

C

apítulo 19

Trastornos del humor: episodio maniaco

L. Rojo Moreno, L. Livianos Aldana

CONCEPTO CONTEMPORÁNEO DE MANÍA

El concepto de manía ha seguido una evolución a lo largo de su historia reciente cuyos hitos principales, siguiendo a Koehler (1), son los siguientes:

El concepto de manía de Kraepelin se divide en varios síndromes mutuamente ligados como son la hipomanía, la agitación maniaca aguda, la manía paranoide, la manía delirante, y los estados mixtos. Además de ello, más de un clínico moderno se extrañaría de la tolerancia de Kraepelin y sus discípulos hacia los así llamados síntomas esquizofrénicos que pueden aparecer en el curso de las psicosis maníacas.

La decadencia del concepto kraepeliniano de manía empezó sin duda con la influencia del amplio concepto de esquizofrenia de Bleuler que expandió los límites de esta. En la decadencia de este concepto influyó no poco la antigua escuela de Heidelberg, bajo cuya ascendencia asistimos a la dominación de un amplio concepto de esquizofrenia y un estrecho concepto de manía debido fundamentalmente a la difundida obra de K. Schneider en la que la manía era una rareza clínica.

Frente a la influencia de estos dos hombres, la postura de K. Leonhard puede considerarse una clara tercera posición. El rechazo que hace de la dicotomía terminológica y nosologías kraepelinianas le fuerza a la elaboración de un complejo sistema.

Ahora bien, cuando se encaran los diversos grupos debidos a Leonhard, sin la carga de las consideraciones nosológicas, estos pueden ser vistos como un continuum de síndromes maníacos por lo que surge la cuestión de los criterios de orden. En primer lugar aparece el análisis de la transformación de los síndromes maníacos a lo largo del tiempo, por decirlo así, una consideración dinámica. Debemos a Carlson y colaboradores (2) un estudio prospectivo en el que dejaron a sus probandos, pacientes afectos de manías sin rasgos de otras afecciones, evolucionar libremente sin medicación con la finalidad de conocer la evolución natural de la enfermedad. Encontraron por una parte un recorrido de los diversos estadios con un empeoramiento progresivo de los estados maníacos, aunque este recorrido tenía distintas velocidades para distintos pacientes. Por otra, que estos estadios en el camino de la mejoría volvían a recorrerse en el mismo sentido. Los autores comprimieron sus resultados en una secuencia acortada de tres estadios y dedujeron que los cuadros de Kraepelin de manía paranoide y manía delirante mantenían una similitud llamativa con los estadios II y III de sus pacientes, en los cuales los trastornos del pensamiento, la labilidad afectiva extrema, el delirio y las alucinaciones tomaban el dominio del cuadro. Junto a esta consideración dinámica del continuum sindrómico maniaco aparece un segundo aspecto: el que este continuum se encuentra tendido entre un polo que

denominaríamos más “afectivo” y otro que consideraríamos más “esquizofrénico” como puede verse en la Tabla I.

Con esto vemos que las líneas maestras del concepto de manía fueron trazadas hace ya bastantes años, permaneciendo el mismo poco modificado hasta nuestros días. Sigue siendo, según el espacio que le dedique cada autor, un cuadro en el que sobresale la exaltación que suele ser, aunque no necesariamente, eufórica. Junto a esto, el resto del ya conocido cortejo sintomático que por lo común le acompaña. En los casos más graves, la evolución puede llevar a las alucinaciones auditivas y visuales y a los delirios sin que esto invalide el diagnóstico inicial.

ANÁLISIS PSICOPATOLÓGICO DEL TIPO CLÍNICO MANÍACO

Seguiremos la ordenación de la sintomatología de la manía expuesta por M. Rojo en sus Lecciones de Psiquiatría (3) que nos parece la más adecuada por su exposición sistemática. Simultáneamente la enriqueceremos con las investigaciones más recientes en este campo.

MANIFESTACIONES DE LA MANÍA EN LA ESFERA AFECTIVA: PATOPSIQUE

Sentimientos somatosensoriales

El maniaco se siente muy bien, fuerte potente, ágil... Se siente “como nunca” de bien, por lo que

no tiene conciencia de enfermedad y rechaza a menudo el tratamiento. Sin embargo no es rara la disforia al principio del cuadro (4). En la comida la actitud es irregular: en ocasiones se olvidan de comer, pero otras veces comen mucho y disfrutan en extremo de ello. En la vida sexual, si se trata de un hipomaniaco, puede darse el donjuanismo en el caso de un hombre, o mesalinismo en el caso de una mujer.

Sentimientos del estrato psicovital

Distinguiremos los sentimientos situacionales de los orientativos así como los individuales de los transitivos.

Individuales situacionales

Alegría-tristeza. En el maniaco la alegría no es normal, por ello no puede considerarse la manía como la psicopatología de la alegría. En la manía lo que se da es una pseudo-alegría que se podría llamar más bien jocosidad. El maniaco se siente alegre pero “sin querer hablar a nadie”, siente que él se lo merece todo y por lo tanto lo exige (exigencia erética). Esta jocosidad puede ser de distintos tipos: la jocosidad exigente que aunque en principio hace que el maniaco parezca amable, conlleva consigo paratimias coléricas si alguien le lleva la contraria. Por otra parte vemos también la jocosidad hiperhedónica que se caracteriza porque al sujeto le gusta todo... Es un júbilo fuera de la realidad que raramente da lugar a paratimias maníacas.

Tabla I

Esquema de las concepciones de la manía según Schneider, Kraepelin y Leonhard. Las líneas representan separaciones nosológicas. Como se ve, Kraepelin no marcaba dichas separaciones en el ámbito de su concepto de psicosis maniaco-depresiva

Schneider	K. Kraepelin	K. Leonhard
<i>Polo esquizofrénico</i> Determinadas formas de esquizofrenia maniforme	Determinadas formas de manías paranoides, manías delirantes, agitación maníaca, estados mixtos	Tipos variados de esquizofrenia no sistematizadas maniformes
Otras formas de esquizofrenias maniformes	Otras formas de manías paranoide, manía delirante, agitación maníaca, estados mixtos	Tipos variados de psicosis cicloides maniformes
Otras formas de esquizofrenias maniformes	Otras formas de manía paranoide, manía delirante, agitación maníaca, estados mixtos	Distintas formas de euforias puras ----- Distintas formas de manía monopolar
Ciclotimia, manía	Hipomanía	Distintos tipos de manía bipolar (en el seno de la psicosis maniaco-depresiva)
<i>Polo maniaco</i> Tomado de Koehler (1).		

Individuales orientativos

Cólera-miedo. El maníaco tiende hacia la cólera, que se presenta sobre todo cuando se le impide hacer según sus deseos. La hostilidad del paciente maníaco es máxima durante la fase y disminuye tras esta (5).

Sentimientos psicoespirituales

Los pacientes maníacos se sienten superiores, guiados por altos ideales y predomina en ellos la autoexpansión: se sienten capaces de hacer cualquier cosa. Avasallan a los otros, no respetan a nadie. Curiosamente la autoestima de los maníacos es menor que la de los depresivos (6) y no hay diferencias en cuanto a la satisfacción vital entre unipolares, bipolares y controles (7).

Otros sentimientos

En ocasiones tienen unos sentimientos nuevos (neotimias), de una dicha especial, que les hace creerse elegidos para convertirse en modelos de una nueva humanidad.

MANIFESTACIONES DE LA MANÍA EN EL BLOQUE OPERATIVO: NOOPSIQUE

Manifestaciones de la manía a nivel de la percepción

No existen en el maníaco pseudopercepciones. Hay una hiperestesia sensorial (no timopática) en el sentido de que el oído rinde más, parece que se vea mejor, se saborean mejor las cosas. Gracias a la cibernética sabemos que las percepciones son el resultado de la integración de los estímulos de una forma gestáltica. Esta integración precisa una energía y si esta energía se desborda se puede entender que en ocasiones se haya comprobado que realmente había una mayor agudeza visual y auditiva. Toda sensación conlleva una tonalidad afectiva, que al encontrarse exagerada en estos trastornos hace posible que en el maníaco toda sensación se acompañe de una marcada entrañabilidad. En la percepción musical, en los sujetos normales, el tempo rápido conduce a la experiencia de una mayor tensión, mientras que en los maníacos, se asocia a una mayor alegría (8). Los maníacos tienden a sobrestimar el tiempo transcurrido y los depresivos a infravalorarlo (9). Frente a ese tempo acelerado, la amplitud de la percepción en la manía es reducida, indistinguible de la de la esquizofrenia (10).

Manifestaciones de la manía a nivel de la memoria

El maníaco experimenta una gran facilidad de evocación (recuperación de la información), esto es, los recuerdos le afloran fácilmente. Estos recuerdos salen filtrados, como si sólo se dejara pasar lo positivo, de tal forma que todos los recuerdos son positivos, eufóricos, apenas se recuerdan los acontecimientos tristes, florecen los logros alcanzados y todo aquello que tiene valor positivo en la biografía. No se falsean los recuerdos, sino que sólo se seleccionan los positivos. Existe pues una alomnesia (hipomnesia selectiva) para los recuerdos tristes, problemas, etc... En cualquier caso, las redes mnésicas son inefectivas, lo que implica un decremento de la memoria a largo plazo (11).

Manifestaciones de la manía en el ámbito del pensamiento

El pensamiento en el maníaco se ve afectado tanto en su contenido como en su forma.

Contenido

El maníaco puede tener falsas creencias, ideas delusivas (deliroides) que surgen secundariamente al trastorno de la vitalidad, de la afectividad. Estas ideas deliroides son frecuentemente de autoexpansión: creen que pueden mover el mundo, pudiendo incluso resultar chistosos al explicar sus ideas. Estas ideas deliroides pueden llegar a trastornar la memoria, deformándola y haciendo que se inventen recuerdos. Los trastornos graves del contenido suelen darse en los estadios más graves de la manía (12).

Forma

A la cabeza del maníaco afluye tal torrente de ideas que se ve imposibilitado para articularlas y le cuesta un enorme trabajo encadenar unas ideas a otras, según una línea directriz, de tal forma que el interlocutor acaba preguntándose: “¿dónde va a parar?”. A costa de un gran esfuerzo puede conseguir un pensamiento divagador que va desde un principio hasta un final pero que se aleja, divagando, momentáneamente para volver luego a la línea directriz. Otras veces el enfermo se encuentra imposibilitado para llegar a un final y pasa de un tema a otro, que sólo era una ramificación en el tema inicial. De este modo nunca responde a lo que le preguntamos, sino que divaga y divaga. Es lo que llamamos pensamiento fugitivo o fuga de ideas.

