin ser catalogada como especialidad médica, mientras que sí lo es en muchos países de nuestro entorno, y existen muchas dudas al respecto de que la nueva normativa al respecto de las Áreas de Capacitación Específica le otorgue a la Psicogeriatría el valor diferencial que tiene con respecto a la Psiquiatría General en cuanto al manejo de la persona anciana con problemas de salud mental.

### **Datos de empleo de los psicofármacos en el trastorno bipolar geriátrico**

Los trabajos naturalísticos nos dan una imagen de la práctica clínica real en cualquier entidad clínica. En el caso concreto del trastorno bipolar geriátrico un trabajo retrospectivo encontró que el 68% de los ancianos con trastorno bipolar recibieron eutimizantes, mientras que un 54% de los ancianos recibieron fármacos antipsicóticos y hasta un 34% antidepresivos (Beyer et al, 2008a). En una muestra de pacientes ingresados en una unidad de agudos psicogeriatría 3/4 partes de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar recibieron fármacos eutimizantes, siendo litio menos prescrito (Sajatovic et al, 2005d). En un trabajo multicéntrico español en pacientes de régimen ambulatorio los fármacos antidepresivos fueron más frecuentemente prescritos en ancianos diagnosticados de trastorno bipolar tipo II (75,8%) que en los ancianos con trastorno bipolar tipo I (48,6%) (Montes et al, 2013).

Si bien existe un elevado nivel de consenso acerca de que el trastorno bipolar es un trastorno crónico que requiere un tratamiento farmacológico continuado, en la práctica clínica es posible encontrar pacientes que no toman tratamiento. Así, en una muestra de 101 ancianos con trastorno bipolar el 7% de los mismos no estaba tomando ninguna medicación (Schouws et al, 2012a). En otra muestra de ancianos ingresados a consecuencia de un episodio maniaco el 11% de los mismos no tomaban medicamentos en el momento del ingreso (Lehmann & Rabins, 2006).

### **Polifarmacia en el trastorno bipolar geriátrico**

En el trastorno bipolar la monoterapia es preferible. Aunque la inmensa mayoría de los trabajos de investigación acerca de la terapéutica del trastorno bipolar se centran en el estudio de los efectos de un fármaco en monoterapia, la realidad clínica nos informa de que la polifarmacia es frecuente. Es decir, la monoterapia es preferible pero con frecuencia es una excepción. Si bien en pacientes jóvenes con trastorno bipolar el énfasis con respecto al tratamiento se centra (y probablemente no debería) en los psicofármacos, en los pacientes que presentan un trastorno bipolar geriátrico es obligado conocer y tener en consideración tanto los psicofármacos como los tratamientos farmacológicos de índole somática. Se ha remarcado que

en los pacientes psicogerítricos el 96% de las prescripciones son susceptibles de presentar potenciales interacciones farmacológicas, en un contexto en que los ancianos presentan una media de prescripción de 8 medicamentos (Vasudev & Harrison, 2008).

En un trabajo estadounidense tanto en ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano como con trastorno bipolar de inicio tardío fue habitual el empleo de polifarmacia (Sajatovic et al, 2005d). En ancianos ingresados por un episodio maniaco el 21,9% de los pacientes recibieron 6 o más medicamentos (Lehmann & Rabins, 2006). En el estudio STEP-BD los participantes ancianos recibieron de media 2,06 medicamentos, sin encontrarse diferencias en cuanto al número de fármacos prescritos con el grupo de bipolares más jóvenes (Al Jurdi et al, 2008). En dicho estudio, 2/3 de los participantes que alcanzaron la recuperación recibieron al menos 2 psicofármacos (Al Jurdi et al, 2008), lo que viene a demostrar que la optimización del tratamiento en monoterapia no es más que uno de los primeros pasos terapéuticos en el trastorno bipolar geriátrico. En la misma línea del empleo habitual de politerapia en los ancianos con trastorno bipolar en otro trabajo los participantes recibieron una media de 2,4 fármacos eutimizantes, 1,6 antidepresivos y 1,3 fármacos ansiolíticos o sedantes (Gildengers et al, 2005). Otro trabajo retrospectivo también halló que el tratamiento combinado fue más común que la monoterapia (57% vs 38%) en el trastorno bipolar geriátrico (Beyer et al, 2008a). Y, en nuestro medio, en régimen ambulatorio, los pacientes recibieron de media unos 3 psicofármacos (Montes et al, 2013). En resumen, en los ancianos que padecen un trastorno bipolar el empleo de varios medicamentos es muy frecuente (Dols et al, 2014).

### **Farmacología geriátrica**

En el abordaje terapéutico del trastorno bipolar geriátrico hay que considerar aspectos farmacológicos específicos de la población anciana, con sus particulares diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, las cuales pueden condicionar la respuesta y tolerancia a los distintos medicamentos, así como debe contemplarse la realidad habitual de la polifarmacia y el consiguiente incremento del riesgo de interacciones farmacológicas (Marín et al, 2021).

En la **Tabla II** se resumen aspectos farmacocinéticos de la edad geriátrica y cómo afectan a distintos eutimizantes.

### **Tratamiento habitual del trastorno bipolar geriátrico**

Como se ha reseñado anteriormente no existen guías específicas de tratamiento del trastorno bipolar geriátrico. A pesar de la ausencia de recomendaciones terapéuticas con elevado nivel de evidencia, la práctica clínica en los ancianos con trastorno bipolar emplea psicofármacos como primera opción de tratamiento.

En el estudio EMBLEM en el grupo de ancianos con trastorno bipolar de inicio tardío fue más frecuente que previamente al episodio abordado en el estudio las personas no estuvieran tomando ninguna medicación (Oostervink et al, 2009). Congruente con esos datos previos, en el estudio GERI-BD de tratamiento del trastorno bipolar geriátrico solo el 42% de los participantes habían sido tratados con eutimizantes antes de su inclusión en dicho estudio (Young et al, 2017).

**Tabla II.** Aspectos farmacocinéticos específicos de la población anciana y su efecto sobre los fármacos eutimizantes (Marín et al, 2021)

Proceso farmacocinético	Características en el anciano	Fármacos afectados
Absorción	Absorción disminuida por: Disminución de la motilidad intestinal Disminución de la secreción ácida gástrica Disminución del flujo sanguíneo digestivo Disminución de la tasa de vaciado gástrico Disminución de la superficie de absorción	<b>Carbamazepina:</b> absorción lenta y errática por vía oral
Distribución	Distribución alterada por: Incremento del tejido adiposo y disminución del agua corporal, con incremento del volumen de distribución de los fármacos lipofílicos y descenso del volumen de distribución de los fármacos hidrofílicos Disminución de los niveles de albúmina sérica (<20%). La menor unión a proteínas puede producir un incremento de la fracción libre del fármaco)	<b>Ácido Valproico:</b> elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas <b>Gabapentina y Pregabalina:</b> no se unen a proteínas plasmáticas <b>Litio:</b> menor volumen de distribución al reducirse el porcentaje de agua corporal
Metabolismo	Menor capacidad metabólica del hígado por: Menor masa hepática Menor flujo sanguíneo hepático Alteración de la actividad enzimática metabolizadora: menor afectación del aclaramiento de fármacos que se bio-transforman mediante glucuronidación	<b>Lamotrigina y Oxcarbazepina:</b> metabolismo por glucuronidación <b>Carbamazepina:</b> Se metaboliza a 10,11-epóxido (efecto neurotóxico) Además, potente inductor enzimático, con autoinducción <b>Ácido valproico:</b> inhibidor metabólico
Excreción	Disminución en la excreción renal de fármacos por: Menor filtrado glomerular Menor aclaramiento de creatinina	<b>Litio, Gabapentina, Pregabalina y Topiramato:</b> menor aclaramiento renal <b>Oxcarbazepina y ácidovalproico:</b> requieren ajustes en presencia de insuficiencia renal

En el estudio EMBLEM, los ancianos con trastorno bipolar de inicio precoz recibieron con mayor frecuencia tratamiento farmacológico combinado (Oostervink et al, 2009). En ese mismo trabajo el empleo de antipsicóticos atípicos fue más frecuente en el grupo de pacientes con trastorno bipolar más jóvenes, si bien se constató una tendencia en los bipolares ancianos a un



mayor empleo de antipsicóticos atípicos según avanzaba el tiempo de tratamiento, encontrándose además que en el caso de pacientes ancianos con trastorno bipolar de inicio tardío se emplearon con menor frecuencia litio, antipsicóticos típicos y fármacos anticolinérgicos que en el grupo de ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano, si bien no se encontraron diferencias entre los dos grupos de ancianos con trastorno bipolar con respecto al empleo de anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos o antidepresivos (Oostervink et al, 2009).

En otra muestra de personas con trastorno bipolar que requirieron ingreso se halló que en los pacientes ancianos era menos probable recibir antipsicóticos después del alta hospitalaria (Broadhead & Jacoby, 1990).

### **Empleo de eutimizantes en el anciano con trastorno bipolar**

El empleo de eutimizantes ha constituido durante años la base del tratamiento del trastorno bipolar a cualquier edad, también en la edad geriátrica.

Se ha sugerido que los pacientes con una manía de inicio tardío podrían responder de forma preferencial a los fármacos anticonvulsivantes (McDonald, 2000). También se ha planteado que, si tras 2-3 semanas de tratamiento con un fármaco eutimizante y en presencia de unos adecuados niveles plasmáticos no existe respuesta clínica o la misma es solo parcial, se proceda al cambio del fármaco estabilizador o a la combinación del primer eutimizante con un segundo fármaco eutimizante, teniendo en consideración que en ancianos es preferible evitar la polifarmacia siempre que sea posible (Shulman & Herrmann, 1999).

Un trabajo ha reseñado que los pacientes mayores de 55 años con episodios maniacos o mixtos responden bien al tratamiento bien con litio bien con ácido valproico cuando se alcanzan los niveles terapéuticos de esos fármacos, con unas tasas de respuesta similares a las encontradas en pacientes con trastorno bipolar más jóvenes (Chen et al, 1999). Sin embargo, en el estudio STEP-BD se ha señalado que no han monitorizado los niveles plasmáticos de ácido valproico o de litio, por lo que no se puede correlacionar estos niveles con la recuperación (Al Jurdi et al, 2008), dato importante porque los niveles plasmáticos terapéuticos podrían ser inferiores en el trastorno bipolar geriátrico a los que se consideran adecuados en población adulta con trastorno bipolar.

En el año 2017 se publicaron datos del ensayo randomizado doble ciego y controlado con placebo, a 9 semanas, GERI-BD. Ese estudio evaluó la eficacia y tolerabilidad de litio y ácido valproico en una muestra de 224 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo I, con una edad de 60 años o más, incluyendo a pacientes tanto en régimen de ingreso o régimen ambulatorio que presentaban un episodio maniaco, hipomaniaco o mixto. Litio mostró una mayor reducción en las puntuaciones de manía, aunque las tasas de respuesta a la finalización del estudio (9 semanas) no fueron diferentes entre litio y ácido valproico (79% vs 73% de respuesta) y en ambas líneas de tratamiento hubo cifras semejantes en cuanto al requerimiento de tratamiento coadyuvante con risperidona (Young et al, 2017). El estudio GERI-BD mostró que tanto litio como ácido valproico fueron bien tolerados (Young et al, 2017), en contra de lo sugerido previamente por otros trabajos que habían reportado problemas de tolerabilidad del litio en la población anciana.

En el caso específico de pacientes ancianos con trastorno bipolar que presenten una ciclación rápida se ha sugerido que el tratamiento inicial se realice con carbamazepina o ácido valproico (Shulman & Herrmann, 1999).

También se ha planteado que en el caso de pacientes ancianos con trastorno bipolar que realizaron un intento de suicidio el empleo de estabilizantes reduce las tasas de suicidio (Aizenberg et al, 2006), aunque, como se ha señalado previamente, es conveniente monitorizar el potencial efecto “prosuicida” de algunos fármacos anticonvulsivantes.

Otro aspecto que hay que considerar en el abordaje del trastorno bipolar geriátrico es que la discontinuación abrupta de los fármacos eutimizantes, fundamentalmente en el caso del litio, se asocia a tasas de recaídas muy elevadas, por lo que la discontinuación de estos medicamentos, si es necesaria, debe hacerse lentamente y al menos durante un periodo de un mes (Suppes et al, 1993).

En resumen, los fármacos eutimizantes son un tratamiento efectivo en el trastorno bipolar geriátrico, si bien se disponen de pocos estudios que avalen su empleo en población anciana con trastorno bipolar (Marín et al, 2021). En la **Tabla III** se recogen recomendaciones al respecto del empleo de distintos eutimizantes en el trastorno bipolar geriátrico.

Tabla III. Recomendaciones de empleo de eutimizantes en el trastorno bipolar geriátrico (modificado de Marín et al, 2021)

<b>Eutimizante</b>	<b>Usos en el trastorno bipolar geriátrico</b>
Litio	Manía aguda: sobre todo en manía clásica y sin alteraciones neurológicas, menos eficaz en manía secundaria Fase de mantenimiento Potenciador de fármacos antidepresivos
Ácido valproico	Manía aguda Episodios mixtos Ciclaciones rápidas Fases maníacas o mixtas con alteraciones neurológicas o en el EEG Fase de mantenimiento: prevención de recaídas maníacas
Carbamazepina	2ª línea de tratamiento en el paciente anciano
Lamotrigina	Depresión bipolar Fase de mantenimiento: prevención de recaídas depresivas

### **Tratamiento de la depresión bipolar en la edad avanzada**

Dunner ha aseverado recientemente que el principal problema de cara al tratamiento del trastorno bipolar continúa siendo el manejo de los episodios depresivos, también en pacientes de edad avanzada (Dunner, 2017).

La guía clínica NICE de 2017 planteó que lurasidona, ácido valproico, quetiapina, olanzapina, lamotrigina y la combinación de fluoxetina con olanzapina son tratamientos más efectivos que placebo en el abordaje del paciente adulto con depresión bipolar (NICE, 2017). Pero esas recomendaciones son para pacientes adultos. No existe un corpus de evidencia que

permita aseverar con seguridad qué tratamientos son más efectivos en las fases depresivas del trastorno bipolar geriátrico.

Un trabajo del Hospital Clinic de Barcelona mostró una mayor frecuencia en los ancianos con trastorno bipolar de la polaridad predominante depresiva. Ello ha llevado a ese grupo de trabajo a considerar como necesario el establecimiento de modificaciones en el tratamiento del trastorno bipolar geriátrico en comparación con los pacientes más jóvenes con trastorno bipolar, al ser la polaridad predominante una variable con claras implicaciones terapéuticas. Ante sus resultados han concluido que en los pacientes ancianos con trastorno bipolar el foco terapéutico debería situarse sobre la prevención de los episodios depresivos (Nivoli et al, 2014), lo que conllevaría el empleo de medicamentos con un bajo índice de polaridad (Popovic et al, 2012).

### **Tratamiento de la manía en la edad avanzada**

Más adelante se abordará con detalle el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar geriátrico, pero creemos importante dedicar este apartado general a una advertencia realizada por Dunner. A tenor de los resultados favorables al litio en cuanto a efectividad y seguridad en el estudio GERI-BD (Young et al, 2017), ese autor ha subrayado que esos resultados satisfactorios se han hallado a corto plazo, pero que a su juicio la elección de un tratamiento para un episodio maniaco agudo debe tener en consideración la necesidad de un tratamiento de mantenimiento, el cual puede no ser tan seguro como los resultados a corto plazo han mostrado (Dunner, 2017).

### **Monitorización del tratamiento en el anciano con trastorno bipolar**

Los pacientes ancianos con trastorno bipolar requieren una monitorización regular tanto de su estado psiquiátrico como de la tolerabilidad de los medicamentos y de la adherencia terapéutica (Shulman & Herrmann, 1999).

La revisión sistemática de los tratamientos farmacológicos previos es de vital importancia en el trastorno bipolar geriátrico. Se debe conocer que medicamentos han sido empleados en otros episodios, dado que la información disponible en cuanto a dosis, duración del tratamiento, niveles plasmáticos, respuesta y tolerabilidad puede ayudar a decidir el tratamiento en el momento actual (Marino et al, 2018) y añadiríamos que ayuda a planificar el tratamiento futuro.

La evaluación previa al inicio del tratamiento en el trastorno bipolar geriátrico debe incluir al menos la determinación de la función renal, de la función tiroidea y un electrocardiograma (Marín et al, 2021). Los datos de tratamientos previos y de las pruebas complementarias previas a la elección del tratamiento permiten escoger el tratamiento más adecuado para la fase aguda del trastorno bipolar geriátrico, si bien se ha aconsejado que el tratamiento de la fase aguda sea un medicamento que pueda ser empleado de forma continuada durante la fase de mantenimiento (Dols & Beekman, 2018).

En el trastorno bipolar geriátrico se recomienda que la evaluación de los efectos secundarios y la evaluación de la salud física de los pacientes se realice con mayor frecuencia, de 2 a 4 veces al año (Ng et al, 2009). En esa línea, en la población anciana tratada con eutimizantes se recomienda la monitorización regular de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, siendo recomendable la realización periódica de una evaluación electrocardiográfica (Marín et al, 2021).

Con respecto a la monitorización de los niveles plasmáticos de los psicofármacos empleados en el trastorno bipolar geriátrico se ha advertido que dicha monitorización es

frecuente conforme se va introduciendo una medicación o ante cambios de dosis, pero es menos habitual monitorizar los niveles plasmáticos a medio y largo plazo cuando los pacientes están estables o en estado de recuperación (Al Jurdi et al, 2008).

En la **Tabla IV** se resumen efectos secundarios específicos asociados al empleo de fármacos antiepiléptico.