Uno de los hitos en la investigación de los trastornos del lenguaje en la manía se debe a Binswanger (13). Desde entonces es mucho lo que se ha investi-

gado en lo relativo a los trastornos de la forma del pensamiento en los maníacos, comparándolo frecuentemente con los trastornos que aparecen en los pacientes esquizofrénicos. Frente a este grupo, que representa el patrón de referencia de los trastornos del pensamiento, los maníacos presentan mayores alteraciones en el pensamiento (14,15). En cualquier caso estos trastornos del pensamiento constituyen un rasgo que depende del estado psicótico (16). Es obvio, pero no está de más decirlo, que los llamados síntomas negativos son raros en la manía (17).

Manifestaciones de la manía en la esfera de la inteligencia

En el paciente maníaco no hay alteración de la inteligencia. A pesar de la gran actividad que desarrolla, no hay creatividad.

Alteraciones a nivel de la conciencia

En algunos casos, cuando la alteración es extremadamente intensa, pueden darse cuadros confusionales. El ritmo de la conciencia sueño-vigilia se ve alterado, apareciendo insomnio de manera casi habitual.

MANIFESTACIONES DE LA MANÍA EN LA VIDA ACTIVA: POINEPSIQUE

Expresión

Se elevan las líneas de la cara y dan una expresión de juventud. Su aspecto es brillante, de suficiencia, de contento...

La escritura

Tienden a escribir ascendiendo los renglones. Aumenta el grosor del trazado de la firma. Las letras son más grandes.

El dibujo

El maníaco pierde la línea del dibujo que al igual que su pensamiento se hace fugitiva. Los colores que predominan son brillantes: rojo, azul y verde. La expresión gráfica del enfermo maníaco corre por caminos paralelos a los de su sintomatología (18).

La motórica

Se caracteriza por la abundancia, por la gran inquietud psicomotriz que no le permite estar quieto un

solo momento. Constantemente se están entrometiendo en las cosas de los otros. Cuando duerme, lo hace por períodos cortos. Empiezan muchas cosas pero luego no las acaban. Puede llegar a ocurrírseles tantas cosas que se quedan inmovilizados (estupor maníaco) o pasar a un cuadro de agitación intensa. Los maníacos puntúan más alto en la *Sensation Seeking Scale* de lo que lo hace el resto de la población (19).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Dado que las nosotaxias modernas no reconocen los cuadros maníacos unipolares sino que la manía queda encuadrada en el seno de trastornos bipolares cabe dirigir al lector al capítulo en que se abordará la epidemiología de los mismos. Y esto pese a que un cierto porcentaje de personas sólo sufre cuadros maníacos en su vida (20).

ESTUDIOS DE INCIDENCIA

Para Alonso Fernández en 1950 las tasas eran de 0,25% para la psicosis maníaco-depresiva, de 0,04% para la manía y de 0,70% para las depresiones; mientras que en 1970 las tasas eran de 0,25%, 0,05% y de 2,45% respectivamente.

La incidencia de la manía parece estar aumentando en contra de lo esperado por los efectos de los normotímicos (21). Esto puede ser debido a: 1) Cambio biológico de la afección, que adquiriría mayor virulencia. 2) Menor tolerancia social a los cuadros maníacos, lo que llevaría más frecuentemente al ingreso. 3) Cambios en el comportamiento diagnóstico de los profesionales, hipótesis por la que parecen inclinarse Symonds (22). De todas formas no todos los autores están de acuerdo en el aumento de incidencia de la manía (23,24).

TASAS HOSPITALARIAS

Un trabajo que resulta ya clásico es el de Leff et al. (25) que estudian y comparan las admisiones hospitalarias en Londres y Aarhus. Las admisiones con el diagnóstico de manía fueron respectivamente de 3,1 para varones y de 2,0 en mujeres por cada 100.000 habitantes en el caso de Londres, y de 3,1 y 2,3 respectivamente en el caso de Aarhus. Explican estas diferencias porque en Londres había en esos momentos un 45% de inmigrantes mientras que estos eran mínimos en Dinamarca. De forma similar, aunque sin especificar primeros ingresos, las cifras son del 0,5% para la ciudad de Nueva-York, 0,70% para Noruega y del 1,12% para Suecia (26). El diagnóstico de manía en el *Neuropsychopharmacology Research Unit del Bellevue Psychiatric Hospital* en 1972 fue del 0,1% de todos los ingresos (27).

FACTORES DE RIESGO

Sexo

Cuando se considera únicamente la manía, el porcentaje de hombres es de un 58% (28).

Edad de comienzo

Estudios anteriores mantienen que la incidencia de la manía aumenta con la edad, y que la mitad de los casos nuevos aparecen entre aquellos que han pasado de los 50 años (29). Estos estudios longitudinales contradicen los resultados de estudios retrospectivos en los cuales la edad de comienzo varía de 24 a 31,5 años con una moda de 30 años (26,30).

Raza

Los cuadros maniacos en China son similares a los que se ven en Occidente, con la salvedad de que encuentran un 33% de cicladores rápidos frente a un 13-16% en América (31). Los datos de Makanjuola (32,33) son interesantes puesto que parecen mostrar que la manía en el seno de los trastornos bipolares es más frecuente entre los Yorubas nigerianos, aunque no se trata de estudios epidemiológicos sino clínicos.

Rango en la fratría

Por lo que a la manía se refiere: 1) No hay diferencias entre la formas maniacas monopolares y bipolares con respecto al rango en la fratría. 2) Si se consideran ambas formas simultáneamente, no hay relación estadística significativa entre la enfermedad y el rango en la fratría. 3) El paciente maniaco tiende a pertenecer a una familia de 4 hijos o más (34).

Estacionalidad

Desde la antigüedad se ha observado que existe una variación de la aparición de los trastornos maniacos en relación a la influencia de las épocas del año y otros factores climáticos. Algunos trabajos antiguos parecían apoyar estas impresiones clínicas (35). Sin embargo en un excelente trabajo, Müller y colaboradores mediante la revisión de trabajos anteriores y la elaboración de datos propios, niegan que se pueda establecer una relación entre ingresos psiquiátricos y estacionalidad (36). Este trabajo se ha visto corroborado más recientemente (37-39), en un estudio retrospectivo y prospectivo de pacientes bipolares que en conjunto abarcaba 7 años, y en el que se pone de manifiesto una estacionalidad significativa en las recaídas maniacas. Barcia et al. (40) encuentran que

las manías típicas tienen una mayor incidencia en los meses centrales del año, mientras que las manías atípicas lo tienen en primavera y en invierno.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS MANÍACOS CON RESPECTO A LOS TRASTORNOS BIPOLARES

Un trabajo reciente (41) hace referencia a datos que pueden considerarse ya clásicos. Según el mismo, los porcentajes de manías dentro de la psicosis maniaco depresiva son de 8,3% para Rennie en 1942; de 9,6% para Bumke en 1948 y de 4,1% para Kinkelin en 1954 (41). Otro trabajo del mismo año de Kubacki estima que entre un 10 y un 50% de la población afecta de psicosis maniaco-depresiva padece episodios de manía. En la revisión retrospectiva de este autor, un 0,85 del total de pacientes ambulatorias padecía manía o hipomanía (42). Para este autor los casos de manías unipolares son de 38,4% para los hombres y de 22,2% para las mujeres. Sin diferenciar por sexos para Nurnberger y colaboradores en 1979, un 16% de los trastornos bipolares que atendían en una clínica de litio eran casos de manías puras (43).

Epidemiología de los trastornos maniacos

Loren y colaboradores (34) publicaron hace años un trabajo retrospectivo que diferencia los casos de manía monopolar (50,5%) de los bipolares. La edad de comienzo es de 20-24 y de 40-44 años para los casos bipolares y de 25-29 y 50-54 para los monopulares. Un 54,2% son hombres si se consideran la totalidad de los casos, mientras que el porcentaje pasa a ser del 55,6% en los pacientes monopulares y del 52,8% en los bipolares. No encuentran diferencias significativas entre las formas monopulares y bipolares por lo que al estado civil se refiere, pero el número de separados o divorciados es significativo con respecto a la población general.

Además de este trabajo, Krauthammer et al. (26) nos dan cifras específicas para la manía siendo estas del 0,24% en Nueva Zelanda, del 0,77% en Islandia y del 0,61% en Dinamarca. Para ellos, la manía es la más rara de las afecciones con un riesgo de morbilidad de menos de la mitad de la esquizofrenia. Más recientemente en el estudio epidemiológico de Edmonton se dan cifras del 0,6% para la prevalencia de manía a lo largo de la vida para ambos sexos. El riesgo para el sexo masculino sería del 1,4%, frente al 0,65% para el femenino (44). En cuanto a la hipomanía los datos procedentes del estudio epidemiológico longitudinal realizado en Zurich, estiman una prevalencia anual del 4% (45).

Para acabar con este apartado recogemos algunos datos que tienen un interés clínico práctico: un psi-

quiatura que atienda a una población de 35.000 habitantes verá un caso al año de manía; se estima la incidencia de nuevos casos de 2,6 por 10.000 habitantes/año en Inglaterra y Dinamarca; sólo un individuo de cada 200 desarrolla la enfermedad; antes de la era del litio se estimaba la prevalencia en 10 pacientes por cada 100.000 habitantes (43).

ETIOPATOGENIA DEL TIPO CLÍNICO MANÍACO

LA MANÍA DESDE EL PUNTO DE VISTA PSICOLÓGICO

Teorías psicodinámicas clásicas

No puede decirse que S. Freud dedicara mucha atención al análisis de los cuadros maniacos. Los esfuerzos teóricos para asir el problema de la manía en el psicoanálisis han pasado por varios estadios. Inicialmente, la manía fue enfocada desde el punto de vista libidinoso. Estudios más recientes han recalorado el papel de los componentes estructurales del aparato psíquico y la importancia de las relaciones objetales junto a su representación intrapsíquica. Puesto que el verdadero propósito del vuelo maniaco es el de evitar la introspección, la manía no se presta a una interpretación psicoanalítica fructífera. Pese a ello, hay un acuerdo general en que la manía representa un medio para evitar la percepción de la depresión interna e incluye un fuerte elemento de negación de una realidad dolorosa y un vuelo en una realidad externa. En otras palabras, la manía es esencialmente una negación de los afectos depresivos subyacentes por medio de la proclamación de los opuestos específicos. Puesto que los maniacos no desean ser conscientes de esos sentimientos internos dolorosos, no pueden permitirse el empatizar con los demás, y devienen así emocionalmente aislados. Según Stein, autor al que seguiremos en lo sucesivo (46), la explicación original de los mecanismos dinámicos del tipo de trastorno afectivo maniaco es aún claramente útil. Mantiene que las diferencias entre el ego y el superego desaparecen aparentemente en el tipo maniaco, mientras que en la reacción depresiva el ego está totalmente adinámico y el superego omnipotente. En la manía el ego ha recobrado la omnipotencia bien sea triunfando de alguna manera sobre el superego y tomando la omnipotencia, bien sea uniéndose con el super-ego y participando de su poder. Como consecuencia de este cambio, un tremendo acúmulo de energía psíquica es bruscamente liberado para buscar gratificación del mundo exterior en una especie de celebración orgiástica de libertad. Más importante que nada, la sumamente dolorosa pérdida de la autoestima es reemplazada por una tremenda autoestima y un sentimiento de que la persona es poderosa, es capaz de cualquier cosa, no puede equivocarse y tendrá éxito en todo. Obviamente,

este tipo de sentimiento en casos extremos de excitación maniaca puede apartarse fuertemente de la realidad y llevar a errores en el juicio y actos.