Tabla IV. Efectos adversos asociados al uso de antiepilépticos (Marín et al, 2021)

<b>Potenciales efectos adversos</b>	<b>Antiepilépticos implicados</b>	<b>Antiepilépticos no relacionados con el efecto</b>
Alteraciones cardiovasculares	Carbamazepina Gabapentina Pregabalina	Ácido valproico
Hiponatremia	Carbamazepina Oxcarbazepina	El resto
Alteraciones hematológicas	Ácido valproico Carbamazepina Oxcarbazepina	El resto
Metabolismo y peso	Topiramato (descenso de peso) Zonisamida (descenso de peso) Ácido valproico (incremento de peso + riesgo de sd. metabólico) Gabapentina (incremento de peso) Pregabalina (incremento de peso)	Carbamazepina Lamotrigina
Alteraciones cutáneas	Carbamazepina Lamotrigina	El resto
Cognición	Ácido valproico Topiramato Zonisamida	Lamotrigina Oxcarbazepina
Riesgo de caídas	Gabapentina Pregabalina	Lamotrigina
Fracturas óseas	Carbamazepina Gabapentina Topiramato	Ácido valproico Lamotrigina
Temblor	Ácido valproico	Gabapentina Topiramato Zonisamida

## **Recuperación del anciano con trastorno bipolar**

El tratamiento farmacológico es considerado efectivo para conseguir que el paciente anciano con trastorno bipolar alcance un estado de recuperación. El estudio multicéntrico de efectividad Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) fue diseñado para evaluar el estado de recuperación de los pacientes, entendida a recuperación como un periodo de 8 semanas consecutivas sin síntomas significativos. El estudio STEP-BD incluyó a 246 pacientes con trastorno bipolar de 60 o más años, de los cuales el 78,5% alcanzaron la recuperación, mientras que la recuperación solo se alcanzó en el 66,8% de los pacientes con trastorno bipolar más jóvenes (Al Jurdi et al, 2008). Otros trabajos publicados han reportado menos recuperación en el trastorno bipolar geriátrico (Sneed et al, 2008) que la reportada en el estudio STEP-BD, y de hecho un trabajo antiguo reportó que solo el 16% de los ancianos con trastorno bipolar alcanzaban la recuperación completa con el tratamiento habitual (Angst & Preisig, 1995b).

## **Tratamiento de la comorbilidad somática en el anciano con trastorno bipolar**

Dada la frecuente presencia de comorbilidad somática en los casos de trastorno bipolar geriátrico estos pacientes ancianos requieren un tratamiento ajustado a las comorbilidades somáticas y también a la alteración cognitiva que pueden presentar (Dols & Beekman, 2018). Se considera muy importante que los psiquiatras empleen tratamientos psicofarmacológicos que, al menos, no empeoren el estado médico comórbido (Lala & Sajatovic, 2012), sugiriendo esos autores que el tratamiento psiquiátrico de primera línea se realice con psicofármacos que no tengan capacidad potencial de alterar el estado endocrino de los pacientes (Lala y Sajatovic, 2012). Las comorbilidades somáticas limitan las opciones terapéuticas en el trastorno bipolar debido a las frecuentes y potenciales interacciones farmacológicas y al metabolismo alterado de los fármacos (Dols et al, 2014). Para un adecuado control de los aspectos somáticos en el trastorno bipolar geriátrico es necesaria la coordinación de los cuidados y el tratamiento con los médicos de Atención Primaria y también con otros médicos implicados en el tratamiento de las diversas comorbilidades somáticas de los pacientes ancianos (Lala & Sajatovic, 2012).

## **Adherencia al tratamiento en el trastorno bipolar geriátrico**

La adherencia terapéutica es uno de los principales caballos de batalla de los médicos ante cualquier enfermedad, no solo psiquiátrica, a cualquier edad. Se ha sugerido que la adherencia al tratamiento en el trastorno bipolar es mayor entre la población anciana que entre los individuos más jóvenes (Sajatovic et al, 2007b), lo cual podría explicar, al menos en parte, la mayor recuperación observada en bipolares más mayores (Al Jurdi et al, 2008), aunque se requiere la realización de trabajos que analicen con más detenimiento la efectividad diferencial de los tratamientos en los distintos grupos etarios de pacientes con trastorno bipolar una vez controlado el efecto de la baja adherencia terapéutica.

## **Tendencias en el tratamiento del trastorno bipolar geriátrico**

A pesar de la ausencia de una evidencia científica sólida que lo sustente, y de forma similar a lo que ocurre en el abordaje de otros trastornos psiquiátricos, cada época tiene sus tendencias con respecto al tratamiento, y el abordaje del trastorno bipolar geriátrico no es una

excepción. En un trabajo canadiense quedó comprobado en el periodo de 1993 a 2001 un cambio claro de tendencia con un incremento de las prescripciones de ácido valproico y un decremento de las prescripciones de litio (Shulman et al, 2003), probablemente en relación con un mejor perfil de efectos secundarios, su mayor rapidez de inicio de acción terapéutica y la facilidad de manejo clínico (Marín et al, 2021). Los antipsicóticos atípicos también están siendo progresivamente más empleados en el trastorno bipolar geriátrico (Al Jurdi et al, 2008). En el estudio naturalístico europeo EMBLEM después de un episodio mixto o maniaco se constataba un incremento en la prescripción de antipsicóticos atípicos y un descenso del empleo de antipsicóticos clásicos, encontrando a su vez un mayor uso de antidepresivos en los pacientes ancianos que presentaban ciclaciones rápidas (Oostervink et al, 2009). Si bien no hay datos muy recientes, es más que probable que los antipsicóticos atípicos estén desplazando al ácido valproico en el manejo agudo de la manía aguda geriátrica, debido en parte a su rápido inicio de acción y su aparente más fácil manejo.

### **Necesidad de investigación en la terapéutica del trastorno bipolar geriátrico**

La investigación farmacológica en el trastorno bipolar geriátrico es limitada porque muchas veces se excluye a los ancianos de los ensayos randomizados. Por esa razón la mayor cantidad de evidencia se da en población adulta con trastorno bipolar, pero esas prácticas no deben ser extrapoladas de forma acrítica a la población anciana, requiriéndose más investigación con respecto al trastorno bipolar geriátrico (Dols & Beekman, 2018). Esta situación ha sido remarcada por un grupo de trabajo de la International Society of Bipolar Disorders, el cual concluye que dada la sustancial heterogeneidad del trastorno bipolar a lo largo de la vida y la escasa información existente en población anciana, es necesario aplicar esfuerzos adicionales para estudiar específicamente los tratamientos en el trastorno bipolar geriátrico y que ese conocimiento se refleje en las guías de práctica clínica (Dols et al, 2016b).

## **Litio en el anciano con trastorno bipolar**

El empleo de litio en el trastorno bipolar es un tratamiento clásico. También en el trastorno bipolar geriátrico, aunque en la práctica su uso sea cada vez menos frecuente. De hecho, los adultos mayores constituyeron 1/3 de la muestra original de John Cade en su primer trabajo sobre el empleo de litio en manía (Cade, 1949). Posteriormente a los trabajos de Cade, se ha reportado que en esos primeros años tras el descubrimiento de la efectividad del litio 2/3 de los ancianos con trastorno bipolar recibían ese fármaco (Umapathy et al, 2000). El empleo de litio en el trastorno bipolar geriátrico se ha sustentado en que su uso disminuye la frecuencia, duración y gravedad tanto de los episodios maníacos como de los episodios depresivos, así como la duración de las hospitalizaciones, disminuyendo la frecuencia de las conductas e intentos suicidas (López-Álvarez et al, 2009). De hecho, reconocidos expertos en el trastorno bipolar geriátrico han referido que la medicación alternativa al empleo de litio en este condición clínica no tiene datos suficientes acerca de su eficacia y de sus efectos secundarios (Dols & Beekman, 2018). Por ello, al igual que en los adultos jóvenes, litio sigue siendo a día de hoy el tratamiento teórico de elección en el paciente anciano con trastorno bipolar, tanto para el control de la manía aguda como en la fase de mantenimiento (Marín et al, 2021).

### **Farmacología del litio en el anciano**

Litio es un ion hidrófilo. En comparación con la población adulta, en población geriátrica se produce una disminución del contenido del agua corporal, y como consecuencia se reduce el volumen de distribución del litio. Además, en los ancianos la función renal tiende a alterarse, produciéndose una reducción de hasta el 35% del filtrado glomerular renal, lo que origina una disminución del aclaramiento renal de litio y, como consecuencia, un mayor riesgo de incremento de los niveles plasmáticos del mismo (Ahronheim & Judith, 1992).

### **Seguridad del empleo de litio en el trastorno bipolar geriátrico**

Con respecto a la seguridad del tratamiento con litio en población anciana hay que hacer dos consideraciones. Por una parte no se dispone de evidencia científica acerca de cuáles son los rangos tóxicos de litio en la población geriátrica en general, y mucho menos en subgrupos de ancianos en función de los intervalos de edad o de la fragilidad física. Por otra parte, los niveles plasmáticos de litio no tienen una correspondencia exacta con los niveles intracelulares de litio. Ante la presencia de síntomas sugerentes de intoxicación por litio se debe interrumpir transitoriamente el litio. Aunque se constaten unos niveles plasmáticos excesivos y una normalización de los mismos tras la interrupción del tratamiento, dado que los niveles intracelulares de litio disminuyen más lentamente que los niveles plasmáticos, la reanudación temprana de litio puede generar una nueva intoxicación por litio, aun con niveles plasmáticos reducidos o en rango. Por esos motivos en el trastorno bipolar geriátrico en tratamiento con litio es más conveniente fiarse de la monitorización de los posibles efectos secundarios del fármaco que de unos niveles plasmáticos de litio a priori en rango terapéutico y no tóxico.

El empleo de litio en ancianos con trastorno bipolar se asocia de forma más frecuente que en la edad adulta con la aparición de efectos adversos (McDonald, 2000). Se ha alertado de que, a pesar de la efectividad y tolerabilidad a corto plazo, un tratamiento de mantenimiento con litio en la población anciana presenta un mayor riesgo tanto renal como cardíaco, siendo el incremento de los efectos secundarios mayor que el encontrado en otras alternativas

farmacológicas. Así, el riesgo de toxicidad por litio se incrementa del 1% en la población adulta hasta el 13% del hallado en población geriátrica (Dunner, 2017). Otros autores inciden en la peor tolerabilidad del litio en población anciana, con aparición de alteraciones gastrointestinales y temblor (Stoudemire et al, 1998). Condiciones médicas comórbidas como la insuficiencia renal, el fallo cardíaco congestivo o la demencia se han asociado a un incremento de los efectos secundarios debidos al litio (Himmelhoch et al, 1980).

Las personas ancianas tendrían un mayor riesgo de toxicidad por litio debido a la reducción del aclaramiento renal, la mayor vulnerabilidad por las comorbilidades médicas, especialmente por las anomalías cardiovasculares, y por las interacciones medicamentosas del litio con varios grupos farmacológicos como los IECAs, los antagonistas del calcio, los diuréticos tiazídicos, los diuréticos de asa y los AINEs (Eastham et al, 1998). En un trabajo ya antiguo se incluyó a 31 pacientes con trastorno bipolar mayores de 60 años. De ellos, 4 experimentaron toxicidad por litio, una cifra significativamente más alta que la hallada en pacientes con trastorno bipolar menores de 60 años (Roose et al, 1979).

A nivel renal en la población anciana es más prevalente la presencia de fallo renal cuando hay un tratamiento continuado con litio, daño que se ha atribuido a la presencia de niveles plasmáticos supraterapéuticos, intoxicaciones accidentales por litio, empleo de medicamentos que alteran su eliminación, comorbilidad somática, fundamentalmente diabetes mellitus e hipertensión arterial, así como al declinar renal asociado con la edad (Clos et al, 2015; Rej et al, 2012). Se han reportado porcentajes de cerca del 5% de personas consumidoras de litio con fallo renal crónico (Dols & Beekman, 2018). Si bien ese porcentaje es digno de consideración y estudio en la práctica clínica, las tasas de fallo renal relacionado con litio parecen ser menores de las que previamente se reportaban (Dols & Beekman, 2018).

En ancianos tratados con litio es más frecuente que aparezcan síntomas cognitivos tales como alteraciones de la atención y de la memoria, desorientación e incluso cuadros confusionales. También son más frecuentes los síntomas extrapiramidales y las mioclonias incluso en los rangos considerados como terapéuticos. Por ello, en ancianos con trastorno bipolar que reciben litio, y a pesar de niveles plasmáticos en rango, la aparición de quejas de memoria y alteraciones cognitivas puede requerir un intento terapéutico reduciendo la dosis y los niveles plasmáticos de litio ante la sospecha de que esa clínica pueda ser debida a los efectos del litio (Dols et al, 2016b).

Si bien no es una práctica extendida, y al menos en régimen ambulatorio en nuestro país parece poco factible, se ha aconsejado la práctica de un electroencefalograma (EEG) en dos momentos del tratamiento: al inicio del tratamiento con litio, dado que un patrón electroencefalográfico con excesiva actividad aguda y lenta haría recomendable la cautela en el manejo de litio; y a lo largo del tratamiento, dado que la aparición de un patrón de ondas lentas y actividad paroxística sugeriría la presencia de una intoxicación por litio (Kölling & Knoppert-Van der Klein, 1997; Ghadirian & Lehman, 1980).

Dada la alta comorbilidad existente en los ancianos entre el trastorno bipolar y las patologías orgánicas es conveniente conocer las posibles interacciones del tratamiento con litio. La hipertensión arterial es muy frecuente en pacientes ancianos con trastorno bipolar. Los diuréticos tiazídicos y los ahorradores de potasio pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio. Los diuréticos tiazídicos disminuyen en un 25% el aclaramiento renal de litio (Shulman & Herrmann, 1999). También los IECAs y los AINEs pueden incrementar sus niveles plasmáticos, mientras que los diuréticos de asa no tienen por qué alterar los niveles plasmáticos de litio. El



empleo en arritmias de digoxina o betabloqueantes junto con litio puede provocar un enlentecimiento de la frecuencia cardiaca. El empleo de otros fármacos como aminofilina, teofilina o corticoides puede reducir los niveles plasmáticos de litio (Berrios & Bakshi, 1991).

### **Monitorización analítica de los efectos de litio en el trastorno bipolar geriátrico**

Si bien en el adulto existe una correlación conocida y fiable entre los valores de creatinina sérica y de urea, lo cual nos permite monitorizar de forma indirecta con estos parámetros la función renal, dicha correlación se altera en la población anciana y unos valores en rango aparentemente normal de creatinina pueden ocultar una insuficiencia renal en una persona mayor, lo que obliga a una monitorización más directa y fiable de la función renal en la edad avanzada. Para eso se determina el aclaramiento de creatinina sérica de 24 horas (Marín et al, 2021).

Como hemos dicho ya previamente, los niveles plasmáticos considerados como terapéuticos y no tóxicos en población adulta con trastorno bipolar sí pueden ser tóxicos en los ancianos con trastorno bipolar, mientras que es muy probable que en el trastorno bipolar geriátrico niveles plasmáticos considerados en población adulta como infraterapéuticos sean realmente terapéuticos y profilácticos en la población anciana.

### **Efectos clínicos del empleo de litio en el trastorno bipolar geriátrico**

Si bien como prejuicio es habitual considerar que la efectividad de un psicofármaco puede disminuir en la población anciana, en el caso del litio se encuentra una mayor respuesta profiláctica en las formas tardías de trastorno bipolar en comparación con las formas precoces (Schurhoff et al, 2000).

En el estudio STEP-BD litio fue prescrito en el 37,8% de los pacientes jóvenes, pero solo en el 29,5% de los pacientes con trastorno bipolar de 60 o más años. Sin embargo, en dicho estudio el 42,1% de los ancianos que alcanzaron la recuperación estaban siendo tratados con litio en monoterapia, en comparación con el 21,3% de recuperación en los pacientes jóvenes con trastorno bipolar que recibieron litio en monoterapia (Al Jurdi et al, 2008). Dicha tasa de recuperación del 40% de los ancianos con trastorno bipolar en monoterapia con litio sugiere la efectividad del tratamiento con litio en la edad geriátrica en tanto en cuanto el fármaco sea bien tolerado por los pacientes (Al Jurdi et al, 2008).

Se considera que litio debería ser la opción preferente de tratamiento en ancianos con trastorno bipolar con episodios de manía clásica y con una alteración neurológica mínima (Sajatovic, 2002b). Además, litio tendría como beneficio adicional la reducción del riesgo de suicidio (Kessing et al, 2005).

### **Acción neuroprotectora del litio en el trastorno bipolar**

Sin ningún tipo de evidencia científica se había considerado previamente que el tratamiento continuado con litio podría conllevar la aparición a largo plazo de deterioro cognitivo y demencia. Estudios más recientes han planteado que no solo litio no tendría un efecto deletéreo sobre la función cognitiva, sino que podría tener una acción neuroprotectora. Un trabajo brasileño mostró que solo el 5% de los ancianos con trastorno bipolar que tomaban de

forma continuada litio desarrollaban enfermedad de Alzheimer, con respecto al 33% de ancianos con trastorno bipolar que no tomaban litio y desarrollaban enfermedad de Alzheimer, planteando que la acción beneficiosa de litio se produciría al evitar la sobreproducción de proteína tau y  $\beta$ -amiloide, procesos que forman parte de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (Nunes et al, 2007).

Este hallazgo fue complementado con datos de un estudio de seguimiento a 10 años realizado en población danesa. En dicho trabajo se ha encontrado que los pacientes a los que se les prescribía litio en primera instancia tenían un mayor riesgo de demencia (RR 1,47), si bien ese riesgo de demencia se reducía al mismo nivel de riesgo que el hallado en población general si el tratamiento con litio era prolongado en el tiempo, lo que sugiere tanto un mayor riesgo de demencia en los trastornos mentales sugerentes de tratamiento con litio como un efecto profiláctico de la demencia del empleo continuado de litio (Kessing et al, 2008). Otro trabajo ha encontrado una acción profiláctica del litio sobre la función ejecutiva (Rybakowski et al, 2009).

Con los datos que han ido apareciendo una revisión ha concluido que existen datos a favor de la acción profiláctica de litio sobre la demencia en la población anciana con trastorno bipolar (Vasudev & Thomas, 2010).

Un grupo de trabajo que estudia los cambios cognitivos en el trastorno bipolar no encontró en pacientes mayores que litio se asociara con declinar cognitivo en un periodo de 2 años (Schouws et al, 2012b). Ese mismo grupo de trabajo también ha abierto una puerta a cuestionar sus propios hallazgos, dado que han sugerido que podría haber un sesgo de selección, de tal manera que sería posible que aquellos pacientes ancianos que toleren bien litio estuvieran a nivel basal más sanos que aquellos que no toleran bien el litio, siendo en este caso el tratamiento continuado con litio un marcador de salud global, más que un agente neuroprotector (Schouws et al, 2012b).

### **Dosis de litio en el anciano con trastorno bipolar**

Pocos trabajos han planteado cuales son las dosis terapéuticas de litio en población anciana. Debemos añadir que dada la heterogeneidad de la población anciana, quizás sería necesario que las sugerencias de dosis se establecieran por grupos etarios y/o por la presencia de comorbilidades somáticas en las personas mayores con trastorno bipolar. Así, por ejemplo, se conoce que los ancianos con algún grado de insuficiencia renal, condición médica no inhabitual en la edad avanzada, pueden presentar niveles plasmáticos de litio elevados con unas dosis relativamente bajas de litio (Lepkifker et al, 2004). También se debe considerar que dado que la heterogeneidad es mayor que en cualquier otro periodo de la vida, las recomendaciones con respecto a las dosis a emplear de litio no pueden ser más aproximaciones o sugerencias, más que una norma invariable.

La necesidad de un descenso de la dosis de litio conforme progresa la persona en edad ya había sido referida en trabajos muy antiguos (Hewick et al, 1977; Kijne et al, 1981). En el estudio STEP-BD la dosis media de litio fue inferior en el grupo de ancianos con trastorno bipolar en relación a la dosis de los pacientes más jóvenes (689mg/día vs 1006mg/día) (Al Jurdi et al, 2008). En dicho estudio STEP-BD se produjo una reducción significativa en la dosis de litio a partir de los 50 años (Al Jurdi et al, 2008).

Una recomendación en población anciana con trastorno bipolar podría ser una dosis inicial a la hora de dormir de 300mg de litio (150mg en el caso de pacientes frágiles y

caquéticos), monitorizando los niveles 12 horas después de la última dosis, ajustando la dosis cada 5 días, siendo la dosis habitual en ancianos de entre 300 y 600mg/día de litio (Shulman & Herrmann, 1999). Un trabajo de Sajatovic ha planteado que la consecución de los niveles terapéuticos de litio pueden requerir la mitad o una cuarta parte de la dosis que requiere un bipolar más joven (Sajatovic et al, 2005c). Otros autores han propuesto en el trastorno bipolar geriátrico un rango de dosis para litio de 600mg a 1200mg/día (Gebretsadik et al, 2006).

Otra sugerencia es el empleo de una dosis inicial baja, de 100 mg/día, incrementando la dosis entre 100-200 mg/día a intervalos de 4-6 días, determinando los niveles plasmáticos a las dos semanas de cada modificación de dosis, con controles posteriores cada 2-3 meses. En esa revisión se recomienda dar 3 o 4 tomas al día para evitar picos en sangre, los cuales se asocian a mayor frecuencia de aparición de efectos indeseables. Las dosis recomendadas estarían entre 200-600 mg/día en pacientes entre 65 y 75 años, y de entre 100-400 mg para pacientes mayores de 80 años (Marín et al, 2021).

### **Niveles plasmáticos de litio en el anciano con trastorno bipolar**

Los ancianos con trastorno bipolar podrían responder a niveles plasmáticos de litio inferiores a los requeridos en la población más joven (Schaffer & Garvey, 1984). La recomendación en cuanto a niveles plasmáticos de litio es que el intervalo sea inferior al intervalo establecido en la población adulta (Shulman & Herrmann, 1999). Varios trabajos han hecho sugerencias parecidas en cuanto a los niveles terapéuticos de litio en población anciana. Así, un trabajo recomendó unos niveles plasmáticos de entre 0,5 y 0,8mmol/L (Shulman & Herrmann, 1999). Otro sugirió que niveles plasmáticos de litio entre 0,4 y 0,6mmol/L pueden ser efectivos, aunque en ocasiones se requiera alcanzar niveles plasmáticos de 0,8mmol/L o más altos para conseguir un adecuado efecto terapéutico (Dols & Beekman, 2018). Otro estudio ha considerado que en población geriátrica el nivel plasmático mínimo eficaz es de 0,4 mmol/L, con un rango óptimo entre 0,4 y 0,8 mmol/L, pudiendo aparecer signos de toxicidad a niveles de 1,5 mmol/L o incluso menores (Sproule et al., 2000). Mientras, un trabajo ha disminuido el potencial umbral de riesgo para el litio, planteando que niveles plasmáticos mayores de 0,6 mmol/L se asocian con un incremento de los efectos adversos (Shine et al, 2015).

En línea con todos esos estudios un equipo de trabajo de la International Society of Bipolar Disorders ha encontrado como denominador común de las distintas guías clínicas del trastorno bipolar la recomendación de que los niveles plasmáticos de litio sean más bajos en la población anciana (Dols et al, 2016b).

Un aspecto que queda por aclarar es si los niveles plasmáticos terapéuticos y el umbral de toxicidad son similares en el trastorno bipolar geriátrico de inicio temprano y en el trastorno bipolar de inicio tardío. No hay que olvidar que en el caso de las psicosis primarias se sugiere una dosificación diferencial de los fármacos antipsicóticos en función de la edad de aparición, requiriendo los cuadros de inicio temprano dosis mayores para obtener respuesta terapéutica, siendo peor toleradas en general las dosis elevadas de antipsicóticos en las psicosis de inicio tardío.

## **Ácido valproico en el anciano con trastorno bipolar**

El ácido valproico ha ido sustituyendo al litio como el medicamento más prescrito en el trastorno bipolar geriátrico. Eso se ha comprobado en el estudio STEP-BD, en el cual ácido valproico fue el fármaco más prescrito (Al Jurdi et al, 2008). Los autores de dicho estudio consideran que ácido valproico es de primera elección en población anciana, antes que el litio, dada su mejor tolerabilidad (Al Jurdi et al, 2008).

### **Farmacología del ácido valproico en el anciano**

Un aspecto poco conocido y por ello poco considerado es la elevada unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico, que alcanza el 90%. En la población anciana las concentraciones de albúmina sérica se reducen y se incrementa la fracción libre del fármaco, incrementándose el riesgo de intoxicación incluso con niveles plasmáticos de ácido valproico considerados a priori como terapéuticos (Marín et al, 2021). La polifarmacia también puede incrementar los niveles plasmáticos de ácido valproico y el riesgo de intoxicación. La mayor circulación de ácido valproico libre puede ser infradetecteda si solo se miden los niveles totales de valproato sérico (Hermida & Tutor, 2005). En suma, las determinaciones estándar, más en condiciones de hipoalbuminemia, pueden subestimar la cantidad activa de ácido valproico, por lo que también en el caso de este medicamento una sospecha clínica de intoxicación debe ser explorada más en profundidad a pesar de la existencia de unos niveles plasmáticos en rango.

### **Seguridad del empleo de ácido valproico en el trastorno bipolar geriátrico**

El laboratorio que comercializa ácido valproico ha reseñado en la información del medicamento que de forma ocasional su uso puede producir encefalopatía, especialmente en pacientes con trastornos del ciclo de la urea (Abbot Laboratories, 2001).

Ácido valproico es el fármaco antiepiléptico que con más frecuencia se ha asociado con la inducción de temblor. Se ha reportado la inducción de temblor postural en una horquilla de entre el 6% y el 45% de los casos, así como su asociación con un parkinsonismo farmacológico de inicio insidioso y lentamente reversible a medio plazo tras discontinuar el tratamiento (Fenn et al, 2006). Sin embargo, no se considera que el riesgo de temblor se incremente en la población anciana frente a su empleo en población adulta (Marín et al, 2021).

La ataxia es un efecto secundario asociado a la toma de ácido valproico, pero no parece incrementarse en población anciana (Marín et al, 2021).

En población anciana se debe considerar la existencia de un mayor riesgo de precipitación de un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH) al usar ácido valproico, debiendo prestar especial atención en los casos de tratamiento combinado con litio por el mayor riesgo de complicaciones al interferir en el equilibrio hidroelectrolítico (Marín et al, 2021).

Con respecto a la seguridad cardiovascular, ácido valproico tiene un perfil relativamente seguro, lo que en población anciana supone un aspecto importante a tener en cuenta (Marín et al, 2021).

Ácido valproico también ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de trombocitopenia reversible, siendo este efecto secundario más prevalente en personas mayores de 60 años (Fenn et al, 2006).

También ácido valproico se ha asociado con el incremento ponderal, el mayor riesgo de síndrome metabólico con mayor resistencia a insulina y la hiperlipidemia (Fenn et al, 2006).

Ácido valproico se asocia con hepatotoxicidad y es un fármaco que está contraindicado en pacientes que presentan insuficiencia hepática. Sin embargo, no hay más riesgo de hipertransaminasemia en ancianos que en adultos con el ácido valproico (Marín et al, 2021).

Ácido valproico también se ha asociado con la inducción de pancreatitis aguda, aunque es una complicación poco frecuente.

En los últimos años está cobrando particular importancia la relación existente entre al menos algunos psicofármacos y la aparición de caídas y fracturas en la población geriátrica. Entre los fármacos eutimizantes ácido valproico no se ha asociado a un mayor riesgo de fracturas.

Para terminar este apartado se quieren reseñar algunas interacciones farmacológicas del ácido valproico que revisten importancia en la población anciana. Hay medicamentos como el ácido acetilsalicílico, la warfarina, la digoxina y la fenitoina que pueden producir un desplazamiento de la unión de ácido valproico a las proteínas plasmáticas, por lo que debe conocerse si estos medicamentos están siendo empleados a la par que el ácido valproico en los pacientes con trastorno bipolar. En caso de toma conjunta deben evaluarse los niveles de valproato libre (Sajatovic & Chen, 2011). Otra combinación frecuente y potencialmente peligrosa es la que se da entre el ácido valproico y la quetiapina. Esta combinación es muy usual en población geriátrica y es considerada habitualmente como segura, si bien puede provocar alteración cognitiva y motora, así como discrasias sanguíneas (de Dios et al, 2011). La experiencia anecdótica y no publicada previamente del autor principal de esta monografía concuerda con la no benignidad cognitiva y motora de la combinación de ácido valproico y quetiapina en algunos pacientes, pocos, con trastorno bipolar geriátrico.

### **Monitorización analítica de los efectos de ácido valproico en el trastorno bipolar geriátrico**

En población anciana es aconsejable realizar previamente al inicio del tratamiento con ácido valproico un hemograma y una analítica general que incluya determinaciones de la función renal, la función hepática y la función tiroidea, así como de las proteínas plasmáticas. Aunque no parece necesaria la realización de controles tan rigurosos como los que se recomiendan para el tratamiento con litio, los controles periódicos no deben omitirse. En ancianos en tratamiento con ácido valproico se debe realizar un estudio hematológico durante el tratamiento de mantenimiento en los estudios preoperatorios y ante la presencia de hematomas y hemorragias espontáneas (López-Álvarez et al, 2009).

### **Efectos clínicos del empleo de ácido valproico en el trastorno bipolar geriátrico**

El ácido valproico es considerado un tratamiento efectivo, al igual que litio, en los pacientes mayores de 55 años con episodios maníacos o mixtos cuando se alcanzan los niveles plasmáticos terapéuticos, con tasas de respuesta similares a las encontradas en personas más jóvenes con trastorno bipolar (Chen et al, 1999).

En cambio, ácido valproico es considerado un tratamiento superior a litio en pacientes con episodios mixtos, ciclaciones rápidas o con alteraciones electroencefalográficas o neurológicas (Shulman y Hermann, 1999). Ácido valproico también sería la primera elección en

pacientes ancianos con trastorno bipolar y demencia, insuficiencia renal, ictus, traumatismos craneoencefálicos y cardiopatías (Codesal et al, 2010), así como probablemente en pacientes con trastornos por uso de alcohol (Marín et al, 2021).

### **Dosis de ácido valproico en el anciano con trastorno bipolar**

Al igual que en el caso del tratamiento con litio las recomendaciones acerca de las dosis terapéuticas de ácido valproico en población geriátrica no pueden ser más que aproximaciones y, en la práctica clínica, debe realizarse un tratamiento individualizado debido a la gran heterogeneidad que muestra la población anciana.

En el estudio STEP-BD la dosis media de ácido valproico fue inferior en los ancianos con trastorno bipolar que en los pacientes más jóvenes con trastorno bipolar (956mg/día vs 1218mg/día) (Al Jurdi et al, 2008). Algunos autores han sugerido una dosis inicial nocturna de 250mg, con un incremento cada 3-5 días de 250mg y con una dosis objetivo de 500 a 2000mg/día (Shulman & Herrmann, 1999). Otros autores han propuesto un rango de dosis de 500mg a 1500mg/día de valproico para el trastorno bipolar geriátrico (Gebretsadik et al, 2006). Recientemente, y amparándose en el menor metabolismo hepático, se ha sugerido una dosis inicial de 250mg/día o menos, alcanzando una dosis objetivo de  $1.000 \pm 200$  mg/día (Marín et al, 2021).

### **Niveles plasmáticos de ácido valproico en el anciano con trastorno bipolar**

No existen muchos trabajos que hagan recomendaciones al respecto de los niveles plasmáticos terapéuticos de ácido valproico en el trastorno bipolar geriátrico. Algunos autores han recomendado niveles plasmáticos de entre 65 y 90  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (Chen et al, 1999), mientras que otros han planteado la efectividad en un rango de 200 a 700  $\text{mmol}/\text{L}$  (Shulman & Herrmann, 1999).

Se debe insistir en la necesidad de individualizar cada caso y contemplar con detenimiento los efectos adversos de cara a la búsqueda de unos niveles plasmáticos de mantenimiento adecuados para cada paciente anciano en particular. La experiencia personal del principal autor de esta monografía es que hay pacientes que requieren niveles plasmáticos progresivamente inferiores de ácido valproico para corregir la progresión de los efectos secundarios, sin que exista un riesgo llamativo, pero en realidad no estudiado, de nuevas descompensaciones afectivas. Así, un paciente con trastorno bipolar tipo I de inicio temprano, cuando tenía 76 años presentó unos niveles plasmáticos de ácido valproico de 36  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Con esos niveles plasmáticos estaba eutímico, hablaba con normalidad, no presentaba problemas motores y tenía un desempeño normal en el centro de día al cual acudía. Al titular dosis, y con unos niveles plasmáticos de 46  $\mu\text{g}/\text{mL}$  el paciente presentaba un habla mucho menos espontánea, tenía una marcada rigidez auto y heteropercibida y mostraba una mayor apatía y menor desempeño en el centro de día, lo que motivó la vuelta a la dosis previa. 2 años y medio después se mantenía estable con unos niveles plasmáticos de 31  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y, sin ningún ajuste de dosis a posteriori, se mantiene en fase de eutimia habiendo pasado otros 18 meses de seguimiento.

## **Carbamazepina en el anciano con trastorno bipolar**

Carbamazepina es el fármaco antiepiléptico con mayor evidencia de eficacia en el manejo de los síntomas psicológicos y comportamentales de las demencias, encontrándose en la población anciana mejores resultados clínicos en las demencias que en el trastorno bipolar (Cates & Powers, 1998). Hemos querido reseñar este aspecto por varias razones: existe un porcentaje no desdeñable de pacientes ancianos con trastorno bipolar que terminan desarrollando una demencia; esos pacientes pueden presentar alteraciones conductuales en el contexto de su demencia; no existen trabajos que evalúen la efectividad de ningún tratamiento en la comorbilidad entre trastorno bipolar geriátrico y demencia; y ante un paciente con demencia es más que probable que determinados tratamientos no los consideremos por precaución ante sus potenciales efectos adversos, tendiendo a la prescripción de fármacos de empleo aparentemente más amistoso como los antipsicóticos, los cuales sí incrementan el riesgo de ictus y de mortalidad en demencia.

En el caso específico del trastorno bipolar geriátrico existe poca evidencia que avale el empleo de carbamazepina. Su manejo no es fácil, presenta efectos secundarios que pueden ser potencialmente importantes y además su empleo está en retroceso ante la instauración de las nuevas tendencias terapéuticas en el anciano con trastorno bipolar. A pesar de eso, sí es posible encontrar tratamientos de larga data con carbamazepina en pacientes ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano.

### **Seguridad del empleo de carbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico**

El empleo de carbamazepina en población geriátrica está limitado debido a que los ancianos son más propensos a presentar efectos secundarios muy comunes en la carbamazepina, como la somnolencia y la ataxia (Oshima & Higuchi, 1999). Además, es conocido el mayor riesgo diferencial entre el uso de carbamazepina y el empleo de otros fármacos antiepilépticos en población anciana.

Se considera que el mecanismo de acción de carbamazepina mediante el bloqueo de los canales de sodio en las células cardíacas puede incrementar el riesgo de presentar bradicardias y taquicardias sinusales así como de bloqueos auriculoventriculares (Marín et al, 2021). Esto penaliza a la carbamazepina ante la teórica seguridad cardíaca del empleo de ácido valproico.

Carbamazepina puede inducir con mayor frecuencia que otros eutimizantes, a excepción hecha de oxcarbazepina, tanto una hiponatremia como un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH), siendo este efecto más frecuente entre la población anciana (Marín et al, 2021).

Carbamazepina no suele generar incrementos ponderales (Fenn et al, 2006).

Carbamazepina puede incrementar el riesgo tanto de hepatitis por colestasis como de hepatitis de origen farmacológico (Fenn et al, 2006).

El riesgo de alteraciones cutáneas como el rash casi se triplica en población anciana con respecto a la población adulta que recibe carbamazepina (Marín et al, 2021).