Otras teorías psicodinámicas

Melanie Klein es la autora que quizás ha dedicado una atención más especial al fenómeno maniaco. Para ella los síndromes maniacos e hipomaniacos reflejan un predominio de la constelación de las defensas maniacas. Las defensas maniacas que enumeraremos a continuación hay que sumarlas a dos defensas propias de la posición depresiva que llevadas al extremo forman parte de los mecanismos maniacos. Estas son: omnipotencia, identificación con el superego, introducción compulsiva, triunfo maniaco, e idealización maniaca extrema.

LA MANÍA DESDE EL PUNTO DE VISTA SOMATÓSICO

Relación de la manía con otros trastornos

Relación de la manía con la depresión

Puede parecer paradójico el relacionar la manía con la depresión cuando desde el punto de vista psicopatológico se trata del reverso de la moneda, la otra cara de la depresión. Dos son las relaciones importantes que podemos nombrar entre la depresión y la manía. Por una parte la alternancia de la misma en los trastornos bipolares, alternancia que llevó a Falret a describir la “locura de doble forma” y a Baillarger, casi simultáneamente, a describir la “locura circular”. Más tarde, Kahlbaum diferenció la distimia, como forma crónica de la melancolía, de la ciclotimia caracterizada por las fluctuaciones del humor. Por la otra, los llamados estados mixtos en los que tiene lugar la presentación simultánea de síntomas depresivos y maniacos. Aunque son conocidos desde antiguo, recientes estudios pretenden afianzar la existencia de estos estados mixtos que constituyen del 30 al 50% de los trastornos bipolares (47,48).

Relación de la manía con la esquizofrenia

Las relaciones entre manía y esquizofrenia no son todo lo claras como debieran parecer. Muchos pacientes presentan un cuadro clínico que combina síntomas afectivos con síntomas esquizofrénicos más típicos, como los síntomas de primer orden de K. Schneider. El concepto de psicosis esquizoafectiva fue introducido por Kasanin en 1933. Definió la misma como una psicosis con una mezcla de síntomas afectivos y esquizofrénicos, que por regla general tenía buen pronóstico. Su agrupación ha pasado de la

clásica, junto a las esquizofrenias, a añadirse a las psicosis afectivas para, en la actualidad, plantearse una posibilidad no plenamente explorada que es la constitución de un grupo aparte de psicosis. Junto al término de psicosis esquizoafectiva, han surgido otros como los de psicosis esquizofreniforme, esquizofrenia de buen pronóstico, manía atípica, oneirofrenia y psicosis cicloide. Las psicosis cicloides descritas por Kleist se incluyen por lo común en el cuerpo de las psicosis esquizoafectivas pero existen evidencias de que difieren de la esquizofrenia, trastornos afectivos, y la amorfa categoría de las psicosis esquizoafectivas. En la psicosis cicloide predomina la perplejidad y la confusión, es más frecuente en las mujeres y el curso difiere del de la esquizofrenia y trastornos afectivos (49). Estudios familiares también sugieren que se trata de una entidad diferenciada (50).

En 1921 Kraepelin afirmaba que los síntomas psicóticos (entendiendo éstos como alucinaciones y delusiones) son con frecuencia concomitantes de la manía. Esto se ha visto corroborado por estudios más recientes (51) algunos de los cuales ya hemos nombrado anteriormente (12). En cualquier caso su presencia parece tener más relación con la gravedad del cuadro maníaco (52) y una importancia pronóstica (53). En general no ha habido una atención adecuada a la diferenciación de la manía psicótica en cuanto a pruebas de laboratorio se refiere. Parece haber diferencias en cuanto a la PSD, neurotransmisores, pero no en el EEG y pruebas psicométricas (54). Tampoco hay diferencias en cuanto a las variables demográficas, historia familiar y evolución a largo plazo (52-55). Otro tanto cabe decir de otro de los síntomas clásicos que diferencia las esquizofrenias de las manías como es el del embotamiento afectivo que también parece tener relación con la gravedad de la manía (56).

La manía secundaria

En psiquiatría, los vocablos primario y secundario tienen unas connotaciones muy delimitadas. En su aplicación puramente psiquiátrica fue utilizado en primer lugar por E. Bleuler en 1911 al referirse a los síntomas de la esquizofrenia que se derivaban de un modo directo del proceso somático hipotético causante de la enfermedad. Para la depresión y manía la distinción fue propuesta por Robins & Guze en 1972 y detallada por Krauthammer & Klerman en un trabajo muy citado de 1978 quienes llaman manía secundaria a una variedad de la misma en la cual una afección somática o una sustancia química esta implicada como causa. Los criterios son los del DSM-III pero sin antecedentes personales y/o familiares de psicosis maníaco depresiva o depresión y con antecedentes médicos o farmacológicos. En la revisión que efectúan para documentar el concepto de manía secundaria, Krauthammer & Klerman (1978) incluyen casos de encefalitis viral transitoria, fiebre Q, meningioma, glioma, tumores intracraneales, y operaciones. A pesar de que el estudio de estos autores cuenta ya con bastantes años no ha perdido su vigencia por lo que seguimos recomendando su lectura (57).

Estas manías secundarias parecen surgir en edades más avanzadas que las clásicamente descritas, tener menor número de episodios depresivos, menos frecuentemente historia familiar de trastornos afectivos, sintomatológicamente cursan con más irritabilidad, no tienen síntomas de primer orden y sí que aparecen cambios orgánicos de la personalidad (58). También se han caracterizado por mayor duración del trastorno, ingresos más largos, síntomas psicóticos más duraderos y menos diagnósticos de trastornos de la personalidad (59).

En este apartado no vamos a citar los múltiples trastornos físicos o sustancias psicótropas que han sido consideradas como inductoras de cuadros maníacos ya que ello es objeto de otro apartado de la presente obra. Sí queremos hacer una mención, por su importancia teórica y carácter polémico, de la asociación de la manía con la utilización de tratamientos antidepresivos.

Inducción por fármacos antidepresivos

En la revisión que hemos efectuado de la literatura hemos encontrado referencias respecto a la fluotexina (60-63); el trazodone (64-66); la fenelcina (67); la procarbina (68); la pargilina (69); por la asociación de IMAO y triptófano (70,71); la sertralina (72), también por la reducción del litio, no tanto por la dosificación alcanzada, sino por la proporción en la que dicha reducción se efectúa (70) y por la retirada de los antidepresivos tricíclicos (73-76).

Vemos que la literatura es muy rica en el sentido de la relación entre cuadros maníacos y antidepresivos. En una revisión de Bunney de 80 trabajos, encuentra manía o hipomanía en 8,6% de los casos tratados con tricíclicos y en el 11,1% de los tratados con IMAO (77). El cuadro maníaco se presenta durante o al retirar el tratamiento y es independiente de la estructura química o el grado de selectividad de los locus de acción de los fármacos (75,73). Los cicladores son jóvenes, con edad de comienzo temprana, mayor número de hospitalizaciones al año, y antecedentes familiares de enfermedad mental excepto alcoholismo (78). Algún estudio parece indicar que el cambio de fase supuestamente atribuido a los antidepresivos tricíclicos es probablemente una manifestación aleatoria del trastorno bipolar (79). También se ha sugerido que la manía asociada al tratamiento antidepresivo se presenta con síntomas más moderados y limitados en el tiempo que la manía espontánea (80). Como dato curioso anotaremos que el 67% de los que tuvieron un episodio hipomaniaco en estas circunstancias lo sufrieron al dejar el tratamiento antidepresivo (81).

Un trabajo que sigue siendo modélico es el de Angst (82) quien estudia de modo retrospectivo los cambios de depresión a manía en el famoso psiquiatra de Burgholzi, entre 1920 y 1982, con los siguientes resultados: 1) A lo largo de este siglo hay un incremento constante de ingresos por depresión y manía pero la proporción se mantiene constante. 2) Debido a este incremento el clínico observa más cambios entre depresión y manías. 3) Un 7% de los pacientes admitidos por depresión tuvieron una fase maniaca o hipomaniaca (5,3% hipomaniaca y 1,7% maniaca). 4) La única diferencia es que los bipolares tienen 8 veces más fases que los unipolares. Se hallan igualmente distribuidos entre los sexos y no difieren en los antecedentes familiares de enfermedad mental o suicidio. 5) La bipolaridad se correlaciona con un número superior de episodios previos, readmisiones y cambios de fases. Luego, los estudios que seleccionan las readmisiones representan en exceso a los cicladores. 6) No hay incremento en los cambios de ciclo a lo largo del siglo, por ello no puede afirmarse una influencia atribuible a los cambios terapéuticos.

Inducción por tratamientos de choque

Poco después de la introducción de la TEC se hizo evidente que estados transitorios de hipomanía y, más raramente, de estados maníacos pueden ser concomitantes del blanqueo depresivo. Un trabajo reciente mantiene que el 6% de los pacientes afectivos tratados con TEC desarrolló un episodio maniaco (83). Como dato curioso diremos que se han descrito casos de hipomanía a continuación de crisis parciales complejas (84).

La manía puerperal

La psicosis puerperal es más frecuentemente de tipo afectivo y la manía no es infrecuente (85,86), ya que constituye aproximadamente un 20% de los casos (87). Se ha resaltado la ausencia de antecedentes familiares entre sus casos y se concluye que el puerperio es un estímulo potente capaz de desencadenar manía. Las mujeres con manía puerperal tienen menor probabilidad de tener recurrencia de la manía en un corto seguimiento. Simultáneamente, tienen más probabilidad de tener síntomas psicóticos o de primer orden que aquellas en que la manía no está asociada al período postparto (85). El parto tiene un rol en la causación de las psicosis puerperales (88,89) por la brusca caída de la prolactina, pudiendo tener la lactancia un efecto preventivo (90). A favor del papel predominante que los factores biológicos, asociados al puerperio, tienen en estos trastornos se puede citar que la paternidad, en una serie de 20 varones bipolares, no fue en ningún caso el precipitante del primer episodio de la enfermedad (91).