Un aspecto que preocupa especialmente del posible empleo de carbamazepina en la población anciana es el riesgo potencial de alteraciones hematológicas. Estas alteraciones no necesariamente son más frecuentes en la vejez que en la edad adulta, pero no deja de resultar inquietante en población anciana la posibilidad de desarrollar neutropenia, agranulocitosis y

anemia aplásica, efectos secundarios que pueden aparecer sobre todo en los primeros meses del tratamiento (Marín et al, 2021).

Además, carbamazepina es un fármaco relacionado con el incremento del riesgo de fracturas al incrementar el metabolismo de la vitamina D (Fenn et al, 2006).

Otro aspecto a considerar con respecto a la seguridad del empleo de carbamazepina en la población anciana es la elevada frecuencia de polifarmacia en este grupo etario. Carbamazepina tiene un metabolismo muy involucrado en el sistema microsomal y por ello el control de sus interacciones farmacológicas puede ser muy complicado en condiciones de polifarmacia. Puede incrementar el metabolismo de otros medicamentos necesarios para el paciente, tanto psicofármacos como medicamentos para el abordaje de otras comorbilidades somáticas, y también otros medicamentos pueden alterar el metabolismo hepático de la carbamazepina.

### **Monitorización analítica de los efectos de carbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico**

Antes de prescribir carbamazepina a un anciano con trastorno bipolar se recomienda evaluar las funciones renal, cardíaca, hematológica y hepática. Dado su mayor riesgo potencial de efectos adversos, se debería evaluar de forma periódica la salud física del paciente mediante la valoración de hemogramas y bioquímicas sanguíneas.

### **Efectos clínicos del empleo de carbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico**

A pesar de no ser un fármaco considerado en la actualidad como de primera línea en el paciente anciano con trastorno bipolar, carbamazepina podría ser una opción a considerar en el trastorno bipolar geriátrico secundario a una enfermedad neurológica (Evans et al, 1995).

### **Dosis de carbamazepina en el anciano con trastorno bipolar**

Es altamente recomendable que la dosis de carbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico se individualice prestando especial atención a los tratamientos de otros procesos somáticos comórbidos. Se ha sugerido una dosis inicial de 100 mg/día en una toma única o en dos tomas, con incrementos de 100-200 mg/día cada 3-5 días hasta alcanzar una dosis máxima de 400-800 mg/día (Marín et al, 2021).

### **Niveles plasmáticos de carbamazepina en el anciano con trastorno bipolar**

Con respecto a los niveles terapéuticos de carbamazepina en el anciano con trastorno bipolar todavía hay menos datos en la literatura científica que para el litio o el ácido valproico. Un trabajo ha sugerido en población anciana unos niveles plasmáticos de entre 4 y 6 µg/mL (McDonald, 2000). Otro autor alertó de que niveles plasmáticos de carbamazepina mayores de 38mmol/L en población anciana están asociados con un incremento de los efectos secundarios (Young, 1996). Una recomendación en la población geriátrica ante el uso de carbamazepina es preguntar en cada consulta si hay variaciones en los tratamientos somáticos para adelantarse a las posibles interacciones farmacológicas y, en el caso de detectarse posibles interacciones, realizar una monitorización estrecha de los niveles plasmáticos de carbamazepina.



## **Oxcarbamazepina en el anciano con trastorno bipolar**

Oxcarbamazepina es un fármaco derivado de la carbamazepina y también se emplea en la práctica clínica en el trastorno bipolar, aunque no existe una evidencia científica de su empleo en la población anciana.

### **Seguridad del empleo de oxcarbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico**

Oxcarbamazepina es uno de los fármacos antiepilépticos que muestran un mejor perfil cognitivo (Sommer et al, 2007).

En población anciana se han descrito casos de anemia hemolítica con trombocitopenia relacionados con el tratamiento con oxcarbamazepina.

En el curso de un trastorno bipolar es frecuente la presencia de fases depresivas, pero también se debe recordar que ante un tratamiento sobre todo con oxcarbamazepina, y menos con carbamazepina, se puede producir de forma insidiosa una hiponatremia. El riesgo de hiponatremia con oxcarbamazepina se duplica a partir de los 65 años (Marín et al, 2021). La primera manifestación clínica de una hiponatremia puede ser un estado similar a una fase depresiva, pudiendo haber errores diagnósticos. Por ello, parece adecuado que en pacientes ancianos en tratamiento con oxcarbamazepina (y también con carbamazepina), tengan o no un trastorno bipolar, no se atribuya de forma prematura la aparición de sintomatología aparentemente depresiva a una nueva fase depresiva (lo que conllevaría posiblemente un incremento tanto de las dosis de oxcarbamazepina como del problema, si hubiera una hiponatremia) y se realice una determinación bioquímica con premura que descarte la presencia de hiponatremia. Además, se recomienda prestar especial atención a la posibilidad de hiponatremia en el caso de ancianos con comorbilidad con insuficiencia renal, ante antecedentes de hiponatremia y en los casos de tratamiento concomitante con fármacos diuréticos, AINEs, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y análogos de la ADH.

### **Monitorización analítica de los efectos de oxcarbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico**

Es aconsejable realizar una determinación bioquímica previo al inicio del tratamiento con oxcarbamazepina, a las dos semanas y posteriormente mensual los tres primeros meses (Sommer et al, 2007). También debe realizarse una determinación analítica ante la sospecha clínica de hiponatremia.

### **Efectos clínicos del empleo de oxcarbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico**

Aunque no hay datos que avalen el uso de oxcarbamazepina en el trastorno bipolar geriátrico, en la práctica clínica oxcarbamazepina puede haber sido prescrita tanto como eutimizante como para el abordaje de comorbilidades psiquiátricas que son frecuentes en los ancianos con trastorno bipolar, como la dependencia enólica o la dependencia de benzodiazepinas (Marín et al, 2021).

### **Dosis de oxcarbazepina en el anciano con trastorno bipolar**

No se dispone de datos acerca de las dosis óptimas de oxcarbazepina en los pacientes ancianos que padecen un trastorno bipolar.

## **Lamotrigina en el anciano con trastorno bipolar**

Al igual que en población adulta con trastorno bipolar, también es posible emplear lamotrigina en el trastorno bipolar geriátrico.

### **Seguridad del empleo de lamotrigina en el trastorno bipolar geriátrico**

Con respecto al empleo de lamotrigina en el trastorno bipolar geriátrico no se dispone de una profusa evidencia, si bien debido a que lamotrigina es un fármaco que sí ha sido estudiado en población anciana con epilepsia se puede inferir que podría ser un medicamento mejor tolerado que otros fármacos antiepilépticos en población geriátrica (Brodie et al, 1999).

Lamotrigina es uno de los fármacos antiepilépticos con mejor perfil cognitivo en ancianos (Sommer et al, 2007).

Lamotrigina es uno de los eutimizantes más neutros con respecto a la ganancia ponderal (Fenn et al, 2006).

A diferencia de otros antiepilépticos, la incidencia de reacciones cutáneas graves con lamotrigina es muy baja, apenas encontrándose casos de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica. Si bien éste es el principal factor limitante para una titulación rápida de lamotrigina en población adulta, el bajo riesgo de estas reacciones potencialmente muy graves en los ancianos no elude la necesidad de vigilar la aparición de rash, sobre todo en los 2 primeros meses de tratamiento, y de realizar una titulación lenta, máxime si se combinan lamotrigina y ácido valproico, al ser este último inhibidor enzimático del metabolismo de lamotrigina.

Lamotrigina tendría un mejor perfil de seguridad en relación con el riesgo de caídas porque se asocia con menores alteraciones del equilibrio (Marín et al, 2021), siendo junto con el ácido valproico seguro con respecto al riesgo de fracturas.

### **Efectos clínicos del empleo de lamotrigina en el trastorno bipolar geriátrico**

Existe cierta evidencia de la eficacia de lamotrigina en pacientes bipolares mayores de 55 años. Es eficaz en la prevención de recaídas depresivas (Sajatovic et al, 2007a) y datos del estudio STEP-BD han mostrado que había un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaban la recuperación entre el grupo de pacientes que recibían lamotrigina (Al Jurdi et al, 2008).

### **Dosis de lamotrigina en el anciano con trastorno bipolar**

En población geriátrica las dosis terapéuticas de lamotrigina no parecen diferir de las dosis necesarias en la población adulta. Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis de 25 mg/día en toma nocturna durante dos semanas, doblando progresivamente la dosis cada dos semanas hasta alcanzar unas dosis máximas de 50-200 mg/día. Esta dosis se reducirá a la mitad cuando lamotrigina se emplee de forma combinada con ácido valproico, mientras que se precisará duplicar la dosis cuando se coadministren lamotrigina y carbamazepina (Sajatovic et al, 2007a).

## **Otros fármacos antiepilépticos empleados en el anciano con trastorno bipolar**

El resto de fármacos antiepilépticos no tienen indicación de uso como tratamiento eutimizante. Eso no implica que no puedan emplearse como tratamiento coadyuvante en los pacientes que padecen un trastorno bipolar geriátrico. De hecho, las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en los ancianos con trastorno bipolar son los trastornos de ansiedad y los trastornos por uso de sustancias.

Si bien en población adulta los trastornos de ansiedad y el insomnio tienden a ser tratados con benzodiazepinas, el empleo de este grupo farmacológico en población geriátrica no está exento de efectos secundarios potencialmente graves como alteración cognitiva, sedación, caídas y fracturas óseas, por lo que en ocasiones son sustituidas por fármacos aparentemente más benignos en población anciana como gabapentina o pregabalina.

Por los efectos secundarios más propios de la edad avanzada, junto con el riesgo de abuso y dependencia inherente a las benzodiazepinas, el tratamiento de los trastornos por uso de alcohol o por uso de benzodiazepinas en población anciana puede realizarse empleando oxcarbazepina, gabapentina o pregabalina (Marín et al, 2021).

En pacientes bipolares con sobrepeso puede intentarse una disminución ponderal añadiendo al tratamiento específico del trastorno bipolar antiepilépticos como topiramato o zonisamida (Marín et al, 2021).

Gabapentina y pregabalina también son tratamientos útiles para el manejo clínico del síndrome de piernas inquietas.

El uso de estos nuevos antiepilépticos en el abordaje de los trastornos psiquiátricos en la edad avanzada está poco avalado por la evidencia científica ante la escasez de estudios al respecto, aunque los pocos trabajos existentes sí apuntan a su eficacia y tolerabilidad. No se conoce ningún estudio que evalué la acción específica de estos fármacos en el manejo de las comorbilidades psiquiátricas en pacientes ancianos con diagnóstico de trastorno bipolar. Es decir, su empleo coadyuvante en los pacientes ancianos con trastorno bipolar carece de evidencia científica, pero estos fármacos sí son empleados en la práctica clínica real.

## Antipsicóticos en el anciano con trastorno bipolar

El empleo de antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar geriátrico es una realidad clínica, existiendo una tendencia hacia la prescripción de los mismos en lugar de las opciones eutimizantes clásicas. A pesar de esa tendencia se carece de recomendaciones específicas acerca del tratamiento antipsicótico en ancianos con trastorno bipolar. También hay una ausencia de trabajos con respecto a cuáles son las combinaciones de psicofármacos más seguras en el trastorno bipolar geriátrico.

Se conoce que los fármacos antipsicóticos son con frecuencia añadidos a los fármacos eutimizantes en el tratamiento de la manía aguda en población anciana (Al Jurdi et al, 2008). Además, un trabajo publicado en el año 2009 halló que el 65% de los pacientes ancianos con trastorno bipolar que vivían en régimen residencial, es decir, 2/3 de los mismos, estaban tomando fármacos antipsicóticos (Crystal et al, 2009).

### Seguridad del empleo de antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico

Con respecto al empleo de los antipsicóticos clásicos o de primera generación, su empleo en población anciana con trastorno bipolar es particularmente problemático dado que en la vejez hay un mayor riesgo de problemas cardiovasculares y de trastornos del movimiento (Sajatovic et al, 2005a).

Con respecto al empleo de antipsicóticos atípicos en ancianos con trastorno bipolar se ha recomendado que se ponderen los beneficios potenciales con los riesgos potenciales del tratamiento (Sajatovic et al, 2005a).

Hay que tener en consideración en el tratamiento del trastorno bipolar geriátrico el riesgo de eventos cerebrovasculares asociado con el empleo de fármacos antipsicóticos (Subramaniam et al, 2007).

El riesgo de síndrome metabólico está presente ante un tratamiento con antipsicóticos, sobre todo en el caso de la prescripción de olanzapina, pudiendo empeorar el síndrome metabólico en población anciana (Sajatovic & Chen, 2011). Así, la edad avanzada se asoció significativamente con la presencia de síndrome metabólico y esa presencia duplica el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años (Correll et al, 2006).

Con respecto a la seguridad del empleo de antipsicóticos específicos en los pacientes con trastorno bipolar geriátrico vamos a focalizarnos tanto en los fármacos antipsicóticos de introducción más reciente en nuestro país como en quetiapina, al ser un psicofármaco de uso profuso en población general y también en población geriátrica ante su aparente condición de "comodín".

**Asenapina:** es un fármaco teóricamente seguro y bien tolerado en la población geriátrica. Los efectos adversos más frecuentes en población anciana en tratamiento con asenapina son hipertensión arterial, cefalea y somnolencia. En un estudio abierto a 12 semanas en pacientes con trastorno bipolar de 60 años o más y con unas dosis medias de asenapina de 12,2mg/día, los efectos secundarios fueron escasos, leves y transitorios y hasta un tercio de los pacientes presentaron molestias digestivas (Sajatovic et al, 2015a). En ese trabajo ¼ de los pacientes discontinuaron el tratamiento por los efectos adversos.

**Cariprazina:** acerca del empleo de cariprazina hay una carencia de datos acerca de la seguridad y la tolerabilidad de su uso en población anciana con trastorno bipolar.

**Lurasidona:** con respecto a la seguridad del tratamiento con lurasidona, datos de dos estudios doble ciego controlados por placebo a 6 semanas en pacientes con trastorno bipolar I en fase depresiva han mostrado que las tasas de discontinuación por efectos adversos fueron similares entre lurasidona y placebo, mostrando lurasidona mínimos efectos en los parámetros de laboratorio (Sajatovic et al, 2016). Un análisis post-hoc de un estudio de extensión abierto y a 6 meses en pacientes con depresión bipolar de entre 55 y 75 años mostró cambios mínimos en cuanto a peso y en los parámetros de colesterol, triglicéridos y hemoglobina glicosilada (Forester et al, 2018). A pesar de los datos acerca de la seguridad de lurasidona en adultos mayores y en ancianos jóvenes que presentan un trastorno bipolar, no se dispone de datos de seguridad de lurasidona en población muy anciana.

**Quetiapina:** el empleo muy extendido de quetiapina probablemente tenga que ver con una muy baja o nula incidencia de efectos extrapiramidales, hiperprolactinemia, efectos anticolinérgicos o alteraciones en el ECG, si bien la toma de quetiapina incrementa la incidencia de diabetes mellitus, dislipemia y genera ganancias ponderales, aunque estos últimos efectos adversos no son molestos para el paciente a corto plazo. Efectos secundarios como somnolencia, mareo, náuseas, cefalea e hipotensión postural son más frecuentes ante titulaciones rápidas de quetiapina, si bien la tolerabilidad inicial puede ser mejor con las formas de quetiapina de liberación prolongada. Genera más caídas y lesiones, así como mayor disfunción cognitiva, pero menos mortalidad y eventos cerebrovasculares en presencia de una enfermedad de Alzheimer, aunque también se ha sugerido que su baja mortalidad se debe al empleo habitual de dosis bajas e infraterapéuticas. A dosis altas, en torno a 450 mg/día, es relativamente seguro en el trastorno bipolar geriátrico y presenta menores tasas de discontinuación debida a los efectos secundarios (Agüera et al, 2021).

Se debe insistir en la posibilidad de la comorbilidad entre el trastorno bipolar geriátrico y la enfermedad de Alzheimer. La presencia de fisiopatología tipo Alzheimer se ha asociado a un mayor riesgo de ictus y muerte en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Hay que considerar el riesgo del empleo de antipsicóticos en pacientes ancianos con trastorno bipolar y enfermedad de Alzheimer comórbida, pero no se debe olvidar que la fisiopatología que incrementa la vulnerabilidad a efectos secundarios potencialmente graves de los antipsicóticos puede estar presente en las fases previas al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, por lo que sería recomendable que ante la posible prescripción de antipsicóticos en un anciano con trastorno bipolar al menos se hiciera un despistaje de la enfermedad de Alzheimer.

### **Efectos clínicos del empleo de antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico**

En los últimos años empieza a haber un creciente interés por el estudio de la eficacia de los agentes antipsicóticos en el manejo de la manía aguda en población geriátrica.

**Aripiprazol:** el grupo de Sajatovic publicó un pequeño estudio abierto que incluyó a 20 ancianos con manía aguda, encontrando que aripiprazol había sido un tratamiento eficaz (Sajatovic et al, 2008a).

**Asenapina:** con respecto al empleo de asenapina, su empleo con una dosis media de 20mg/día en pacientes ancianos con episodios maníacos o mixtos ha reportado una tasa de respuesta superior al 80% y una tasa de remisión de entre un 56% y un 63% (Baruch et al, 2013;

Barak et al, 2016). Un estudio abierto a 12 semanas en pacientes con trastorno bipolar de 60 años o más que habían presentado una respuesta subóptima a los tratamientos previos encontró que un abordaje con una dosis media de 12,2mg/día de asenapina se asociaba con mejorías significativas tanto en la escala de impresión clínica de manía como en la escala de impresión clínica global (Sajatovic et al, 2015a). La dosis de asenapina recomendada en ancianos es de 20mg/día, repartidos en 2 tomas, sin precisar dosis reducidas o titulaciones lentas al no incrementarse los efectos secundarios. La forma de empleo de asenapina, mediante comprimidos sublinguales, con la obligatoriedad de evitar la ingesta de alimentos en los minutos siguientes a la toma, puede condicionar la adherencia en tratamientos a medio o largo plazo (Agüera et al, 2021).

**Cariprazina:** No se conocen estudios de eficacia con cariprazina en el trastorno bipolar geriátrico.

**Clozapina:** aunque no es un fármaco antipsicótico de primera línea en el manejo del trastorno bipolar a cualquier edad, se considera que clozapina puede ser empleada como última opción de tratamiento farmacológico en el caso de ancianos con trastorno bipolar resistente a diversas estrategias farmacológica (Bishara & Taylor, 2014).

**Lurasidona:** Con respecto a la acción de lurasidona en el trastorno bipolar en el adulto mayor un análisis post-hoc incluyó a 142 pacientes de 55 años o más que cumplieron criterios de trastorno bipolar tipo I en fase depresiva en dos ensayos doble ciego, randomizados y controlados con placebo a 6 semanas, bien en monoterapia con lurasidona o bien en tratamiento combinado con litio o ácido valproico, con dosis de 20mg a 120mg/día de lurasidona. En el estudio donde se pautó lurasidona en monoterapia lurasidona fue mejor que placebo en cuanto a mejoría en la escala MADRS. En cambio, en el estudio de tratamiento combinado con lurasidona la adición de lurasidona a litio o a ácido valproico no fue superior a la adición de placebo (Sajatovic et al, 2016). Posteriormente se publicó un análisis post-hoc de un estudio multicéntrico de extensión, abierto y a 6 meses, con 141 pacientes de entre 55 y 75 años con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I en fase depresiva que previamente habían completado un ensayo doble ciego y controlado por placebo de 6 semanas con lurasidona en monoterapia o con lurasidona como tratamiento adyuvante de litio o ácido valproico. En ambas modalidades de tratamiento se encontró mejoría en la puntuación de la escala MADRS así como bajas tasas de viraje a manía, confirmándose una mejoría mantenida en el tiempo de la acción antidepresiva de lurasidona (Forester et al, 2018). En resumen, lurasidona en monoterapia es eficaz como tratamiento de la depresión bipolar en los adultos mayores y en los ancianos más jóvenes, si bien no se dispone de datos de eficacia en la población muy anciana.

**Quetiapina:** como tratamiento en monoterapia ha demostrado efectividad en el tratamiento de la manía aguda en pacientes de más de 55 años (Sajatovic et al, 2008b). Un metaanálisis de ensayos controlados con placebo en la depresión bipolar sustenta la eficacia y rapidez de acción de quetiapina y olanzapina tanto en monoterapia como de manera adyuvante (Cruz et al, 2010).

**Risperidona:** es un antipsicótico atípico de uso extendido en la población anciana. Si bien su acción terapéutica en las psicosis ancianas no genera dudas, algunos datos apuntan a un cuestionamiento de su efectividad en los trastornos afectivos. Así, en el estudio STEP-BD solo el 5,7% de los pacientes que alcanzaron la recuperación estaban tomando risperidona en monoterapia (Al Jurdi et al, 2008). También es cierto que en dicho estudio las dosis medias de risperidona fueron inferiores en lo ancianos con trastorno bipolar que en los pacientes más

jóvenes con trastorno bipolar, en torno a la mitad de dosis (0,98mg/día en ancianos vs 1,95mg/día en personas jóvenes (Al Jurdi et al, 2008). Quizás risperidona sea un fármaco útil por su rapidez de acción en la manía geriátrica, pero que requiera su combinación con un eutimizante para una adecuada recuperación y acción preventiva en el trastorno bipolar, al contrario de fármacos con mayor capacidad eutimizante en monoterapia como lurasidona, quetiapina o asenapina.

### **Manejo clínico de antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico**

Una vez que ya hemos hablado de los efectos clínicos observados en los estudios controlados de los distintos antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico nos debemos plantear cual debe ser la estrategia de uso en la práctica clínica real. Tal y como se recoge en el Documento de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada (SEPG, 2017), en los pacientes ancianos que presentan un episodio maniaco sin síntomas psicóticos el tratamiento inicial en la fase aguda suele requerir el empleo de fármacos antipsicóticos atípicos en combinación con un fármaco eutimizante. La SEPG ha planteado que en los episodios maniacos con síntomas psicóticos que afectan a la población anciana el tratamiento inicial podría hacerse con un antipsicótico atípico en monoterapia, pudiendo también combinarse con un fármaco eutimizante o con terapia electroconvulsiva adyuvante. En dicho documento oficial publicado en el año 2017, y por ello con una bibliografía recogida con anterioridad a esa fecha, se planteaba un empleo de antipsicóticos atípicos a dosis bajas, dado que los autores consideraban que no existían estudios que permitieran concluir con garantías su empleo eficaz, seguro y tolerable en ancianos con trastorno bipolar (SEPG, 2017).

Como abordaje de las fases mixtas en la población anciana la SEPG ha sugerido la combinación de un antipsicótico de segunda generación con un fármaco eutimizante, mientras que para el abordaje de pacientes ancianos con depresión bipolar la SEPG ha sugerido el empleo de antipsicóticos atípicos bien en monoterapia o bien en combinación con fármacos antidepresivos, litio, ácido valproico, lamotrigina o terapia electroconvulsiva (SEPG, 2017).

En la **Tabla V** se recogen recomendaciones genéricas del empleo de antipsicóticos atípicos en distintas fases del trastorno bipolar geriátrico, basado en las recomendaciones iniciales de la SEPG.

**Tabla V.** Recomendaciones de la SEPG acerca del empleo de antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar geriátrico (Agüera et al, 2021; adaptado de SEPG, 2017)

<b>Diagnóstico</b>	<b>Primera opción</b>	<b>Otras opciones</b>
Manía sin síntomas psicóticos	Antipsicótico atípico y/o antiepiléptico	Ácido valproico Antipsicótico atípico Litio TEC
Manía con síntomas psicóticos	Antipsicótico atípico en monoterapia	Antiepiléptico + antipsicótico atípico Litio TEC
Fase de mantenimiento del trastorno bipolar	Antipsicótico atípico + eutimizante	Cambiar el antipsicótico atípico Eutimizante + antipsicótico típico Clozapina



A este respecto hay que añadir que es probable que en los próximos años se consolide una tendencia al empleo en monoterapia de antipsicóticos atípicos como quetiapina y lurasidona en la depresión bipolar geriátrica.

Dos aspectos muy de agradecer de cara a la práctica clínica del documento oficial de la SEPG ya nombrado en lo referente al empleo de antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar geriátrico son que, en primer lugar, establece recomendaciones entre los distintos antipsicóticos atípicos a nivel individual en función del episodio de trastorno bipolar que presenta el paciente anciano y, en segundo lugar, que establece claramente unos tiempos de tratamiento en la manía geriátrica hasta el cambio de dosis si ésta no es efectiva, hasta el cambio de antipsicótico si éste no es efectivo y la duración del tratamiento de mantenimiento antes de intentar una retirada del fármaco antipsicótico.

En la **Tabla VI** se recogen las recomendaciones de la SEPG al respecto del empleo de los distintos antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico.

**Tabla VI.** Recomendaciones de la SEPG al respecto del uso de los distintos antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico (SEPG, 2017)

<b>Antipsicótico</b>	<b>Trastorno bipolar, episodio depresivo</b>	<b>Trastorno bipolar, episodio maniaco</b>
Amisulpride	-	-
Aripiprazol	++	++
Asenapina	+	++
Clozapina	+	+
Haloperidol	+	+
Lurasidona	++	+
Olanzapina	-	++
Paliperidona	-	++
Quetiapina	+	++
Risperidona	-	++
Ziprasidona	+	++

Con respecto a lo recogido en esta tabla, se deben reseñar varios aspectos. El principal es que parece haber un mayor consenso acerca de la utilidad de los distintos antipsicóticos en el abordaje de la manía geriátrica que en el abordaje de la depresión geriátrica. Por otra parte, en la fecha de publicación de ese documento oficial de la SEPG (SEPG, 2017), todavía no había sido autorizada en nuestro país lurasidona, por lo cual la valoración de su utilidad en el trastorno

bipolar geriátrico no se basa en la experiencia clínica directa de los psicogeriatras expertos que diseñaron el documento. También hay que reseñar que la única indicación de lurasidona aprobada en España a fecha de 2021 era la de su uso es esquizofrenia. Aunque se emplee en otros países de forma exitosa en el trastorno bipolar, su empleo en nuestro país en el trastorno bipolar de cualquier edad está fuera de indicación oficial, lo que no es en absoluto lo mismo que decir que no se debería indicar. Por último, no consta en esas recomendaciones de uso el otro antipsicótico atípico recientemente aprobado en España, cariprazina.

En la **Tabla VII** se recogen las recomendaciones de la SEPG en cuanto a tiempos de empleo de los antipsicóticos en la manía geriátrica.

Tabla VII. Recomendaciones de la SEPG en cuanto a tiempos de empleo de los antipsicóticos en la manía geriátrica (SEPG, 2017)

Indicación	Tiempo hasta cambio de dosis si no hay respuesta adecuada	Tiempo hasta cambio de fármaco si no hay respuesta adecuada	Duración de mantenimiento previo a retirada
Manía psicótica	5 días	10 días	3 meses
Manía sin psicosis	1 semana	2 semanas	2 meses

Es probable que la aceleración del ritmo de los trabajos en población anciana nos permita incrementar a medio plazo la evidencia acerca del empleo de los antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar geriátrico y empecemos a obtener datos exclusivos de población anciana con cuadros de depresión bipolar.

### **Monitorización del empleo de antipsicóticos en el trastorno bipolar geriátrico**

Otra aportación de sumo interés para el tratamiento del trastorno bipolar geriátrico lo realiza la SEPG estableciendo recomendaciones al respecto de la monitorización del tratamiento antipsicótico en la población anciana (SEPG, 2017), tal y como se recoge en la **Tabla VIII**. Si bien estas recomendaciones son genéricas y no se refieren específicamente al tratamiento con antipsicóticos de los ancianos con trastorno bipolar, las incluimos en esta monografía al entender que la monitorización de un anciano que recibe antipsicóticos es la misma con independencia de que el paciente presente un trastorno psicótico o un trastorno afectivo.

Tabla VIII. Recomendaciones de la SEPG con respecto a la monitorización del tratamiento antipsicótico en ancianos (SEPG, 2017)

Monitorización del tratamiento antipsicótico en ancianos	Basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12	Otras monitorizaciones
Perímetro abdominal, Peso, IMC	X	X		X	X		X	Anual desde los 12 meses
Tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura	X	X		X	X		X	Anual desde los 12 meses
Hemograma	X						X	Anual desde los 12 meses
Bioquímica (urea, creatinina, sodio, potasio)	X						X	Anual desde los 12 meses
Perfil hepático	X						X	Anual desde los 12 meses
Coagulación	X						X	Anual desde los 12 meses
Prolactina, CCK	X			X			X	Anual desde los 12 meses
Perfil lipídico, glucosa	X			X			X	Anual desde los 12 meses
ECG	X							Si <b>Ziprasidona</b> : nuevo ECG si cambio de dosis

## **Antidepresivos en el anciano con trastorno bipolar**

El empleo de fármacos antidepresivos en el tratamiento del trastorno bipolar es controvertido (Goodwin, 2009), si bien se emplean con frecuencia en la práctica clínica por su efectividad y a pesar del riesgo de viraje. Debido a las peculiaridades del trastorno bipolar geriátrico, es posible que su uso sea menos cuestionable en los pacientes ancianos con trastorno bipolar.

### **Seguridad del empleo de antidepresivos en el trastorno bipolar geriátrico**

El empleo de antidepresivos en monoterapia en ancianos con depresión bipolar presenta el riesgo de viraje maniaco (Goodwin, 2009). En un trabajo en población anciana en aquellos pacientes con trastorno bipolar que presentaban ciclación rápida había un mayor empleo de antidepresivos (40%) que en el grupo de bipolares ancianos que no presentaban ciclos rápidos (20%) (Oostervink et al, 2009). Según los datos del estudio EMBLEM, se ha achacado la aparición del episodio maniaco y la subsiguiente hospitalización al empleo de antidepresivos en el 11,4% de los cuadros de manía de inicio tardío y en el 2,6% de los ancianos con trastorno bipolar de inicio temprano y con un episodio actual de tipo maniaco (Lehmann & Rabins, 2006). Se ha afirmado que si un paciente estaba siendo tratado con un fármaco antidepresivo previamente a la aparición de un cuadro maniaco dicho antidepresivo, por regla general, debe ser interrumpido (Shulman & Herrmann, 1999). Para evitar el riesgo de viraje maniaco se recomienda evitar los antidepresivos tricíclicos y escoger en su lugar ISRS o bupropion (Shulman & Herrmann, 1999), si bien también se ha afirmado que en población geriátrica el riesgo global del empleo de antidepresivos es relativamente bajo (Sajatovic & Chen, 2011).

### **Efectos clínicos del empleo de antidepresivos en el trastorno bipolar geriátrico**

El empleo de antidepresivos puede tener efectos clínicos muy beneficiosos en el trastorno bipolar. En el estudio STEP-BD el 38,3% de los pacientes que alcanzaron la recuperación tomaban fármacos antidepresivos a nivel basal, mientras que tras alcanzar la recuperación el porcentaje de pacientes con trastorno bipolar que tomaban antidepresivos fue del 46% (Al Jurdi et al, 2008).

En esa línea en un trabajo canadiense el empleo de antidepresivos en ancianos con trastorno bipolar está asociado con un descenso de las tasas de hospitalización por episodios maníacos o mixtos (Schaffer et al, 2006), lo que a priori parecería contraintuitivo.

Con respecto al riesgo de autolisis, entre los ancianos con trastorno bipolar que habían presentado un intento de suicidio el empleo de antidepresivos (y de eutimizantes) reduce las tasas de suicidio (Aizenberg et al, 2006).

## **Benzodiazepinas en el anciano con trastorno bipolar**

Muchos pacientes ancianos con trastorno bipolar reciben benzodiazepinas, a pesar de que su uso crónico no se recomienda en la edad avanzada.

En el trastorno bipolar geriátrico el empleo como medicación adyuvante de las benzodiazepinas se da ante cuadros de insomnio o de agitación (Dols & Beekman, 2018) y también junto a los fármacos antipsicóticos para controlar los síntomas psicóticos disruptivos. Los tratamientos adyuvantes con benzodiazepinas deben ser reevaluados y discontinuados una vez que el tratamiento principal ha hecho efecto (Shulman & Herrmann, 1999).

No se conocen estudios acerca de intentos de reducción o discontinuación del empleo de benzodiazepinas en pacientes ancianos con trastorno bipolar.

## **Control de la patología orgánica y los factores de riesgo**

Como ya se ha planteado previamente en esta monografía, el abordaje del trastorno bipolar geriátrico debe ir más allá del propio trastorno bipolar y de sus posibles comorbilidades psiquiátricas e incluir un adecuado control de los factores de riesgo y de las comorbilidades somáticas. Se conoce que las causas médicas o farmacológicas que se relacionan con el inicio tardío de un trastorno bipolar pueden tener tratamiento y el mismo puede ser eficaz (Van Gerpen et al, 1999).

Si la hipótesis de la manía vascular es cierta las estrategias de prevención cardiovascular podrían ser efectivas, recomendándose el abordaje de los factores de riesgo vascular (Vasudev & Thomas, 2010). Un trabajo ha incidido en la necesidad de perfeccionar el screening de los factores de riesgo vascular en la población anciana (Subramaniam et al, 2007). Parece conveniente añadir que en los casos de trastorno bipolar geriátrico de inicio temprano en los cuales no se sospeche un origen vascular, es más probable que por causas variadas, entre las que se incluyen el sedentarismo, la propia edad avanzada y el empleo de psicofármacos, esos pacientes presenten más y más graves factores de riesgo cardio y cerebrovascular que habría que identificar y tratar aunque no se consideren asociados al trastorno bipolar.

Se conoce que el manejo del hipotiroidismo subclínico podría mejorar los resultados en los pacientes bipolares (Najafi et al, 2015).

Un aspecto menos conocido es que, debido a los posibles incrementos de calcio y parathormona inducidos por litio, se recomienda medir las concentraciones de calcio total y de calcio ajustado en todos los pacientes que reciben litio, al menos en la evaluación basal y en el seguimiento una vez al año (McKnight et al, 2012).

## **Terapia electroconvulsiva**

No hay estudios sistemáticos de eficacia de la terapia electroconvulsiva (TEC) en ancianos con trastorno bipolar (Dols & Beekman, 2018). Tanto la eficacia como la seguridad de la TEC fueron demostradas en ancianos con depresión en un trabajo que incluyó a 211 pacientes (Van der Wurff, 2003), sin embargo no hay estudios específicos en ancianos con depresión bipolar. Tampoco el efecto antimaniaco de la TEC ha sido estudiado en pacientes geriátricos (Sajatovic & Chen, 2011). A pesar de que un consenso es considerado habitualmente como una evidencia científica de baja calidad, es reseñable que un panel de expertos sí ha considerado a la TEC como una opción importante de tratamiento en el trastorno bipolar geriátrico (Sajatovic et al, 2015b).

## **Psicoterapia**

En el año 2010 se informaba de que a pesar de la contrastada evidencia a favor del empleo de determinadas intervenciones psicoterapéuticas en el trastorno bipolar en la edad adulta, la evidencia de los abordajes no farmacológicos en los ancianos con trastorno bipolar era débil, y por ello se requerían más trabajos que indagaran acerca de su efectividad en la edad avanzada (Vasudev & Thomas, 2010). 8 años más tarde, en 2018, se seguía afirmando que el empleo de psicoterapias específicas para el trastorno bipolar geriátrico no había sido estudiado en profundidad (Dols & Beekman, 2018).