ESTUDIO BIOQUÍMICO Y ENDOCRINOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS MANÍACOS

NEUROTRANSMISORES

Históricamente la hipótesis de las aminas biogénicas en los trastornos afectivos surgió de la asociación de observaciones casuales del efecto clínico de algunos fármacos y el efecto neuroquímico de esas sustancias en el cerebro de los animales. La hipótesis "clásica" mantiene que la depresión se asocia con un déficit funcional de uno o varios neurotransmisores en las sinapsis críticas del SNC y, en correspondencia, la manía se asocia con una hiperfunción de esos mismos neurotransmisores. Más recientemente, ha nacido la evidencia de que existen complejas interacciones entre el sistema monoaminérgico y otros sistemas neurotransmisores o neuromoduladores tal como el colinérgico o el endorfinico.

Norepinefrina

Todos los datos apuntan a un aumento de la transmisión noradrenérgica en la manía lo que ha sido repetidamente puesto de manifiesto (92-97).

Dopamina

La hiperfunción dopaminérgica ha sido también implicada en la patogenia de la manía, tanto como hipótesis central del trastorno como en conjunción con la hipótesis catecolaminérgica (93,97-99).

Serotonina

Se ha sugerido su aumento en la manía lo que viene corroborado por un gran número de trabajos (93,96,97,100-102).

Acetilcolina

En 1972 Janovsky y colaboradores propusieron la hipótesis adrenérgica-colinérgica de los trastornos afectivos. De acuerdo con esta hipótesis, la manía es un trastorno de predominancia adrenérgica relacionada con una actividad colinérgica disminuida. La depresión es considerada como la situación inversa (103). La importancia de la transmisión colinérgica en la manía ha sido puesta de manifiesto en varios trabajos (104-106).

Otros neurotransmisores

Se ha relacionado también la manía con un déficit en la transmisión gabaérgica pese a que no se han corroborado estos resultados (107,108).

También se ha relacionado la manía con un aumento en la transmisión endorfinica (109-111) o con la fenil-etil-amina (112).

ENDOCRINOLOGÍA

El estudio de la endocrinología de la manía hay que entenderlo desde el punto de vista de las alteraciones del sistema neuroendocrino asociado con la manía y con los estados anormales de expansividad y excitación que pueden acompañar a alteraciones endocrinas o tratamientos hormonales.

La secreción de las hormonas hipofisarias y pineales está normalmente controlada por las neuronas monoaminérgicas y peptidérgicas del hipotálamo; los receptores para esas monoaminas y péptidos están influenciados por hormonas como las tiroideas, los corticoesteroides y las hormonas sexuales. Así pues, la endocrinología de la manía puede proveer una estrategia de investigación para poner a prueba y generar hipótesis acerca de la farmacología de la manía.

Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

Por lo general los niveles plasmáticos de cortisol están elevados en los pacientes maníacos tanto en suero (113-115) como en LCR (116).

Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo

Otro trastorno endocrino que ha sido asociado con la manía es la tireotoxicosis. Aunque puede ser mal diagnosticada como un estado de ansiedad, hay evidencias de que la tireotoxicosis puede precipitar episodios de manía, especialmente en individuos predispuestos (117-119). El comienzo de los tratamientos de los pacientes mixedematosos con hormona tiroidea llevó en algunos casos a la aparición de cuadros parecidos a la manía (120,121).

Eje hipotálamo-hipofisario-STH

La secreción de la hormona del crecimiento por la hipófisis anterior puede ser provocada por la estimulación de los receptores dopaminérgicos o los adrenérgicos α_2 (122). La respuesta STH a la hipoglucemia inducida por insulina puede estar reducida tanto en la manía como en la depresión (123). También en ambos se ha descrito una reducción, en comparación con controles sanos, de la liberación de GH al estimular con desipramina; ello es sugestivo de una baja regulación de las respuestas α_2 noradrenérgicas (124).

Eje hipotálamo-hipofisario-prolactínico

En pacientes maníacos no tratados, los niveles de prolactina están por lo general dentro del rango normal, aunque ligeramente elevados en una minoría (125-127). Se ha comprobado que el aumento de los niveles séricos de prolactina corre paralelo con la mejoría clínica en los tratamientos con dopamina. Este paralelismo es mayor en la manía que en la esquizofrenia (125).

Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

La asociación más chocante entre la condición endocrina y la manía alude a la función gonadal. No sólo los pacientes bipolares son prácticamente inexistentes antes de la pubertad (128) sino que el período de mayor riesgo para el comienzo de la manía son las dos semanas que siguen al parto (86). La manía puerperal puede ser interpretada en términos de la hipótesis dopaminérgica con una caída de estrógenos tras el parto hipersensibilizando los receptores dopaminérgicos del sistema mesolímbico, aunque también pueden estar involucrados otros mecanismos (véase apartado de "Manía puerperal") (125,129-132).

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS DEL TRASTORNO MANÍACO

POTENCIALES EVOCADOS

En estudios de los potenciales evocados en la manía se han descrito reducción de la amplitud de la respuesta evocada visual (133) así como una falta de supresión de la onda P50 que se correlacionaba con diversas variables clínicas (134).

ESTUDIOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

La manía ha sido poco o nada estudiada desde el punto de vista electroencefalográfico (135). Por lo general se ha encontrado una correlación negativa entre los resultados de la evaluación visual del EEG y los antecedentes familiares de trastornos afectivos siendo las alteraciones muy variadas (136,137).

En cuanto a los análisis electroencefalográficos durante el sueño, se admite generalmente que el sueño en la manía está caracterizado por un estadio III/IV disminuido, una latencia MOR acortada e inhabilidad para conciliar el sueño, como menos duradero, con menores períodos MOR, menor densidad MOR y bajo umbral del despertar aunque esto no ha sido corroborado por todos los autores (138,139). No pueden excluirse episodios de microsueños cortos y frecuentes que pueden representar signos de agotamiento cerebral (140).

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

Por lo general se han encontrado alteraciones como la atrofia cerebral, cerebelar, aumento del tamaño ventricular (141), cierta asimetría hemisférica (142) y diferencias de densidad interhemisféricas (143), anomalías todas ellas que pueden estar relacionadas con un estado psicótico genérico puesto que son comunes en gran parte a las encontradas en los pacientes esquizofrénicos (144).

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

Los pacientes bipolares tienen un gradiente anteroposterior cortical de metabolismo menor que los controles y éstos menor que los unipolares (133).

SPECT

Se ha descrito hipofrontalidad en los pacientes maníacos pero no es específica de este diagnóstico (145). En cuanto a la medida del flujo cerebral los resultados varían para todos los gustos; se ha descrito un aumento del flujo comparándolo con el de los controles, siendo algo mayor en el hemisferio izquierdo durante la fase aguda (146). También se ha descrito un flujo y una distribución regional normal (147). Un tercer estudio discrepa de estos dos anteriores: utilizando a pacientes maníacos, depresivos y un grupo control observa en los dos primeros unos parámetros similares del flujo sanguíneo cerebral, con reducciones significativas en áreas corticales anteriores con respecto a los controles (148).

LATERALIZACIÓN

Aunque la manía y la esquizofrenia tienen muchas similitudes clínicas, numerosos estudios de lateralización sugieren que la esquizofrenia está asociada con una disfunción del hemisferio izquierdo mientras que la manía lo está con una disfunción del hemisferio derecho (149); no hay que insistir en que esto tampoco ha sido comprobado (150) y que, en cualquier caso, el déficit de transferencia interhemisférica puede ser un marcador no específico del estado psicótico (151).

SIGNOS NEUROLÓGICOS MENORES

Los pacientes esquizofrénicos y los maníacos obtienen, en general, peores resultados que los controles. Esto sugiere que los signos neurológicos menores pueden ser un correlato patológico no específico de esquizofrenia o manía implicando una disfunción de los lóbulos parietales y frontales (152).

LA HIPÓTESIS DEL KINDLING AFECTIVO

El fenómeno del “kindling” es conocido desde hace tiempo y fue descrito por Goddard y colaboradores en 1969. Se basa en lo que podríamos denominar “capacidad de arrastre” de las neuronas de ciertas áreas cerebrales (153). El grupo formado alrededor de Post amplió este modelo de “kindling” a los trastornos bipolares (153,154) ampliación que se ha mostrado muy fructífera y que ha conocido una gran difusión. Una buena revisión del tema es la debida a De la Gándara (De la Gándara Martín, 1987).

ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS DEL TRASTORNO MANÍACO

El tema que más se ha estudiado es el de la creatividad en los pacientes maníacos por el mismo grupo de investigadores, primero en forma de comunicación breve (155) y luego con un estudio más fundamentado (156). Estos autores deducen que hay una relación familiar entre creatividad y trastorno afectivo, posiblemente genética. Ni que decir tiene que estas afirmaciones han recibido múltiples críticas por su aproximación metodológica al tema (157). De cualquier forma otro estudio más fundamentado desde el punto de vista metodológico concluye que la disposición para la psicosis maníaco depresiva puede llevar la susceptibilidad para la creatividad, quizás particularmente entre esos individuos que tienen un mejor funcionamiento social (158).

ESTUDIOS SOBRE LA PREDISPOSICIÓN DEL TRASTORNO MANÍACO

Personalidad maníaca

Las personalidades premórbidas de los pacientes maníacos han sido raramente investigadas (159). Como se pone de manifiesto en una reciente revisión, en general los escritores psicoanalíticos han resaltado el interés de los bipolares con los resultados de su eficacia personal y su preocupación con sus logros siendo más valorados por lo que hacen que por lo que son, usando la familia al paciente en detrimento del desarrollo del paciente (160). Un hito en la historia del estudio del temperamento de los pacientes maníacos y, sin lugar a dudas, uno de los más influyentes en el conjunto de la literatura posterior lo constituye la aportación de E. Kretschmer, quien diferencia las personalidades cicloides de las ciclotímicas. Entre los cicloides describe E. Kretschmer los temperamentos hipomaníacos puros que describe como fogosos, con un tipo especial de egoísmo, de energía móvil y práctica, intrigante, polifacético, emprendedor. El tempo psíquico de los mismos es acelerado, con una psicomotricidad rápida y abundante. Describe así mismo

unas variantes más características como hipomaniaco expedito, y el tipo íntimamente satisfecho. Los ciclotímicos son a su vez divididos en joviales locuaces, humoristas plácidos, afectuosos táticos, los gozadores cómodos y los prácticos resueltos. En oposición a la tipología del depresivo, Tellembach describe el “*Typus manicus*” como inconstante, amante del riesgo, capaz de entusiasmo, generoso, original, inconventional, interesado en varias cosas y lleno de fantasía (161). Este tipo maniaco ha conocido mucho menor éxito que el tipo melancólico del mismo autor.

Las investigaciones punteras en el estudio científico de los rasgos premórbidos en las psicosis en general proceden del grupo formado alrededor de Von Zerssen (159). Recientemente han realizado una descripción detallada de la personalidades premórbidas maniaca y melancólica, utilizando como método de su estudio el análisis de casos clínicos (162).