Un trabajo demostró que la intervención denominada Helping Older People Experience Success (HOPES), comparada con el tratamiento habitual, parece mejorar las habilidades sociales, el funcionamiento comunitario, la autoeficacia, el ocio y las actividades recreativas (Mueser et al, 2010). También un programa específico de psicoeducación de 12 sesiones para pacientes ancianos bipolares y sus cuidadores desarrollado en el Hospital Clinic de Barcelona fue valorado positivamente por los participantes (Colom et al, 2003).



## **Limitaciones de la evidencia científica en el trastorno bipolar geriátrico**

La información de buena calidad acerca del trastorno bipolar geriátrico es escasa. Hay varios aspectos que han contribuido a ello. Por una parte es una entidad clínica que ha sido objeto de pocos trabajos. Por otra parte hubo trabajos que se diseñaron con muestras de edades mixtas, con predominio de población adulta sobre la población geriátrica, estableciéndose conclusiones que se han generalizado a la población anciana sin un adecuado análisis específico del subgrupo de población anciana. Por regla general los estudios se realizan en pacientes ancianos con trastorno bipolar bien ingresados de forma aguda en una unidad de Psiquiatría, bien en pacientes de régimen ambulatorio, pero no existen apenas trabajos que estudien las características clínicas de los ancianos con trastorno bipolar que habitan de forma continuada en residencias de ancianos. Además, la comorbilidad con demencia suele ser un motivo de exclusión de los pacientes en los distintos estudios, por lo que poco se conoce de aquellos pacientes que padecen un trastorno bipolar geriátrico y una demencia comórbida, como bien sugiere el grupo de Oostervink (Oostervink et al, 2009). Tampoco hay trabajos que aborden las características de los pacientes con trastorno bipolar muy ancianos. Un trabajo español señala directamente la escasez de trabajos publicados al respecto de prevalencia, etiopatogenia, clínica o funcionamiento de los pacientes bipolares ancianos, incidiendo en el poco conocimiento acerca del seguimiento longitudinal en estos pacientes, con escasos trabajos al respecto y que son generalmente realizados a partir de ingresos hospitalarios como consecuencia de un episodio maniaco (Ezquiaga et al, 2012), que son solo probablemente un grupo minoritario de los pacientes ancianos que presentan un trastorno bipolar.

Centrándonos en los aspectos farmacológicos, existen escasos ensayos randomizados controlados con placebo en los pacientes con trastorno bipolar geriátrico; no se aborda una condición mayoritaria como es la necesidad de empleo de politerapia; son estudios generalmente a muy corto plazo cuando el trastorno bipolar geriátrico es una condición crónica; y no se establecen diferencias entre los ancianos entre los distintos grupos etarios, encontrándose muestras con una edad media relativamente joven, sin estudiar específicamente la eficacia y seguridad en poblaciones de edad bastante más avanzada, como son el grupo de los pacientes octogenarios o incluso mayores.

Por ello, los autores de esta monografía consideramos necesario el incremento de la investigación en todos los aspectos concernientes al trastorno bipolar geriátrico, incidiendo en la necesidad de estudios en condiciones de práctica clínica real con politerapia, así como recomendando que se diseñen trabajos que específicamente estudien a pacientes ancianos con trastorno bipolar que habitan en un medio residencial y a pacientes donde se da la condición comórbida de trastorno bipolar más demencia.

## Bibliografía acerca del trastorno bipolar geriátrico

Abbott Laboratories. Depakote tablet [product information]. Divalproex sodium delayed-release tablets. Abbott Park (IL): Abbott:2001.

Abdul-Hamid WK, Lewis-Cole K, Holloway F, Silverman AM. Comparison of how old age psychiatry and general adult psychiatry services meet the needs of elderly people with functional mental illness: cross-sectional survey. *Br J Psychiatry*. 2015 Nov;207(5):440-3. doi: 10.1192/bjp.bp.114.145706. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26450580.

Agüera Ortiz LF, López Álvarez J, del Nido Varo LP. Antipsicóticos. En: Agüera Ortiz LF, Martín Carrasco M, Sánchez Pérez M, eds. *Psiquiatría geriátrica*. 3ª ed. Elsevier. Barcelona. 2021. p. 514-34.

Aizenberg D, Olmer A, Barak Y. Suicide attempts amongst elderly bipolar patients. *J Affect Disord*. 2006 Mar;91(1):91-4. doi: 10.1016/j.jad.2005.12.013. Epub 2006 Jan 24. PMID: 16434107.

Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr*. 2002 Sep;14(3):311-22. doi: 10.1017/s1041610202008517. PMID: 12475092.

Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Norman PE, Flicker L. Mortality among people with severe mental disorders who reach old age: a longitudinal study of a community-representative sample of 37,892 men. *PLoS One*. 2014 Oct 31;9(10):e111882. doi: 10.1371/journal.pone.0111882. PMID: 25360781; PMCID: PMC4216120.

Al Jurdi RK, Marangell LB, Petersen NJ, Martinez M, Gyulai L, Sajatovic M. Prescription patterns of psychotropic medications in elderly compared with younger participants who achieved a "recovered" status in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Nov;16(11):922-33. doi: 10.1097/JGP.0b013e318187135f. PMID: 18978253; PMCID: PMC2630050.

Al Jurdi RK, Schulberg HC, Greenberg RL, Kunik ME, Gildengers A, Sajatovic M, Mulsant BH, Young RC; GERI-BD Study Group. Characteristics associated with inpatient versus outpatient status in older adults with bipolar disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012 Mar;25(1):62-8. doi: 10.1177/0891988712436684. PMID: 22467848; PMCID: PMC3623950.

Ambelas A. Psychologically stressful events in the precipitation of manic episodes. *Br J Psychiatry*. 1979 Jul;135:15-21. doi: 10.1192/bjp.135.1.15. PMID: 497617.

Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (1985). 1995;146(1):5-16. PMID: 7792568. Referencia: 1995a

Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (1985). 1995;146(1):17-23. PMID: 7792565. Referencia: 1995b

APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Arciniegas DB, Lauterbach EC, Anderson KE, Chow TW, Flashman LA, Hurley RA, Kaufer DI, McAllister TW, Reeve A, Schiffer RB, Silver JM. The differential diagnosis of pseudobulbar affect (PBA). Distinguishing PBA among disorders of mood and affect. *Proceedings of a roundtable*

meeting. *CNS Spectr.* 2005 May;10(5):1-14; quiz 15-6. doi: 10.1017/s1092852900026602. PMID: 15962457.

Arciniegas DB. New-onset bipolar disorder in late life: a case of mistaken identity. *Am J Psychiatry.* 2006 Feb;163(2):198-203. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.198. PMID: 16449470.

Ahronheim JC, Judith C. Drug use in the elderly. En: Ahronheim JC, editor. *Handbook of prescribing medications for geriatric patients.* Boston Little Brown and Company, 1992: 1-12.

Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Geer M, Peyser CE, Pearlson GD. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1994 May;151(5):687-93. doi: 10.1176/ajp.151.5.687. PMID: 8166310.

Barak Y, Finkelstein I, Pridan S. The geriatric mania asenapine study (GeMS). *Arch GerontolGeriatr.* 2016 May-Jun;64:111-4.

Baruch Y, Tadger S, Plopski I, Barak Y. Asenapine for elderly bipolar manic patients. *J Affect Disord.* 2013 Feb 15;145(1):130-2.

Benazzi F. Bipolar II depression in late life: prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord.* 2001 Sep;66(1):13-8. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00038-5. PMID: 11532528.

Berrios GE, Bakshi N. Manic and depressive symptoms in the elderly: their relationship to treatment outcome, cognition and motor symptoms. *Psychopathology.* 1991; 24: 31-8.

Besga A, Martinez-Cengotitabengoa M, González-Ortega I, Gutierrez M, Barbeito S, Gonzalez-Pinto A. The role of white matter damage in late onset bipolar disorder. *Maturitas.* 2011 Oct;70(2):160-3. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.07.005. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21872409.

Beyer JL, Kuchibhatla M, Looney C, Engstrom E, Cassidy F, Krishnan KR. Social support in elderly patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2003 Feb;5(1):22-7. doi: 10.1034/j.1399-5618.2003.00016.x. PMID: 12656934.

Beyer JL, Burchitt B, Gersing K, Krishnan KR. Patterns of pharmacotherapy and treatment response in elderly adults with bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(1):102-14. PMID: 18362874. Referencia: 2008a

Beyer JL, Kuchibhatla M, Cassidy F, Krishnan KR. Stressful life events in older bipolar patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 Dec;23(12):1271-5. doi: 10.1002/gps.2062. PMID: 18613269; PMCID: PMC2590787. Referencia: 2008b

Beyer JL, Greenberg RL, Marino P, Bruce ML, Al Jurdi RK, Sajatovic M, Gyulai L, Mulsant BH, Gildengers A, Young RC. Social support in late life mania: GERI-BD. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014 Oct;29(10):1028-32. doi: 10.1002/gps.4093. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24664811; PMCID: PMC4545672.

Bishara D, Taylor D. Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging.* 2014 Jan;31(1):11-20. doi: 10.1007/s40266-013-0144-2.

Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: a first prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1990;5:215-22.

Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Group. *Epilepsy Res.* 1999; 37:81-7.

- Brooks JO 3rd, Hoblyn JC. Secondary mania in older adults. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):2033-8. doi: 10.1176/appi.ajp.162.11.2033. PMID: 16263839.
- Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Dec;122(6):499-506. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x. PMID: 20637012; PMCID: PMC2980854.
- Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949 Sep 3;2(10):349-52. doi: 10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x. PMID: 18142718.
- Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry*. 2003 Apr;64(4):425-32. doi: 10.4088/jcp.v64n0412. PMID: 12716245.
- Cassano GB, McElroy SL, Brady K, Nolen WA, Placidi GF. Current issues in the identification and management of bipolar spectrum disorders in 'special populations'. *J Affect Disord*. 2000 Sep;59 Suppl 1:S69-S79. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00180-4. PMID: 11121828.
- Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001 Aug;3(4):181-8. PMID: 11552957.
- Cassidy F, Carroll BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med*. 2002 Feb;32(2):359-62. doi: 10.1017/s0033291701004718. PMID: 11866328.
- Castle DJ. Women and schizophrenia: An epidemiological perspective. In: Castle DJ, McGrath J, Kulkarni J (eds). *Women and Schizophrenia*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000. pp.19-33.
- Cates M, Powers R. Concomitant rash and blood dyscrasias in geriatric psychiatry patients treated with carbamazepine. *Ann Pharmacother*. 1998 Sep;32(9):884-7.
- Cerami C, Marcone A, Galimberti D, Villa C, Scarpini E, Cappa SF. From genotype to phenotype: two cases of genetic frontotemporal lobar degeneration with premorbid bipolar disorder. *J Alzheimers Dis*. 2011;27(4):791-7. doi: 10.3233/JAD-2011-110788. PMID: 21891869.
- Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, Erhart SM, Miller E, Mintz J. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry*. 1999 Mar;60(3):181-6. doi: 10.4088/jcp.v60n0306. PMID: 10192594.
- Clos S, Rauchhaus P, Severn A, Cochrane L, Donnan PT. Long-term effect of lithium maintenance therapy on estimated glomerular filtration rate in patients with affective disorders: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2015 Dec;2(12):1075-83. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00316-8. Epub 2015 Oct 6. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2015 Dec;2(12):1056. PMID: 26453408.
- Codesal-Julián R, Gallego-González E, Sánchez-Pastor L, Chamorro-Delmo J, Marín-Mayor M, Quintana-Pérez A, Navío-Acosta M, Agüera-Ortiz LF. Antiepilepticos en psicogeriatría: uso clínico más allá de la epilepsia. *Psicogeriatría*. 2010; 2(4): 183-199.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Apr;60(4):402-7. doi: 10.1001/archpsyc.60.4.402. PMID: 12695318.

- Cooper B, Holmes C. Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: a population-based case-control study. *Age Ageing*. 1998;27:181-8.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):575-83. doi: 10.4088/jcp.v67n0408. PMID: 16669722.
- Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):5-14. doi: 10.1017/S1461145709990344. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19638254.
- Crystal S, Olfson M, Huang C, Pincus H, Gerhard T. Broadened use of atypical antipsychotics: safety, effectiveness, and policy challenges. *Health Aff (Millwood)*. 2009 Sep-Oct;28(5):w770-81. doi: 10.1377/hlthaff.28.5.w770. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19622537; PMCID: PMC2896705.
- Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, Weber K, Baudois S, Haller S, Xekardaki A, Canuto A, Giardini U, Lövblad KO, Gold G, Giannakopoulos P. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Dec;26(12):1309-18. doi: 10.1002/gps.2683. Epub 2011 Mar 10. PMID: 21394788.
- Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord*. 2004 Oct;6(5):343-67. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00139.x. PMID: 15383127.
- Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? *J Nerv Ment Dis*. 2004 Nov;192(11):796-9. doi: 10.1097/01.nmd.0000145055.45944.d6. PMID: 15505527.
- Depp CA, Lindamer LA, Folsom DP, Gilmer T, Hough RL, Garcia P, Jeste DV. Differences in clinical features and mental health service use in bipolar disorder across the lifespan. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Apr;13(4):290-8. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.4.290. PMID: 15845754.
- Depp CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste DV. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):215-21. doi: 10.4088/jcp.v67n0207. PMID: 16566616.
- Depp CA, Savla GN, Moore DJ, Palmer BW, Stricker JL, Lebowitz BD, Jeste DV. Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008 Sep;10(6):684-90. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00601.x. PMID: 18837862; PMCID: PMC2575128.
- Depp CA, Mausbach BT, Eyler LT, Palmer BW, Cain AE, Lebowitz BD, Patterson TL, Jeste DV. Performance-based and subjective measures of functioning in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2009 Jul;197(7):471-5. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181ab5c9b. PMID: 19597353.
- De Dios C, Fudio S, Lorenzo A. Reversible parkinsonism and cognitive decline due to a possible interaction of valproic acid and quetiapine. *J Clin Pharm Ther*. 2011 Jun; 36(3):430-2.
- Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Jun;39(6):581-3. doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb03597.x. PMID: 2037748.
- Dienes KA, Hammen C, Henry RM, Cohen AN, Daley SE. The stress sensitization hypothesis: understanding the course of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006 Oct;95(1-3):43-9. doi: 10.1016/j.jad.2006.04.009. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16837055.

- Dols A, Rhebergen D, Beekman A, Kupka R, Sajatovic M, Stek ML. Psychiatric and medical comorbidities: results from a bipolar elderly cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Nov;22(11):1066-74. doi: 10.1016/j.jagp.2013.12.176. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24495405.
- Dols A, Krudop W, Möller C, Shulman K, Sajatovic M, Pijnenburg YA. Late life bipolar disorder evolving into frontotemporal dementia mimic. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Sep 7;12:2207-12. doi: 10.2147/NDT.S99229. PMID: 27660450; PMCID: PMC5019473. [Referencia: 2016a](#)
- Dols A, Kessing LV, Strejilevich SA, Rej S, Tsai SY, Gildengers AG, Almeida OP, Shulman KI, Sajatovic M; International Society for Bipolar Disorders Task Force for Older Adults with Bipolar Disorder. Do current national and international guidelines have specific recommendations for older adults with bipolar disorder? A brief report. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Dec;31(12):1295-1300. doi: 10.1002/gps.4534. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27442023. [Referencia: 2016b](#)
- Dols A, Beekman A. Older Age Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Mar;41(1):95-110. doi: 10.1016/j.psc.2017.10.008. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29412851.
- Draper B, Luscombe G. Quantification of factors contributing to length of stay in an acute psychogeriatric ward. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998 Jan;13(1):1-7. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199801)13:1<1::aid-gps716>3.0.co;2-v. PMID: 9489573.
- Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):456-63. doi: 10.1046/j.1399-5618.2003.00073.x. PMID: 14636371.
- Dunner DL. Treatment of Bipolar Disorder in the Elderly. *Am J Psychiatry*. 2017 Nov 1;174(11):1032-1033. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17070762. PMID: 29088940.
- Eagles JM, Whalley LJ. Ageing and affective disorders: the age at first onset of affective disorders in Scotland, 1969-1978. *Br J Psychiatry*. 1985 Aug;147:180-7. doi: 10.1192/bjp.147.2.180. PMID: 4041692.
- Eastham JH, Jeste DV, Young RC. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Mar;12(3):205-24. doi: 10.2165/00002512-199812030-00004. PMID: 9534021.
- Erfuth A, Perugi G. Rapid cycling. In: Kasper S, Hirschfeld RMA (eds). *Handbook of Bipolar Disorder. Diagnostic and Therapeutic Approaches*. Taylor & Francis Group. New York London. 2005.
- Ernst CL, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004 Oct 1;82(1):21-7. doi: 10.1016/j.jad.2003.10.002. PMID: 15465573.
- Evans DL, Byerly MJ, Greer RA. Secondary mania: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56 (Suppl. 3): 31-7.
- Ezquiaga E, García-López A, Montes JM, Alegría A, de Dios C, Balanzá V, Sierra P, Perez J, Toledo F, Rodríguez A. Discapacidad en pacientes bipolares ancianos en tratamiento ambulatorio. Variables asociadas [Variables associated with disability in elderly bipolar patients on ambulatory treatment]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012 Jul-Sep;5(3):183-90. Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2011.04.004. Epub 2011 Jun 30. PMID: 22854613.
- Faraone SV, Glatt SJ, Su J, Tsuang MT. Three potential susceptibility loci shown by a genome-wide scan for regions influencing the age at onset of mania. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):625-30. doi: 10.1176/appi.ajp.161.4.625. PMID: 15056507.
- Fenn HH, Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, Beresford TP, Kirk G, Stedman M, Fiore L; VA Cooperative Study #430 Team. Medical comorbidity and health-related

quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord.* 2005 May;86(1):47-60. doi: 10.1016/j.jad.2004.12.006. Erratum in: *J Affect Disord.* 2006 Feb;90(2-3):275. Alshuler, Lori [corrected to Altshuler, Lori]. PMID: 15820270.

Fenn HH, Sommer BR, Ketter TA, Alldredge B. Safety and tolerability of mood-stabilising anticonvulsants in the elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 May; 5(3):401-16.

Forester BP, Sajatovic M, Tsai J, Pikalov A, Cucchiaro J, Loebel A. Safety and Effectiveness of Long-Term Treatment with Lurasidone in Older Adults with Bipolar Depression: Post-Hoc Analysis of a 6-Month, Open-Label Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018 Feb;26(2):150-159. doi: 10.1016/j.jagp.2017.08.013. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29146409.

Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke.* 1995 Jun;26(6):946-9. doi: 10.1161/01.str.26.6.946. PMID: 7762043.

Gebretsadik M, Jayaprabhu S, Grossberg GT. Mood disorders in the elderly. *Med Clin North Am.* 2006 Sep;90(5):789-805. doi: 10.1016/j.mcna.2006.05.015. PMID: 16962842.

Ghadirian AM, Lehmann HE. Neurological side effects of lithium. Organic brain syndrome seizures, extrapyramidal side effects and neuro changes. *Compr Psychiatry.* 1980; 21: 327-35.

Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry.* 2000 Oct;61(10):804-8; quiz 809. doi: 10.4088/jcp.v61n1013. PMID: 11078046.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry.* 2002 Mar;47(2):125-34. doi: 10.1177/070674370204700202. PMID: 11926074.

Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004 Apr;161(4):736-8. doi: 10.1176/appi.ajp.161.4.736. PMID: 15056521.

Gildengers AG, Mulsant BH, Begley AE, McShea M, Stack JA, Miller MD, Fagiolini A, Kupfer DJ, Young RC, Reynolds CF 3rd. A pilot study of standardized treatment in geriatric bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Apr;13(4):319-23. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.4.319. PMID: 15845758.

Gildengers AG, Whyte EM, Drayer RA, Soreca I, Fagiolini A, Kilbourne AM, Houck PR, Reynolds CF 3rd, Frank E, Kupfer DJ, Mulsant BH. Medical burden in late-life bipolar and major depressive disorders. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008 Mar;16(3):194-200. doi: 10.1097/JGP.0b013e318157c5b1. PMID: 18310550; PMCID: PMC2649793.

Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Butters MA. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009 Nov;11(7):744-52. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00739.x. Epub 2009 Aug 28. PMID: 19719787; PMCID: PMC2887714.

Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA, Anderson SJ, Begley A, Holm M, Rogers JC, Reynolds CF 3rd, Mulsant BH. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med.* 2013 Apr;43(4):801-11. doi: 10.1017/S0033291712001614. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22846332; PMCID: PMC3593938.

Glasser M, Rabins P. Mania in the elderly. *Age Ageing*. 1984 Jul;13(4):210-3. doi: 10.1093/ageing/13.4.210. PMID: 6475649.

Goldstein BI, Herrmann N, Shulman KI. Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):319-21. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.319. PMID: 16449489.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. Oxford University Press: New York. 1990.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd edition. Oxford University Press. 2007.

Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4):346-88. doi: 10.1177/0269881109102919. Epub 2009 Mar 27. PMID: 19329543.

Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, Krudop WA, Kerklaan BJ, Scheltens P, Stek ML, Pijnenburg YA. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan;87(1):64-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-308284. Epub 2015 Jan 24. PMID: 25618904.

Greenwald BS, Kremen N, Aupperle P. Tailoring adult psychiatric practices to the field of geriatrics. *Psychiatr Q*. 1992 Winter;63(4):343-66. doi: 10.1007/BF01066763. PMID: 1475329.

Hays JC, Krishnan KR, George LK, Blazer DG. Age of first onset of bipolar disorder: demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depress Anxiety*. 1998;7(2):76-82. PMID: 9614596.

Hays JC, Steffens DC, Flint EP, Bosworth HB, George LK. Does social support buffer functional decline in elderly patients with unipolar depression? *Am J Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1850-5. doi: 10.1176/appi.ajp.158.11.1850. PMID: 11691691.

Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci*. 2005 Apr;97(4):489-93. doi: 10.1254/jphs.fpe04007x. PMID: 15840952.

Hewick DS, Newburg P, Hopwood S, Naylor G, Moody J. Age as a factor affecting lithium therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 1977;4:201-5.

Himmelhoch JM, Neil JF, May SJ, Fuchs CZ, Licata SM. Age, dementia, dyskinesias, and lithium response. *Am J Psychiatry*. 1980 Aug;137(8):941-5. doi: 10.1176/ajp.137.8.941. PMID: 7416295.

Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE Jr, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jan;64(1):53-9. doi: 10.4088/jcp.v64n0111. PMID: 12590624.

Jeremy B, Robin J. Mania in old age: a first prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1990;5(4):215-22.

Johnson SL, Meyer B, Winett C, Small J. Social support and self-esteem predict changes in bipolar depression but not mania. *J Affect Disord*. 2000 Apr;58(1):79-86. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00133-0. PMID: 10760562. Referencia: Johnson 2000a

Johnson L, Andersson-Lundman G, Aberg-Wistedt A, Mathé AA. Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors. *J Affect Disord*. 2000



Aug;59(2):139-48. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00146-9. PMID: 10837882. Referencia: Johnson 2000b

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun;59(6):530-7. doi: 10.1001/archpsyc.59.6.530. PMID: 12044195.

Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):123-31. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00332-4. PMID: 12507745.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Mar;60(3):261-9. doi: 10.1001/archpsyc.60.3.261. PMID: 12622659.

Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 4th ed. Baltimore (MD): Williams and Wilkins. 1985.

Kennedy N, Everitt B, Boydell J, Van Os J, Jones PB, Murray RM. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychol Med*. 2005 Jun;35(6):855-63. doi: 10.1017/s0033291704003307. PMID: 15997605.

Kerstein AH, Schroeder RW, Baade LE, Lincoln J, Khan AY. Frontotemporal dementia mimicking bipolar disorder. *J Psychiatr Pract*. 2013 Nov;19(6):498-500. doi: 10.1097/01.pra.0000438190.04786.16. PMID: 24241504.

Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *Br J Psychiatry*. 1998 Jan;172:23-8. doi: 10.1192/bjp.172.1.23. PMID: 9534827.

Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*. 2003 Feb;73(3):261-9. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00004-6. PMID: 12547295.

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry*. 2004 Nov;185:372-7. doi: 10.1192/bjp.185.5.372. PMID: 15516544.

Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Dec;75(12):1662-6. doi: 10.1136/jnnp.2003.031773. PMID: 15548477; PMCID: PMC1738846.

Kessing LV, Søndergård L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Aug;62(8):860-6. doi: 10.1001/archpsyc.62.8.860. PMID: 16061763.

Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord*. 2006 Feb;8(1):56-64. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00278.x. PMID: 16411981.

Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Nov;65(11):1331-5. doi: 10.1001/archpsyc.65.11.1331. PMID: 18981345.

Kijne B, Rasmussen H, Kirk L. Lithiumdosis og alder [Lithium dosage and age]. *Ugeskr Laeger*. 1981 Jan;143(3):119-20. Danish. PMID: 7222255.

Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Haas GL, Salloum I, Conigliaro J, Pincus HA. General-medical conditions in older patients with serious mental illness. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Mar;13(3):250-4. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.3.250. PMID: 15728757.

Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Curr Opin Neurol*. 2010 Dec;23(6):628-32. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283404309. PMID: 20962637.

Koenig HG, Blazer DG. Epidemiology of geriatric affective disorders. *Clin Geriatr Med*. 1992 May;8(2):235-51. PMID: 1600475.

Kölling P, Knoppert-van der Klein EAM. Trastornos bipolares en el anciano. En: Vieta E, Gastó C, editores. *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1997; 512-16.

Konz HW, Meesters PD, Paans NP, van Grootheest DS, Comijs HC, Stek ML, Dols A. Screening for metabolic syndrome in older patients with severe mental illness. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Nov;22(11):1116-20. doi: 10.1016/j.jagp.2014.01.011. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24566238.

Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Nov;35(11):1333-9. doi: 10.1001/archpsyc.1978.01770350059005. PMID: 757997.

Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005 Jan-Feb;67(1):1-8. doi: 10.1097/01.psy.0000151489.36347.18. PMID: 15673617.

Kupka RW. Rapid Cycling. Discriminating factors in rapid and non-rapid cycling bipolar disorder. Thesis University Utrech, The Netherlands. 2003.

Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012 Mar;25(1):20-5. doi: 10.1177/0891988712436683. PMID: 22467842.

Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010 Dec;71(12):1689-95. doi: 10.4088/JCP.10m06347yel. PMID: 21190640; PMCID: PMC3317891.

Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord*. 2012 Dec 1;141(1):1-10. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.049. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22497876; PMCID: PMC3498820.

Lee CI, Jung YE, Kim MD, Hong SC, Bahk WM, Yoon BH. The prevalence of bipolar spectrum disorder in elderly patients with recurrent depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 May 8;10:791-5. doi: 10.2147/NDT.S63073. PMID: 24855364; PMCID: PMC4020892.

Lehmann SW, Rabins PV. Factors related to hospitalization in elderly manic patients with early and late-onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 Nov;21(11):1060-4. doi: 10.1002/gps.1607. PMID: 16955445.

Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jun;65(6):850-6. doi: 10.4088/jcp.v65n0618. PMID: 15291664.

Lin HC, Tsai SY, Lee HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: a six-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2007 Jun;100(1-3):49-54. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.016. Epub 2006 Oct 23. PMID: 17059847.

López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF, Marín-Mayor M. Abordaje terapéutico del trastorno bipolar en ancianos: tratamientos específicos y características especiales. *Psicogeriatría*. 2009; 1 (2): 115-125.

Machado-Vieira R, Luckenbaugh DA, Ballard ED, Henter ID, Tohen M, Suppes T, Zarate CA Jr. Increased Activity or Energy as a Primary Criterion for the Diagnosis of Bipolar Mania in DSM-5: Findings From the STEP-BD Study. *Am J Psychiatry*. 2017 Jan 1;174(1):70-76. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15091132. Epub 2016 Aug 13. PMID: 27523498; PMCID: PMC5205570.

Marín Mayor M, López Álvarez J, Sánchez Pérez M. Eutimizantes. En: Agüera Ortiz LF, Martín Carrasco M, Sánchez Pérez M, eds. *Psiquiatría geriátrica*. 3ª ed. Elsevier. Barcelona. 2021. p. 568-82.

Marino P, Schulberg HC, Gildengers AG, Mulsant BH, Sajatovic M, Gyulai L, Aljurdi RK, Evans LD, Banerjee S, Gur RC, Young RC; GERI-BD Study Group. Assessing bipolar disorder in the older adult: the GERI-BD toolbox. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Jan;33(1):e150-e157. doi: 10.1002/gps.4738. Epub 2017 May 22. PMID: 28543407; PMCID: PMC6093209.

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Sánchez-Moreno J. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom*. 2005;74(5):295-302. doi: 10.1159/000086320. PMID: 16088267.

Martino DJ, Strojilevich SA, Manes F. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb;28(2):142-8. doi: 10.1002/gps.3801. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22451354. Referencia: 2013a

Martino DJ, Strojilevich SA, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Teitelbaum J, Caravotta P. Relationship between neurocognitive functioning and episode recurrences in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):345-51. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.037. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23232419. Referencia: 2013b

McDonald WM, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Blazer DG. Occurrence of subcortical hyperintensities in elderly subjects with mania. *Psychiatry Res*. 1991 Dec;40(4):211-20. doi: 10.1016/0925-4927(91)90013-g. PMID: 1811239.

McDonald WM. Epidemiology, etiology, and treatment of geriatric mania. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Supp 13:3-11. PMID: 11153809.

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):721-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61516-X. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22265699.

Meeks S. Bipolar disorder in the latter half of life: symptom presentation, global functioning and age of onset. *J Affect Disord*. 1999;52:161-7.

Meisler MH, Grant AE, Jones JM, Lenk GM, He F, Todd PK, Kamali M, Albin RL, Lieberman AP, Langenecker SA, McInnis MG. C9ORF72 expansion in a family with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013 May;15(3):326-32. doi: 10.1111/bdi.12063. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23551834; PMCID: PMC3660726.

Molinari V, Marmion J. Relationship between affective disorders and Axis II diagnoses in geropsychiatric patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1995 Jan;8(1):61-4. PMID: 7710650.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382. PMID: 444788.

Montes JM, Alegria A, Garcia-Lopez A, Ezquiaga E, Balanzá-Martínez V, Sierra P, Toledo F, Alcaraz C, Perez J, de Dios C. Understanding bipolar disorder in late life: clinical and treatment correlates of a sample of elderly outpatients. *J NervMent Dis*. 2013 Aug;201(8):674-9. doi: 10.1097/NMD.0b013e31829c508d. PMID: 23896848.

Moorhead SR, Young AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group from 50 years. *J Affect Disord*. 2003 Feb;73(3):271-7. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00476-1. PMID: 12547296.

Mueser KT, Pratt SI, Bartels SJ, Swain K, Forester B, Cather C, Feldman J. Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *J Consult Clin Psychol*. 2010 Aug;78(4):561-73. doi: 10.1037/a0019629. PMID: 20658812; PMCID: PMC2931583.

Najafi L, Malek M, Hadian A, Ebrahim Valojerdi A, Khamseh ME, Aghili R. Depressive symptoms in patients with subclinical hypothyroidism--the effect of treatment with levothyroxine: a double-blind randomized clinical trial. *Endocr Res*. 2015;40(3):121-6. doi: 10.3109/07435800.2014.896924. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25775223.

NICE. Bipolar disorder: assessment and management. Clinical guideline [CG185]. 2017. Available at: [nice.org.uk/guidance/cg185](http://nice.org.uk/guidance/cg185).

Nivoli AM, Murru A, Pacchiarotti I, Valenti M, Rosa AR, Hidalgo D, Viridis V, Strejilevich S, Vieta E, Colom F. Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Nov;130(5):364-73. doi: 10.1111/acps.12272. Epub 2014 Apr 5. PMID: 24702648.

Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, Beaulieu S, Yatham LN, Berk M; International Society for Bipolar Disorders. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009 Sep;11(6):559-95. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00737.x. PMID: 19689501.

Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2007 Apr;190:359-60. doi: 10.1192/bjp.bp.106.029868. PMID: 17401045.

Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA; EMBLEM Advisory Board. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord*. 2009 Aug;116(3):176-83. doi: 10.1016/j.jad.2008.11.012. Epub 2008 Dec 14. PMID: 19087895.

Oshima A, Higuchi T. Treatment guidelines for geriatric mood disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999 Oct;53 Suppl:S55-9. PMID: 10560900.

O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry*. 1991 Jul;159:123-9. doi: 10.1192/bjp.159.1.123. PMID: 1888958.

Parvizi J, Anderson SW, Martin CO, Damasio H, Damasio AR. Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1708-19. doi: 10.1093/brain/124.9.1708. PMID: 11522574.

Pavlovic A, Marley J, Sivakumar V. Development of frontotemporal dementia in a case of bipolar affective disorder: is there a link? *BMJ Case Rep.* 2011 Feb 2;2011:bcr0920103303. doi: 10.1136/bcr.09.2010.3303. PMID: 22714610; PMCID: PMC3062335.

Ponce H, Kunik ME, Molinari VA, Orengo C, Workman R, Reich L. Divalproex sodium treatment in elderly male bipolar patients. *J Geriatr Drug Ther* 1999;12:55-63.

Popovic D, Reinares M, Goikolea JM, Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012 May;22(5):339-46. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.09.008. Epub 2011 Oct 15. PMID: 22000157.

Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry.* 1986 Aug;149:191-201. doi: 10.1192/bjp.149.2.191. PMID: 3535979.

Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1992 Aug;149(8):999-1010. doi: 10.1176/ajp.149.8.999. PMID: 1353322.

Pugh MJ, Copeland LA, Zeber JE, Wang CP, Amuan ME, Mortensen EM, et al. Antiepileptic drug monotherapy exposure and suicide-related behavior in older veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Nov; 60(11):2042-7.

Räsänen P, Tiihonen J, Hakko H. The incidence and onset-age of hospitalized bipolar affective disorder in Finland. *J Affect Disord.* 1998 Feb;48(1):63-8. doi: 10.1016/s0165-0327(97)00141-9. PMID: 9495603.

Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord.* 2002 Jun;70(1):19-26. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00456-6. Erratum in: *J Affect Disord.* 2003 Feb;73(3):301-2. PMID: 12113916.

Rej S, Herrmann N, Shulman K. The effects of lithium on renal function in older adults--a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012 Mar;25(1):51-61. doi: 10.1177/0891988712436690. PMID: 22467847.

Ritterhaus E. Die klinische Stellung des manisch-depressiven Irreseins. [The clinical status of manic depressive illness]. *Z ges Neurol Psychiat.* 1921;11(72):320-46.

Romans FE, McPherson HM. The social networks of bipolar affective disorder patients. *J Affect Disord.* 1992;25:221-8.

Roose SP, Bone S, Haidorfer C, Dunner DL, Fieve RR. Lithium treatment in older patients. *Am J Psychiatry.* 1979 Jun;136(6):843-4. doi: 10.1176/ajp.136.6.843. PMID: 443475.

Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009 Nov;19(11):791-5. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.06.002. Epub 2009 Jul 4. PMID: 19577437.

Sajatovic M, Popli A, Semple W. Ten-year use of hospital-based services by geriatric veterans with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 1996 Sep;47(9):961-5. doi: 10.1176/ps.47.9.961. PMID: 8875661.