Transmisión genética. Factores hereditarios en el tipo clínico maniaco

Por lo general, los estudios genéticos respetan la división, adelantada por Leonhard y probada por Angst y Perris, en trastornos bipolares y unipolares contando por lo general entre estos últimos sólo a la depresión. Es por ello que remitimos al lector al apartado correspondiente de los trastornos bipolares si desea consultar sobre la prevalencia familiar de trastornos psiquiátricos, estudios genéticos, gemelares, de adopción o sobre los mecanismos de transmisión genética de los mismos.

FACTORES DE SENSIBILIZACIÓN Y DESENCADENANTES

Hemos nombrado este apartado según la terminología de (Rojo, 1986), autor que en nuestra opinión ha elaborado uno de los esquemas conceptuales más idóneos para abarcar de un modo comprensivo el complejo tema de la causación de las afecciones mentales. En su concepción de lo que denomina el campo etiopatogénico de las enfermedades mentales toma en consideración unos hechos que denomina de predisposición que serían el terreno en el que pudiera implantarse el trastorno. Vendrían luego unos acontecimientos de sensibilización que supondrían en algunos casos el abono para la afección. Y, por último, los factores desencadenantes que son los que permitirían el desarrollo pleno de la patología.

Factores de sensibilización

Contrariamente a lo que ocurre con los trastornos depresivos, los factores de sensibilización en los trastornos maniacos no han sido muy estudiados.

Un C. I. menor predispone a un comienzo más precoz de la afección (163) ya que estos pacientes parecen tener un menor C. I. y ser con mayor frecuencia zurdos (164).

En la relación con la madre muestran trastornos de la calidad de la unión (165) con una incapacidad para regular sus emociones de forma adaptativa (166). En general se ha descrito la posición típica del paciente maniaco en la fratría y el papel que adopta en relación a esta (160,165,167,168).

Factores desencadenantes

Nos vamos a detener fundamentalmente en el efecto desencadenante de los acontecimientos estresantes. En realidad, la idea de que los acontecimientos vitales tienen una influencia no desdeñable en la manía no es nueva. En la revisión de H. Tellenbach (169) encontramos referencias a varios autores que han resaltado el tema como Kinkelin (1954), Ey (1954), Weitbrecht (1960), Kraepelin (1913), Lange (1928), Blanckenburg (1964), Rehm (1919) o Kornhuber (1955). De forma general se entendía, antes de que se realizaran estudios controlados sobre este tema, que los acontecimientos vitales positivos como un ascenso en el trabajo, alivio de una carga etc. precedían a la manía mientras que los negativos inducían la depresión. Las observaciones ocasionales han permitido sin embargo observar que a menudo los cuadros maniacos venían precedidos por acontecimientos negativos. En esta dirección se pueden citar los estudios de Ambelas (170), Rosenman (171), Lovet (172), Gill (173) o Bourgeois (174) en los que se hace mención de cuadros maniacos precedidos por una situación de duelo.

Estudios posteriores encuentra un importante acúmulo de acontecimientos vitales previos al cuadro en los meses previos a la aparición del cuadro maniaco (25,175) comparando los datos con pacientes quirúrgicos (170,176) en estudios prospectivos, o con pacientes depresivos comparado con los cuales tienen un número similar de acontecimientos vitales pero suelen ser más inesperados e incontrolables (177).

Ambelas (178) observa que mientras dos terceras partes de los maniacos tenían acontecimientos desencadenantes en el primer episodio, la proporción se reducía significativamente en los episodios sucesivos. Este dato que sería interpretado por Post (179) como expresión de un fenómeno de sensibilización por “*Kindling*”, es sin embargo una vieja observación que Ambelas (170) ya recoge textualmente de Stern (1844) quien nos dice: “la manía y la melancolía son reactivas y no constitucionales. Pero una vez que ha tenido lugar un ataque, la vulnerabilidad del paciente para sufrir alguna de las dos formas está tan incrementada que pueden ser causados por cualquier infortunio”.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TAXONOMÍA DE LOS TRASTORNOS MANÍACOS

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TIPO CLÍNICO MANÍACO

Una excelente revisión de los criterios diagnósticos aplicados a la esquizofrenia y a las psicosis afectivas es la realizada por Berner et al. (Berner, 1983). Estos autores, en una obra propiciada por la Asociación Mundial de Psiquiatría, exponen los criterios diagnósticos más usuales en la actualidad sin desdeñar aquellos que por su importancia han marcado un hito en la historia. Dirigimos a la misma a los lectores interesados ya que el espacio no nos permite traer aquí un resumen de las definiciones que autores históricos en nuestra disciplina, como Kraepelin o K. Schneider, sostuvieron con respecto a la manía.

DSM-IV

En el DSM-IV, tal como ocurría en las versiones anteriores, la manía no es considerada como una categoría diagnóstica independiente, quedando incluida bajo la calificación de los trastornos bipolares. Como novedad en esta última versión dentro de los trastornos bipolares se ha creado la categoría del “trastorno bipolar I episodio maníaco único” en el que pueden asignarse aquellos casos en los que no haya habido fases afectivas previas.

Las novedades más interesantes que se pueden mencionar, con respecto a la versión anterior revisada, son las siguientes: se ofrecen criterios diagnósticos diferenciados para el episodio hipomaníaco, al que se le exige una duración mínima de 4 días y menor gravedad sintomatológica que para el episodio maníaco aunque debe ser suficiente como para haber provocado cambios conductuales observables por los demás. Entre los criterios diagnósticos del episodio maníaco reaparece el criterio cronológico (al menos 4 días) aunque pueda no exigirse cuando el trastorno sea de gravedad suficiente como para haber provocado la hospitalización del paciente. Los criterios sintomatológicos son superponibles a los del DSM-III-R y, a diferencia de éste, vuelven a especificarse criterios de gravedad (laboral, social o clínica). Son criterios de exclusión el que el episodio satisfaga los del episodio mixto, que también en esta versión cuenta con sus propios requisitos, o que el episodio pueda hacerse derivar de una enfermedad médica o haya sido inducido por el uso de sustancias (Tabla II).

Clasificación Internacional de las Enfermedades. CIE-9. CIE-10

En la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades de 1978 las psicosis afectivas

son definidas como trastornos mentales, por lo general recurrentes, en los que hay una alteración grave del ánimo compuesta casi siempre por depresión y ansiedad pero que también puede manifestarse como alborozo y excitación acompañada de uno o más de los siguientes síntomas y signos: ideas delirantes, perplejidad, perturbación de la actitud hacia uno mismo, trastornos de la percepción y del comportamiento; todo esto de acuerdo con el ánimo prevalente de la persona igual que sucede con las alucinaciones cuando están presentes. Hay una fuerte tendencia al suicidio. Por razones prácticas también se pueden incluir aquí los trastornos moderados del ánimo si los síntomas encajan justamente dentro de la descripción dada; esto se aplica en particular a la hipomanía moderada.

La psicosis maníaco-depresiva, tipo maníaco y la psicosis maníaco-depresiva circular, fase maníaca serían las dos categorías, dentro del apartado anterior de las psicosis afectivas, en las que cabría situar al episodio maníaco.

Comentarios a hacer sobre esta revisión serían que se incluyen trastornos leves del humor cuando sus síntomas corresponden a las tipologías definidas y que los criterios transversal y longitudinal o de curso polaridad se mantienen con peso similar. Esto permite la constitución de cuatro grupos formalmente similares: manía monopolar y bipolar y depresión monopolar y bipolar a los que se añade otro quinto, mixto que se sitúa entre las formas bipolares.

Se siguen excluyendo las psicosis en cuyo desencadenamiento interviene predominantemente el estrés, aunque el cuadro clínico sea similar, de modo que se mantiene inflexible la hipótesis de endogeneidad.

En la CIE-10 (Tabla III), los criterios diagnósticos para investigación para el episodio maníaco mencionan 9 síntomas, a diferencia de los 7 que contiene el DSM-IV. Los dos síntomas adicionales hacen referencia a impulsos sexuales acusados o indiscreciones y pérdida de las inhibiciones sociales normales.

En la CIE-10 se admiten, en razón de su gravedad, tres variantes fundamentales en la categoría del episodio maníaco (F30): la hipomanía, la manía sin síntomas psicóticos y la manía con síntomas psicóticos. En esta última categoría se puede precisar, en un quinto dígito, si tales síntomas son congruentes o no con el estado de humor. Si ha habido otros episodios afectivos, de cualquier tipo, la categoría diagnóstica será la de los trastornos bipolares con tantos subtipos, en lo que se refiere al episodio maníaco actual, como se recogen para el episodio maníaco. Otras categorías en las que cabe situar, con sus condicionamientos propios, la existencia de síntomas maníacos son: La ciclotimia, considerada dentro de los trastornos afectivos persistentes, el trastorno esquizoafectivo tipo maníaco o mixto, ubicado en el apartado F20 de trastornos esquizofrénicos, esquizotípico y de ideas delirantes, y el trastorno maníaco

Tabla II
Criterios diagnósticos DSM-IV (272)

CRITERIOS PARA EL EPISODIO HIPOMANÍACO (DSM-IV)

- A. Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo: (1) autoestima exagerada o grandiosidad (2) disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño) (3) más hablador de lo habitual o verborreico (4) fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado (5) distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes) (6) aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora (7) implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarsarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
- C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático
- D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás
- E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos
- F. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo)

Nota: Los episodios parecidos a los hipomaníacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben diagnosticarse como trastorno bipolar II.