Sajatovic M. Aging-related issues in bipolar disorder: a health services perspective. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2002 Fall;15(3):128-33. doi: 10.1177/089198870201500303. PMID: 12230082. Referencia: 2002a

Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002 Sep;17(9):865-73. doi: 10.1002/gps.719. PMID: 12221662. Referencia: 2002b

Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconcea N. Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents. *Drugs Aging.* 2005;22(1):39-54. doi: 10.2165/00002512-200522010-00003. PMID: 15663348. Referencia: 2005a

Sajatovic M, Blow FC, Ignacio RV, Kales HC. New-onset bipolar disorder in later life. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Apr;13(4):282-9. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.4.282. PMID: 15845753. Referencia: 2005b

Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, Evoniuk G. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Apr;13(4):305-11. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.4.305. PMID: 15845756. Referencia: 2005c

Sajatovic M, Bingham CR, Campbell EA, Fletcher DF. Bipolar disorder in older adult inpatients. *J Nerv Ment Dis.* 2005 Jun;193(6):417-9. doi: 10.1097/01.nmd.0000165296.50985.a8. PMID: 15920383. Referencia: 2005d

Sajatovic M, Blow FC, Ignacio RV. Psychiatric comorbidity in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006 Jun;21(6):582-7. doi: 10.1002/gps.1527. PMID: 16783798.

Sajatovic M, Kales HC. Diagnosis and management of bipolar disorder with comorbid anxiety in the elderly. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 1:21-7. PMID: 16426113.

Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Oct; 22(10):945-50. Referencia: 2007a

Sajatovic M, Blow FC, Kales HC, Valenstein M, Ganoczy D, Ignacio RV. Age comparison of treatment adherence with antipsychotic medications among individuals with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Oct;22(10):992-8. doi: 10.1002/gps.1777. PMID: 17323327. Referencia: 2007b

Sajatovic M, Coconcea N, Ignacio RV, Blow FC, Hays RW, Cassidy KA, Meyer WJ. Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: a 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry.* 2008 Jan;69(1):41-6. doi: 10.4088/jcp.v69n0106. PMID: 18312036. Referencia: 2008a

Sajatovic M, Calabrese JR, Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord.* 2008 Sep;10(6):662-71. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00614.x. PMID: 18837860. Referencia: 2008b

Sajatovic M, Chen P. Geriatric bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2011 Jun;34(2):319-33, vii. doi: 10.1016/j.psc.2011.02.007. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21536161.

Sajatovic M, Dines P, Fuentes-Casiano E, Athey M, Cassidy KA, Sams J, et al. Asenapine in the treatment of older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Jul;30(7):710-9. doi: 10.1002/gps.4213. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25335125; PMCID: PMC4830381. Referencia: 2015a

Sajatovic M, Strejilevich SA, Gildengers AG, Dols A, Al Jurdi RK, Forester BP, Kessing LV, Beyer J, Manes F, Rej S, Rosa AR, Schouws SN, Tsai SY, Young RC, Shulman KI. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord*. 2015 Nov;17(7):689-704. doi: 10.1111/bdi.12331. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26384588; PMCID: PMC4623878. Referencia: 2015b

Sajatovic M, Forester BP, Tsai J, Kroger H, Pikalov A, Cucchiaro J, et al. Efficacy of Lurasidone in Adults Aged 55 Years and Older With Bipolar Depression: Post Hoc Analysis of 2 Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *J Clin Psychiatry*. 2016 Oct;77(10):e1324-e1331. doi: 10.4088/JCP.15m10261. PMID: 27529375.

Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013 Sep;15(6):633-44. doi: 10.1111/bdi.12077. Epub 2013 May 7. PMID: 23651122.

Santos GD, Ladeira RB, Almeida JG, Aprahamian I, Forlenza OV, Lafer B, Nunes PV. Caregiver burden regarding elderly with bipolar disorder: An underrecognized problem. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018 Mar-Apr;51:134-135. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2017.10.011. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29157952.

Schaffer A, Mamdani M, Levitt A, Herrmann N. Effect of antidepressant use on admissions to hospital among elderly bipolar patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;21(3):275-80. doi: 10.1002/gps.1460. PMID: 16477586.

Schaffer CB, Garvey MJ. Use of lithium in acutely manic elderly patients. *Clin Gerontol*. 1984;3(1):58-60. doi: 10.1300/J018v03n01\_06

Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Beekman AT. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J Affect Disord*. 2010 Sep;125(1-3):330-5. doi: 10.1016/j.jad.2009.12.004. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20079932.

Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Beekman AT. Self-reported cognitive complaints in elderly bipolar patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Aug;20(8):700-6. doi: 10.1097/JGP.0b013e31822ccd27. PMID: 21857220. Referencia: 2012a

Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Dols A, Beekman AT. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: a follow-up study. *Bipolar Disord*. 2012 Nov;14(7):749-55. doi: 10.1111/bdi.12000. Epub 2012 Sep 21. PMID: 22998105. Referencia: 2012b

Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. 2000 Jun;58(3):215-21. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00111-1. PMID: 10802130.

SEPG. Documento de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. *Psicogeriatría* 2017;7(Supl 1):S1-S37.

Sheeran T, Greenberg RL, Davan LA, Dealy JA, Young RC, Bruce ML. A descriptive study of older bipolar disorder residents living in New York City's adult congregate facilities. *Bipolar Disord*. 2012 Nov;14(7):756-63. doi: 10.1111/bdi.12008. PMID: 23107221; PMCID: PMC4098752.

Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):461-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61842-0. Epub 2015 May 20. PMID: 26003379.

Shulman K, Post F. Bipolar affective disorder in old age. *Br J Psychiatry*. 1980 Jan;136:26-32. doi: 10.1192/bjp.136.1.26. PMID: 7357218.

Shulman KI, Tohen M, Satlin A, Mallya G, Kalunian D. Mania compared with unipolar depression in old age. *Am J Psychiatry*. 1992 Mar;149(3):341-5. doi: 10.1176/ajp.149.3.341. PMID: 1536272.

Shulman KI. Neurologic comorbidity and mania in old age. *Clin Neurosci*. 1997;4(1):37-40. PMID: 9056121.

Shulman KI, Herrmann N. Bipolar disorder in old age. *Can Fam Physician*. 1999 May;45:1229-37. PMID: 10349067; PMCID: PMC2328575.

Shulman KI, Rochon P, Sykora K, Anderson G, Mamdani M, Bronskill S, Tran CT. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ*. 2003 May 3;326(7396):960-1. doi: 10.1136/bmj.326.7396.960. PMID: 12727769; PMCID: PMC153852.

Sneed JR, Rutherford BR, Rindskopf D, Lane DT, Sackeim HA, Roose SP. Design makes a difference: a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jan;16(1):65-73. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181256b1d. Epub 2007 Nov 12. PMID: 17998306.

Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000 Mar;16(3):165-77. doi: 10.2165/00002512-200016030-00002. PMID: 10803857.

Sommer BR, Fenn HH, Ketter TA. Safety and efficacy of anticonvulsants in elderly patients with psychiatric disorders: oxcarbazepine, topiramate and gabapentin. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Mar;6(2):133-45.

Soria García-Rosel E, López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Importancia del diagnóstico diferencial de los síntomas depresivos en el trastorno bipolar. *Psicogeriatría*. 2019;9(1):37-39.

Spicer CC, Hare EH, Slater E. Neurotic and psychotic forms of depressive illness: evidence from age-incidence in a national sample. *Br J Psychiatry*. 1973 Nov;123(576):535-41. doi: 10.1192/bjp.123.5.535. PMID: 4766651.

Staekenborg SS, Su T, van Straaten EC, Lane R, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM. Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 May;81(5):547-51. doi: 10.1136/jnnp.2009.187500. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19965852.

Starkstein SE, Robinson RG. Mechanism of disinhibition after brain lesions. *J Nerv Ment Dis*. 1997 Feb;185(2):108-14. doi: 10.1097/00005053-199702000-00007. PMID: 9048703.

Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry*. 1998 May 15;43(10):705-12. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00084-5. PMID: 9606523.

Stoudemire A, Hill CD, Lewison BJ, Marquardt M, Dalton S. Lithium intolerance in a medical-psychiatric population. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998 Mar;20(2):85-90. doi: 10.1016/s0163-8343(97)00129-1. PMID: 9582592.

Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Aug;22(8):733-7. doi: 10.1002/gps.1730. PMID: 17146839.



- Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tondo L, Tohen M. Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. *Harv Rev Psychiatry*. 1993 Sep-Oct;1(3):131-44. doi: 10.3109/10673229309017072. PMID: 9384841.
- Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, Camacho Y, Pelton G, Liu X, Stern Y, Devanand DP. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):758-64. doi: 10.1212/wnl.58.5.758. PMID: 11889240.
- Tamashiro JH, Zung S, Zanetti MV, de Castro CC, Vallada H, Busatto GF, de Toledo Ferraz Alves TC. Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008 Nov;10(7):765-75. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00621.x. PMID: 19032708.
- Tohen M, Shulman KI, Satlin A. First-episode mania in late life. *Am J Psychiatry*. 1994 Jan;151(1):130-2. doi: 10.1176/ajp.151.1.130. PMID: 8267112.
- Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, Rosa AR, Scott J, Vieta E. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Jul;118(1):4-18. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01204.x. Epub 2008 May 22. PMID: 18498432.
- Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Jun;63(6):469-76. doi: 10.4088/jcp.v63n0602. PMID: 12088157.
- Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Huang YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Dec;9(8):868-75. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00498.x. PMID: 18076536.
- Umapathy C, Mulsant BH, Pollock BG. Bipolar disorder in the elderly. *Psychiatr Ann*. 2000;30:473-80.
- van Cott AC, Cramer JA, Copeland LA, Zeber JE, Steinman MA, Dersh JJ, et al. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system. *BMC Med*. 2010 Jan 11;8:4. doi: 10.1186/1741-7015-8-4.
- van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, Beekman AT. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Oct;18(10):894-904. doi: 10.1002/gps.944. PMID: 14533122.
- Van Gerpen MW, Johnson JE, Winstead DK. Mania in the geriatric patient population: a review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999 Summer;7(3):188-202. doi: 10.1097/00019442-199908000-00002. PMID: 10438689.
- Vasudev A, Harrison R. Prescribing safely in elderly psychiatric wards: survey of possible drug interactions. *Psychiatr Bull*. 2008;32(11):417-8.
- Vasudev A, Thomas A. 'Bipolar disorder' in the elderly: what's in a name? *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):231-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.02.013. Epub 2010 Mar 21. PMID: 20307944.
- Vederine FE, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Dec 1;35(8):1820-6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.05.009. Epub 2011 May 23. PMID: 21624424.
- Vorspan F, Bertoux M, Brichant-Petitjean C, Dubois B, Lépine JP. Relapsing-remitting behavioural variant of frontotemporal dementia in a bipolar patient. *Funct Neurol*. 2012 Jul-Sep;27(3):193-6. PMID: 23402681; PMCID: PMC3812761.

Warner JP. Old age psychiatry in the modern age. *Br J Psychiatry*. 2015 Nov;207(5):375-6. doi: 10.1192/bjp.bp.115.168625. PMID: 26527663.

Wijeratne C, Malhi GS. Vascular mania: an old concept in danger of sclerosing? A clinical overview. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(434):35-40. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01057.x. PMID: 17688461.

Woodward M, Jacova C, Black SE, Kertesz A, Mackenzie IR, Feldman H; ACCORD investigator group. Differentiating the frontal variant of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Jul;25(7):732-8. doi: 10.1002/gps.2415. PMID: 19823987.

Wylie ME, Mulsant BH, Pollock BG, Sweet RA, Zubenko GS, Begley AE, Gregor M, Frank E, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. Age at onset in geriatric bipolar disorder. Effects on clinical presentation and treatment outcomes in an inpatient sample. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999 Winter;7(1):77-83. PMID: 9919324.

Yassa R, Nair V, Nastase C, Camille Y, Belzile L. Prevalence of bipolar disorder in a psychogeriatric population. *J Affect Disord*. 1988 May-Jun;14(3):197-201. doi: 10.1016/0165-0327(88)90035-3. PMID: 2968383.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978 Nov;133:429-35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429. PMID: 728692.

Young RC, Falk JR. Age, manic psychopathology and treatment response. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1989;4:73-8.

Young RC. Treatment of geriatric mania. In: Shulman KI, Tohen M, Kutcher SP, editors. *Mood disorders across the life span*. New York, NY: Wiley-Liss; 1996. p.411-25.

Young RC. Bipolar mood disorders in the elderly. *Psychiatr Clin North Am*. 1997;20(1):121-36.

Young RC, Jain H, Kiosses DN, Meyers BS. Antidepressant-associated mania in late life. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 May;18(5):421-4. doi: 10.1002/gps.855. PMID: 12766919.

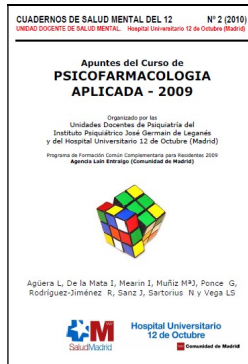
Young RC, Mulsant BH, Sajatovic M, Gildengers AG, Gyulai L, Al Jurdi RK, Beyer J, Evans J, Banerjee S, Greenberg R, Marino P, Kunik ME, Chen P, Barrett M, Schulberg HC, Bruce ML, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS; GERI-BD Study Group. GERI-BD: A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Lithium and Divalproex in the Treatment of Mania in Older Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2017 Nov 1;174(11):1086-1093. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.15050657. Epub 2017 Aug 4. PMID: 29088928; PMCID: PMC6214451.

Zanetti MV, Cordeiro Q, Busatto GF. Late onset bipolar disorder associated with white matter hyperintensities: a pathophysiological hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Mar 30;31(2):551-6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.10.004. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17107742.

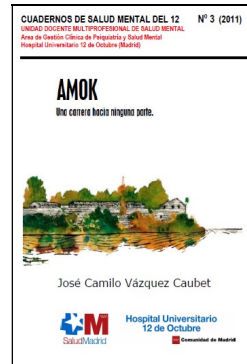
Colección **Cuadernos de Salud Mental del 12**



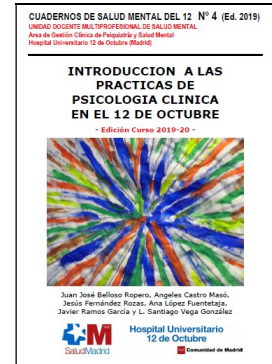
Aproximaciones contemporáneas a la Histeria



Psicofarmacología Aplicada - 2009



Amok. Una carrera hacia ninguna parte



Introducción a las Prácticas de Psicología Clínica en el 12 de Octubre



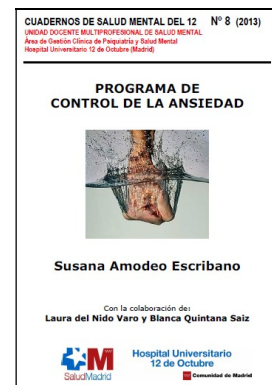
Sesiones Clínicas de Área. Curso 2010-11



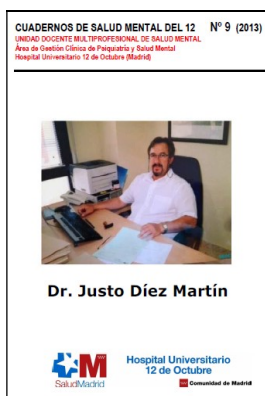
Guía de Tratamiento Psicoterapéutico Sistémico: Psicósomática Inf-Juv.



Casos Clínicos Seminario Psicoterapia. Curso 2011-12



Programa de Control de la Ansiedad



Dr. Justo Diez Martín



Fichas de Psicoterapias Manualizables



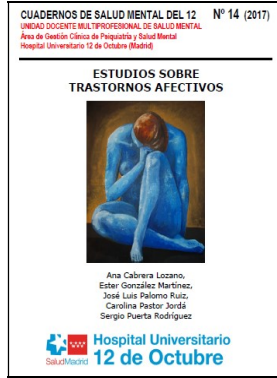
Programa de Terapia Grupal para Niños con Ansiedad



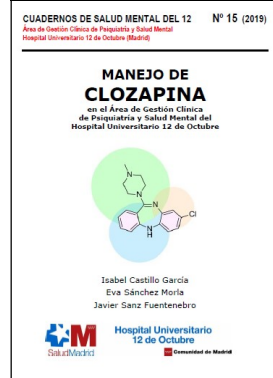
El individuo Paranoide



Manejo clínico y uso eficiente de Antidepresivos en A.E.



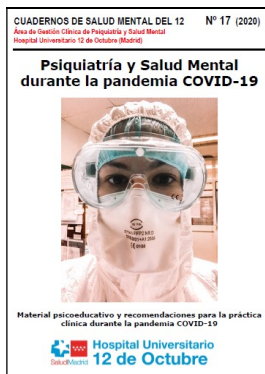
Estudios sobre Trastornos Afectivos



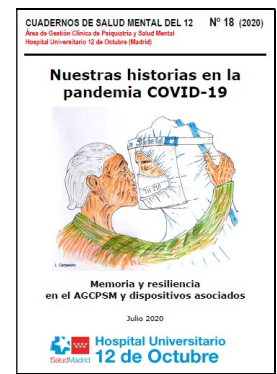
Manejo de Clozapina



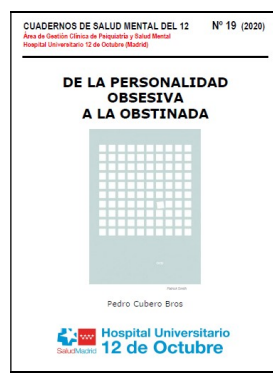
Trastornos (Des)adaptativos



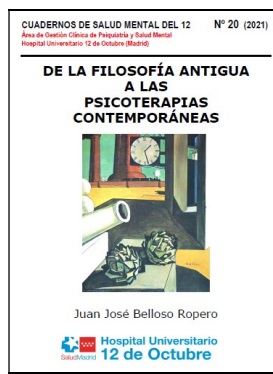
Psiquiatría y Salud Mental durante la pandemia COVID-19



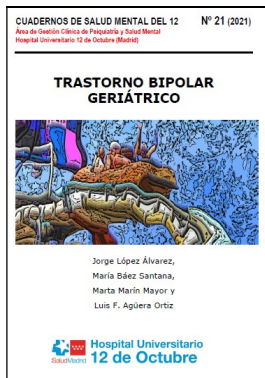
Nuestras historias en la pandemia COVID-19



De la personalidad obsesiva a la obstinada



De la Filosofía Antigua a las Psicoterapias Contemporáneas



Trastorno Bipolar Geriátrico