CRITERIOS PARA EL EPISODIO MIXTO (DSM-IV)

- A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un período de 1 semana
- B. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos
- C. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo)

Nota: Los episodios parecidos a los mixtos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I

CRITERIOS PARA EL EPISODIO MANÍACO (DSM-IV)

- A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización)
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo: (1) autoestima exagerada o grandiosidad (2) disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño) (3) más hablador de lo habitual o verborreico (4) fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado (5) distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes) (6) aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora (7) implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarsarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
- C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto
- D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos
- E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo)

Nota: Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

Tabla III

Criterios diagnósticos para investigación CIE-10 (OMS, 1992) (273)

F30 EPISODIO MANÍACO

F30.0 HIPOMANÍA

- A. Humor exaltado o irritable de intensidad claramente anormal para el individuo afecto que persiste durante al menos cuatro días consecutivos
- B. Deben presentarse al menos tres de los siguientes síntomas que además interfieren con la actividad social o laboral, pero no hasta el extremo de producir una interferencia grave con la capacidad laboral o un rechazo social:
 - 1. Aumento de la actividad o inquietud psicomotriz
 - 2. Aumento de la locuacidad
 - 3. Dificultad de concentración o facilidad para distraerse
 - 4. Disminución de las necesidades de sueño
 - 5. Aumento del vigor sexual
 - 6. Pequeñas dilapidaciones en compras u otro tipo de comportamientos irresponsables o imprudentes
 - 7. Aumento de la sociabilidad o exceso de familiaridad
- C. El trastorno no satisface los criterios de manía (F30.1 y F30.2), trastorno bipolar (F31), episodio depresivo (F32), clotimia (F34.0) o anorexia nerviosa (F50.0)
- D. Criterio de exclusión más frecuentemente usado: el episodio no puede ser atribuido a abuso de sustancias (F10-F19) o a algún trastorno mental orgánico (F00-09)

F30.1 MANÍA SIN SÍNTOMAS PSICÓTICOS

- A. Humor predominantemente exaltado, expansivo, irritable o suspicaz de carácter claramente anormal para el individuo afecto. Este cambio del humor debe ser muy destacado y persistir al menos una semana (o ser lo bastante intenso como para requerir ingreso hospitalario) aunque puede alternar o entremezclarse con un humor depresivo
- B. Deben presentarse al menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si el humor es simplemente irritable o suspicaz), con alteración grave de la capacidad laboral y de la actividad social:
 - Aumento de la actividad o inquietud psicomotriz
 - Aumento notable de la locuacidad (<<logorrea>>)
 - Fuga de ideas o experiencia subjetiva de pensamiento acelerado
 - Pérdida de las inhibiciones sociales normales que da lugar a comportamientos inadecuados para las circunstancias y para el carácter del individuo
 - Disminución de las necesidades de sueño
 - Aumento exagerado de la estima de sí mismo o ideas de grandeza
 - Facilidad para distraerse o cambios constantes de actividad o de planes
 - Comportamientos temerarios o imprudentes, que implican riesgos no reconocidos como tales por el individuo, por ejemplo: grandes dilapidaciones de dinero en compras, proyectos insensatos o conducción imprudente
 - Marcado aumento del vigor sexual o indiscreciones sexuales
- C. Ausencia de alucinaciones o ideas delirantes, aunque pueden presentarse algunos trastornos de la percepción (por ejemplo menciones a una agudeza auditiva aumentada, a la apreciación de los colores como especialmente vívidos, etc.)
- D. Criterio de exclusión más frecuentemente usado: el episodio no puede ser atribuido a abuso de sustancias (F10-F19) o a algún trastorno mental orgánico (en el sentido de F00-F09)

F30.2 MANÍA CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS

- A. El episodio satisface los criterios de manía sin síntomas psicóticos (F30.1) con la excepción del criterio C
- B. Están presentes ideas delirantes o alucinaciones, pero distintas a las listadas como típicamente esquizofrénicas en F20 G1. 1b, c y d (p. e. ideas delirantes que no sean las completamente imposibles o las no adecuadas a la cultura del individuo y alucinaciones que no sean en tercera persona o comentaristas de la propia actividad). Las más frecuentes son las de contenido de grandeza, autorreferenciales, erótico o persecutorio. El episodio no satisface simultáneamente los criterios de esquizofrenia (F20) o trastorno esquizoafectivo del tipo maníaco (F25.0)
- C. Están presentes ideas delirantes y alucinaciones, pero que no llegan a satisfacer los criterios de F20 esquizofrenia A1 b, c o d, o A2 e
- D. Criterio de exclusión más frecuentemente usado: el episodio no puede ser atribuido a abuso de sustancias (F10-F19) o a algún trastorno mental orgánico (en el sentido de F00-F09)
 - Debe usarse un quinto dígito para especificar si las alucinaciones o ideas delirantes son congruentes o no congruentes con el estado de ánimo
 - F30.20. Manía con síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo (tales como ideas delirantes de grandeza o voces diciéndole al individuo que tiene poderes sobrehumanos)
 - F30.21. Manía con síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo (voces que hablan al individuo sobre temas afectivamente neutros o ideas delirantes de referencia o de celos)

orgánico, en el capítulo F06 de trastornos mentales debidos a enfermedad, lesión o disfunción cerebral o enfermedad somática (Tabla III).

TAXONOMÍA DE LOS TRASTORNOS MANÍACOS

En cierto modo, al hablar de los criterios diagnósticos para los cuadros clínicos maníacos ya nos hemos adelantado a lo que es en realidad este apartado. En realidad, a la luz de las investigaciones actuales no queda ni siquiera fijada la existencia de la manía como entidad separada de la psicosis maníaco-depresiva. A pesar de ello, son varios los autores que han identificado distintas formas clínicas de la manía

Kraepelin diferenciaba en los cuadros maníacos los siguientes subtipos: 1) Hipomanía o manía mitis. 2) Agitación maníaca aguda. 3) Manía paranoide. 4) Manía delirante. 5) Estado mixto.

Por su parte Rojo (Rojo, 1983) ha propuesto la distinción de los cuadros maníacos en:

Manía hedónica en la que predominan los aspectos expansivos del cuadro.

Manía erética en las que el tinte dominante es irritable.

Hoffmann et al. (180) siguiendo a ZEH y las modificaciones que sobre la obra de éste hizo Weitbrecht acepta la división de los cuadros maníacos en manía alegre (*heitere*), manía irritable (*gereizte*), manía agitada (*erregte*), manía expansiva-eufórica y manía confusa.

Cano desde el punto de vista terapéutico y para ofrecer unos tratamientos más acordes con el cuadro clínico del paciente expone los siguientes tipos de manía: manía con predominio de la agitación motora, manía con predominio de euforia, manía con predominio de la agresividad, manía con predominio de la actividad psíquica y manía con predominio de las alteraciones instintivas.

¿Manía monopolar?

La existencia de la manía monopolar como entidad discreta es objeto de polémica entre diversos autores.

Las clasificaciones internacionales vigentes no tienden a recoger este supuesto. La DSM-IV niega la existencia de estos cuadros, aunque admita un tipo clínico maníaco; la CIE-10 mantiene la posibilidad de diagnosticar un episodio como maníaco, sin más calificativos, siempre y cuando se trate del primer episodio.

A pesar de que aproximadamente un 25% de los pacientes bipolares sólo han presentado fases maníacas, autores como Abrams (181,182), Nurnberger et al. (183) y Pfohl et al. (184) son contrarios al concepto de manía monopolar. Se basan en sus obser-

vaciones sobre series de pacientes maníacos sin episodios depresivos previos en los que no detectan características diferenciales con respecto a maníacos claramente bipolares.

Otros autores son, sin embargo, francos defensores de la existencia de la manía monopolar. Entre ellos podemos citar a Makanjuola (32,33) quien observa que entre los Yobura nigerianos la manía tiende a ser unipolar y más frecuente que los trastornos bipolares. También Sone et al. (185) y Ueki (41), de la Universidad japonesa de Gifu, quienes encuentran diferencias en el carácter prepatológico, cuadro clínico, desencadenantes, curso y respuesta al tratamiento de estos pacientes y los bipolares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS TRASTORNOS MANÍACOS

Para la elaboración de este capítulo hemos seguido el esquema de Tyrer (43) que hemos ampliado con nuevas aportaciones.

El hecho de que la manía sea un trastorno poco común obliga a extremar las precauciones cuando se presenta un paciente con un cuadro maniforme. Horgan (186) llevó a cabo un estudio de revisión de los ingresos en el Royal Edinburgh Hospital entre 1970 y 1977 y encontró que un 10% de los pacientes maníacos habían recibido otros diagnósticos no afectivos en el momento del ingreso, fundamentalmente esquizofrenia y trastorno de la personalidad.

El diagnóstico diferencial debe establecerse principalmente con:

MANÍA SECUNDARIA A UNA ENFERMEDAD FÍSICA

Pueden aparecer cuadros maníacos en conjunción con una serie de trastornos como los estados confusionales tóxicos e infecciosos, la psicosis post-quirúrgica, tumores cerebrales, la esclerosis múltiple, la encefalitis, la epilepsia, la sífilis, la arteriosclerosis cerebral o la demencia senil.

MANÍA SECUNDARIA A DROGAS PSICOACTIVAS

El uso de anfetaminas, cocaína, fenilciclidina, y agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, L-dopa) son especialmente importantes en este sentido, y su uso puede muy bien no ser admitido por estos pacientes. También se encausan el metilfenidato, anti-depresivos, corticoesteroides entre otros. Ayuda al diagnóstico la determinación en sangre de las sustancias implicadas y en orina de derivados de las mismas.

PERSONALIDAD CICLOTÍMICA

En las personalidades ciclotímicas asistimos a períodos de elación, pero por lo general, el cuadro maniaco no está presente. Estos pacientes se controlan por lo general muy bien en la entrevista y no exhiben entonces síntomas. No existe incapacidad social.

CUADROS MANIFORMES REACTIVOS

La manía reactiva ocurre como respuesta a una situación directa desencadenante, no hay antecedentes de episodios anteriores. La dificultad teórica consiste en dilucidar si se trata de un primer episodio maniaco, provocado por eventos, que luego seguirá su curso o, por el contrario, un hecho aislado que nunca volverá a repetirse.

TRASTORNO DE CONDUCTA DEL ADOLESCENTE

Los trastornos de conducta en las mujeres adolescentes pueden ser confundidos con la manía, pero el análisis longitudinal de la historia revela episodios de delincuencia y actos socialmente disruptivos que no suelen estar presentes en los trastornos del humor.

HISTERIA

La extravagancia y teatralidad de estas alteraciones pueden simular manía. No existe sin embargo verdadera elación, los síntomas no se mantienen el tiempo necesario y falta la periodicidad típica.

PSICOSIS ESQUIZOFRÉNICAS

Ya hemos visto que la manía puede en ocasiones presentarse con síntomas de corte esquizofrénico. La esquizofrenia paranoide puede, a su vez, cursar con irritabilidad que recuerda la de los pacientes maniacos. El diagnóstico se aclara cuando el paciente es observado durante un cierto tiempo. La irritabilidad del maniaco no se mantiene en ausencia de medidas para oponerse a él. El paranoide raramente aparece con un humor eufórico. Klein (187) ha planteado la dicotomía actividad/retirada como eje del diagnóstico diferencial entre manía y esquizofrenia.

La duda se presenta, por lo general, cuando los pacientes presentan simultáneamente síntomas maniacos y esquizofrénicos entremezclados, es decir en los trastornos esquizoafectivos.

PSICOSIS ESQUIZOAFECTIVAS

La Tabla IV nos explica mejor las diferencias. Como vemos en ella, los trastornos esquizoafectivos se

encuentran, tanto desde el punto de vista genético como terapéutico, más cercanos a los cuadros maniacos que a los esquizofrénicos.

PSICOSIS CICLOIDES

Existen evidencias de que las psicosis cicloides difieren de la esquizofrenia, de los trastornos afectivos y del grupo de los esquizoafectivos. En la psicosis cicloide la perplejidad y la confusión son los rasgos centrales, hay un predominio de mujeres, y el curso de la enfermedad difiere de la esquizofrenia y trastornos afectivos (49). Los estudios familiares también sugieren que se trata de una entidad autónoma (50). La respuesta al litio es además especialmente positiva (188).

CUANTIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS MANÍACOS

Durante muchos años, los estudios sobre los tratamientos de la manía empleaban únicamente una cuantificación global de los síntomas maniacos. Sólo en las dos últimas décadas se han avistado intentos para diseñar escalas de manía y determinar su fiabilidad y validez en un entorno clínico. Estas se han desarrollado conjuntamente con el uso de tratamientos efectivos de la manía, dado que las escalas globales anteriormente utilizadas no se mostraban lo bastante sensibles para detectar diferencias en las respuestas a los medicamentos.

Aunque escalas bipolares para cuantificar el grado de depresión y de manía habían sido ideadas por Wittenborn en 1955 y Kline en 1974 y otras escalas contienen ítems que mide un factor maniaco como la de Lorr de 1963, sólo a principios de los 70 se diseñaron escalas específicas que pudieran ser puntuadas con fiabilidad, con buena validez y con una puntuación clínica global.

USO APROPIADO DE LAS ESCALAS ESPECÍFICAS PARA LA MANÍA

La elección de una escala de manía dependerá del propósito para el cual se vaya a usar. Las escalas autoaplicadas son muy poco fiables en la manía, por lo que son preferibles las escalas de observación.

Si existe un personal de enfermería entrenado, la *Manic State Rating Scale de Biegel* o la modificada de Loudon y colaboradores, (189) son probablemente los instrumentos más adecuados, siendo aún muy pronto para enjuiciar la *Manchester Nurse Rating Scale for Mania* de Brierley et al. (162). Con personal menos experimentado, o bien en el caso de pacientes ambulatorios, la *Bech-Rafaelsen Mania Scale* (190,191) o la *Mania Rating Scale* (192) deben ser preferidas.

Tabla IV
Diagnóstico diferencial de los cuadros maníacos, esquizoafectivos y esquizofrénicos (Tyrrer) (274)

	Trastorno afectivo	Trastorno esquizoafectivo	Esquizofrenia
Edad de comienzo	>25 años	22-25 años	<25 años
Curso	Periódico, con recuperación completa entre episodios Los episodios se hacen más frecuentes a medida que envejecen		Curso menos periódico Recaídas más raramente precipitadas por circunstancias No recuperación del nivel premórbido
Pronóstico	Bueno	Usualmente bueno	A menudo, deterioro funcional
A. familiares	T. afectivo	T. afectivo más que esquizofrenia	Esquizofrenia
Respuesta litio	Buena	Buena en general	Mala. Peligro de toxicidad

La *Mania Diagnostic and Severity Scale* de Sundaet al. (193) tiene un uso muy restringido limitado a la alta investigación. La complejidad de la MADS y la concepción multimedia de la misma, hace que se reserve para pacientes ingresados y con los que se lleva a cabo investigaciones muy exigentes.

CURSO Y PRONÓSTICO DEL TRASTORNO MANÍACO

Barcia et al. (40) encuentran que las manías típicas tienen su comienzo entre los 21 y 25 años o entre los 51 y 60 años. En las formas atípicas el comienzo suele ser más temprano, entre los 16 y los 20 años.

Han sido descritos casos en edades muy precoces (194,195) aunque es en la adolescencia cuando la incidencia del trastorno parece ser más elevada de lo que habitualmente se reconoce (196,197). En estas edades, fundamentalmente por problemas de diagnóstico diferencial, el trastorno es frecuentemente mal reconocido (198).

Carney et al. (199) han estudiado los ingresos maníacos durante un período de 5 años, aunque no nos especifican si los pacientes habían abandonado el tratamiento. Las admisiones se correlacionan con el número de horas de sol, siendo más frecuentes en verano y dentro de éste en los meses con más sol. Como hipótesis adelantan que puede tratarse de una hipersensibilidad a la luz (200,201) o la ionización incrementada del aire.

DURACIÓN DE LAS FASES

En la duración natural de los ataques maníacos Kraepelin resaltaba que "...la gran mayoría se extiende a lo largo de varios meses". Otras series de pacientes, estudiadas antes del advenimiento de tratamientos somáticos efectivos, soportan su opinión.

Wertham en 1928 recogió la serie más amplia; entre sus 2.000 casos la duración más frecuente fue de 4 meses. Los casos tardíos no parecen diferir clínicamente de modo importante con respecto a los demás (202).

Estas cifras contrastan con las de series más recientes como la de Winokur et al. (203), quienes informan que una media de 53,7 días transcurrían entre el comienzo y la eutimia en 91 episodios, o la de Angst et al. (204) quienes apreciaron una duración media de 2,7 meses a partir de 2.798 primeros episodios cuantificados de modo retrospectivo.

La edad y la recurrencia son frecuentemente citados como variables que afectan la duración de los episodios maníacos. Los trabajos publicados no son consistentes con la naturaleza de estos efectos, aunque MacDonald en 1918, Wertham en 1928 y Lundquist en 1945 encontraron todos ellos que los pacientes de más edad tenían primeros episodios de mayor duración.

En cuanto al pronóstico parece que los episodios maníacos que no remiten, aunque sea temporalmente, a lo largo de varios años o que evolucionan hacia la esquizofrenia constituyen una rareza. Menos raros son los cursos en los cuales episodios severos, rápidamente recurrentes, producen una afectación crónica social y vocacional.

En este sentido el pronóstico a largo plazo puede ser visto desde varios puntos de vista y no sólo sobre la base de la persistencia de la sintomatología. Dado que un episodio afectivo puede tener efectos en el trabajo, amistades y matrimonio durante un período que se extiende más allá de la sintomatología, en cualquier espacio de tiempo la correlación entre los síntomas y el ajuste social puede ser pobre (Rennie, 1942), (Lundquist, 1945), (Stendstedt, 1942), (Winokur, 1969), (Morrison, 1973) (205).

Varios autores han notado una asociación entre la personalidad premórbida y el pronóstico. MacDonald en 1918 y Kraepelin resaltaron las pobres implicaciones pronósticas de la personalidad ciclotímica. Wert-

ham en 1928 menciona que la “constitución maníaca” era un posible predictor de la manía crónica.

Más recientemente Ambelas et al. (206) predicen el mal pronóstico de los cuadros maníacos en casos de anamnesis familiar positiva, edad de comienzo temprana y baja intensidad del estrés en la provocación del episodio.

MORTALIDAD

En el estudio Iowa-500 (207) 92 maníacos fueron seguidos por un período de 40 años. En general, sólo las mujeres maníacas solían tener un exceso significativo de mortalidad que era imputable en gran parte a las enfermedades del aparato circulatorio. Aunque la cifras de mortalidad en los varones maníacos no alcanzaban la significación, las tasas observadas eran mayores que las esperadas y la diferencia imputada a un exceso de muertes accidentales. Estos datos no son sorprendentes a la luz del informe de Derby de 1933 de un 22,55% de tasas de muertes hospitalarias entre 4.341 maníacos hospitalizados entre 1912 y 1932. Un tercio de estos casos fueron admitidos con “síntomas cardíacos” y un 40% murieron clínicamente de agotamiento.

La suicidabilidad ha sido estimada en un 2% para las manías puras y en el 54% para las manías con síntomas depresivos (208).

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS MANÍACOS

En el plazo de unos pocos años, aproximadamente unos 40, se han desarrollado varias alternativas terapéuticas medicamentosas de los trastornos maníacos. Los primeros en aparecer fueron sin duda los neurolepticos y la reserpina. Más tarde se inició la utilización del litio en los trastornos afectivos (209) y con posterioridad asistimos a la aparición de otras sustancias que han ido ganando su plaza en el tratamiento de la manía como las benzodiazepinas, los antiepilépticos de última generación, y finalmente los inhibidores de iones calcio.

Post et al. (153) sugieren que distintas fases de la manía pueden ser respondientes a distintos tratamientos farmacológicos. El paradigma de la sensibilización y el Kindling afectivo y sus distintas repuestas al litio y carbamacepina pueden ayudar a conseguir una psicofarmacología teórico-racional y práctica, sugiriendo que los pacientes en diferentes fases de sus síndromes afectivos pueden necesitar distintas farmacoprofilaxis.

NEUROLÉPTICOS

La manía aguda moderada o severa es usualmente controlada por los neurolepticos. Las fenotiacinas

(clorpromacina), y tioxantenos (210) son efectivos, pero una butirofenona, el haloperidol, es particularmente útil (10-60 mg/día). Los pacientes gravemente agitados pueden ser tratados con inyecciones intramusculares (10 mg) cada cuarto de hora hasta que la agitación ceda.

El haloperidol tiende a producir sedación inicial que desaparece tras un día o dos de tratamiento. A veces la clorpromacina es más efectiva dado que es más sedativa (98) pero el paciente puede resentir aturdimiento y esto limita las dosis de fármacos que está dispuesto a admitir. Puede aceptar mejor un fármaco menos sedativo como es el pimozide que no tiene importantes efectos extrapiramidales. Cookson et al. (98) afirman que el pimozide es el más efectivo en el tratamiento de los cuadros maníacos. Tras una mejoría inicial cuando el fármaco es administrado, el paciente tiende a mejorar a lo largo de las dos semanas siguientes.

Recientemente están empezando a aparecer publicaciones con antipsicóticos atípicos y más concretamente Sachs y Vieta han demostrado que risperidona es un tratamiento eficaz en pacientes con trastornos bipolares y esquizoafectivos asociados a estabilizadores de la conducta y con resultados superiores a la monoterapia con estos. En los pacientes, en los cuales se supone o comprueba una mala cumplimentación de la medicación, los neurolepticos depot pueden ser administrados de forma satisfactoria.

Dos estudios (211,212) han mostrado la eficacia del Zuclopentixol en los trastornos maníacos con escasos efectos anticolinérgicos, extrapiramidales y sedativos.

LITIO

El uso de las sales de litio para el tratamiento a largo plazo de los trastornos afectivos ha dado lugar al adelanto más novedoso y efectivo en los tratamientos psiquiátricos. Existen ahora evidencias fundamentadas de que las sales de litio reducen considerablemente la morbilidad asociada a los trastornos afectivos. Administrado con cuidado, el litio es un tratamiento seguro con efectos secundarios mínimos y tolerables.

Eficacia en la fase aguda

Desde el informe inicial de Cade en 1949 existe la evidencia de que el litio es superior al placebo e igual de eficaz que los neurolepticos. Aunque el litio normaliza el humor de los pacientes de forma más efectiva que los neurolepticos, el tiempo lento de acción (necesita entre 5 a 10 días para ejercer sus efectos) implica a menudo que tenga que iniciarse el tratamiento con un neuroleptico.

La edad no parece ejercer ninguna influencia en la efectividad del tratamiento si nos atenemos a los trabajos de Murray et al. (213), Bushey et al. (214) y Varanka et al. (215). La sintomatología clínica existente parece ser un buen predictor de respuesta ; mientras que en manías puras se consiguen tasas de respuesta del orden del 80 al 90%, en las formas disfóricas este porcentaje no alcanza el 40% (216).

Contraindicaciones de la terapia por litio

Dados los efectos del litio sobre las funciones tiroidea y renal, se deben realizar evaluaciones previas de las mismas en los pacientes en los que se pretenda iniciar tratamiento y obrar en consecuencia. El litio está contraindicado en casos de fallo cardiaco, EEG gravemente alterado y embarazo pues existe la evidencia de que aumentan las malformaciones congénitas (10,4% frente a un 3% en la población general) principalmente de tipo cardiovascular (217).

Dosificación

Se suelen ajustar las dosis a concentraciones séricas entre 0,8-1,2 mEq/l a las 12 horas tras la última toma de medicación. Hay en general pocos estudios sobre la respuestas a la dosis en el caso del litio. Hullin (218) y Okada (219) han informado que niveles más bajos pueden ser también efectivos.

Según Davis et al. (220) el cociente hematíe/plasma de litio expresa mejor la concentración intra y extracelular. En los estudios clínicos este cociente varía de 0,15 a 0,60 (media = 0,30).

Combinación con otros fármacos

El hecho de que el litio sólo sea efectivo en las dos terceras partes de la población subsidiaria hace que se haya buscado aumentar la efectividad del mismo con combinaciones con otros fármacos.

Para Prakash et al. (221) una reacción tóxica reversible puede producirse en los pacientes de mediana edad en los que se administra litio más neurolépticos, aún cuando los niveles de litio sean los aceptables o menores. Sin embargo la combinación suele ser segura, justificada y efectiva.

La combinación de neurolépticos y litio, en concreto la de haloperidol y litio ha sido vista con precaución como consecuencia de informes sobre casos de encefalopatía como resultado de la asociación revisados por Spring et al. (222). Esta se suele producir cuando un paciente con efectos extrapiramidales es sometido a niveles de litio superiores a 1,3 mEq/l. Addy et al. (223) han observado una respuesta fótica anormal en los pacientes que tomaban ambos fármacos lo que puede ser uno de los rasgos más tem-

pranos de neurotoxicidad, anterior a la aparición de síntomas clínicos. Por ello estos autores aconsejan un EEG de rutina en el caso de emplear ambos fármacos asociados.

Se ha estudiado la combinación de litio y carbamacepina. Lipinski et al. (224) y Moss (225) citan casos de pacientes que no respondían al litio o a la carbamacepina y que respondieron a la mezcla de ambos.

Cuándo suspender la terapia con litio

Es conocida la elevada tasa de recurrencias de la enfermedad maníaca asociada a la suspensión del tratamiento (226). Además la reaparición de los síntomas maníacos ocurre a menudo pocos días después de la retirada del litio. Este hecho ha determinado que se debata la existencia de un efecto rebote neuroquímico asociado a la suspensión de este fármaco (227-229) que, en cualquier caso, deberá retirarse de modo paulatino.

ANTICONVULSIVANTES

El uso de los anticonvulsivantes para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos ha alcanzado una nueva fase de interés teórico y práctico tras varios años de controversia. Un acercamiento a la verificación de la acción de los anticonvulsivantes, en pacientes maníacos que no tienen el menor antecedente de crisis epilépticas ha dado como resultado datos poco equívocos.

Clonazepan

El clonazepan incrementa la síntesis de serotonina, pero también se ha postulado que su acción anti-maníaca, similar a la del litio (230,231), pudiera estar relacionada con su habilidad para inhibir los focos amigdalinos, es decir, su habilidad para estabilizar la excitabilidad neuronal en el lóbulo temporal y las estructuras límbicas (232). Ha sido propuesto, por ello, a dosis entre 6 y 8 mg/día, como tratamiento para los episodios maníacos agudos (230) aunque otros autores duden si las mejoras observadas se deben antes a sus efectos sedativos que a propiedades anti-maníacas propias.

Carbamacepina

La carbamacepina (CBZ) también ha sido empleada con eficacia en los trastornos maníacos (233-235). Las dosis con las que se obtiene una respuesta mejor se sitúa entre 600 y 1.600 mg/día (234,236) o niveles séricos entre 8 y 12 nanogramos/ml.

Lerer (237) y Post (235) han comparado su eficacia con respecto al litio en pacientes maníacos. El primero no encontró diferencias significativas entre ambos, mientras el segundo, como también han demostrado Kramlinger et al. (238), observó una mejora sustancial de los pacientes refractarios al litio al asociarlos con CBZ. Esta se ha convertido en el tratamiento de elección de los pacientes resistentes al litio (239).

El mecanismo de acción de la CBZ parece estar relacionado con su capacidad inhibitoria de las descargas amigdalinas por la que facilitaría la estabilización del sistema límbico (153).

Entre los predictores de respuesta a la CBZ se encuentran (240): la mayor gravedad de la sintomatología, la existencia de un mayor componente caracterial, el subgrupo de pacientes que no tiene antecedentes familiares de trastornos afectivos, el comienzo precoz e inicio con fase maníaca y, por último, la existencia de daño cerebral y EEG alterado (aunque los datos a este respecto son contradictorios).

Valproato sódico

La utilización del valproato en los trastornos maníacos se justifica sobre la base de los efectos gabaérgicos de esta sustancia, y a la vista de la implicación de este sistema de neurotransmisión en estas alteraciones (241).

Lambert et al. (242) y Papatheodorou et al. (243) han comprobado, en ensayos abiertos, su eficacia en las fases agudas maníacas. Emrich et al. (244) y Bowden et al. (245) dieron cuenta de la eficacia antimaniaca del ácido valproico en un estudio doble ciego. Posteriormente el mismo grupo (246) en un estudio doble ciego de diseño A-B-A han informado del éxito del valproato en el tratamiento de los casos de manía y también como profiláctico de las recaídas.

Freeman et al. (247) realizan un estudio comparativo aleatorizado, doble ciego, sobre la eficacia del valproato y el litio en episodios agudos maníacos. Aunque ambos mejoraron la sintomatología afectiva, el litio fue algo superior en conjunto aunque el valproato lo fue en pacientes con síntomas mixtos.

Autores como Keck et al. (248) y McElroy (249) han comprobado que dosis de 50 mg/kg/día resultan rápidamente eficaces y apenas producen efectos adversos.

OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

BENZODIACEPINAS

Recientemente de forma separada se han publicado dos informes del tipo de "caso" por parte de Majeau-Chargois (250) y Jobling et al. (251) sobre sendos casos de pacientes maníacos tratados exito-

samente con lorazepan. Esto, obviamente, necesita de una verificación controlada.

INHIBIDORES DE IONES CALCIO

El calcio ha sido implicado en los cambios de fase por Carman et al. (252). También se han objetivado cambios en el calcio del LCR tras la aplicación de la terapia electroconvulsiva. Esto ha llevado a que se haya ensayado, con relativo éxito, la eficacia de los *inhibidores de iones calcio* en el tratamiento de los trastornos maníacos (253).

Verapamil

Ha sido el antagonista del calcio que más se ha ensayado en el tratamiento de cuadros maníacos. Dubovsky et al. (254) ofrecieron un caso de un paciente (con diseño línea base-verapamil-placebo) en el que el verapamil aliviaba los síntomas maníacos, que reaparecían tras retirarlo. Se pueden además citar los estudios de Giannini et al. (255), quienes han apuntado una mayor eficacia y menores efectos colaterales que los del litio y el placebo, Dubovsky et al. (256), Dose (257), Mathis et al. (258) y Lenzi et al. (259) que también han obtenido resultados satisfactorios.

El mecanismo de acción que adelantan Sandyk et al. (260) es que el verapamil actuaría bloqueando los receptores centrales serotoninérgicos. Más recientemente Okamoto et al. (261) han obtenido, a partir del modelo plaquetario, en pacientes maníacos, datos que apoyan aquellas afirmaciones y que sugieren la implicación del ion calcio intracelular en el incremento de la transmisión serotoninérgica neural que sucede en la manía.

Clonidina

La clonidina es un agonista alfa-adrenérgico central y periférico que actúa en las neuronas presinápticas e inhibe la transmisión noradrenérgica en la sinapsis.

Las propiedades antimaniacas de la clonidina han sido comprobadas en varios estudios (262-264), aunque su efecto parece ser menor que el del litio (265). Para Maguire (266) su acción puede deberse a su efecto como agonista adrenérgico presináptico o a su efecto endorfinico.

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

Sólo conocemos un estudio prospectivo comparativo de la efectividad de la TEC y del litio en las fases maníacas, el de Small et al. (267). Las conclusiones

que se pueden derivar del mismo son: 1) La TEC es tan efectiva como el litio en el tratamiento a corto plazo de la manía. Está especialmente indicada cuando los pacientes no toleran o no responden al litio u otras drogas o cuando la vida está amenazada por conductas peligrosas o agotamiento. 2) Los neurolépticos son necesarios tempranamente en ambos grupos puesto que los efectos de la TEC y litio se aplazan. 3) El riesgo de recaídas prontas no se presenta cuando a los pacientes tratados con TEC se les administra litio. Recomiendan que no se combine el litio y la TEC. 4) Los estudios a largo plazo no han demostrado diferencias entre la TEC y el tratamiento medicamentoso. El pronóstico es mejor, sin embargo, con tratamientos somáticos que sin ellos.

De lo que no parece haber dudas, a tenor de nuestra revisión de la literatura, es de la superior eficacia, en el tratamiento de la manía, de la TEC bilateral frente a la unilateral en el hemisferio no dominante (267,268).

PSICOTERAPIA

Beck (269) nos informa de unos trabajos llevados a cabo en los que la terapia cognitiva se ha mostrado más efectiva que el asentamiento habitual en mantener la cumplimentación de los pacientes sometidos al tratamiento con litio. Si tenemos en cuenta que, según los estudios de Taylor et al. (270), los no respondientes se diferencian sólo de los respondientes en que abandonan antes el tratamiento, nos podemos hacer una idea de la importancia de la estricta cumplimentación terapéutica por parte del enfermo. Kahn (271) hace hincapié en la necesidad, si se quiere mejorar el curso a largo plazo de la enfermedad, de una intervención psicoterapéutica en la que se tengan en cuenta tanto las repercusiones que el propio curso de la enfermedad tiene sobre la autoestima de los pacientes como las dificultades que en la relación terapéutica suponen las alteraciones de conducta de los pacientes maníacos.

Bibliografía

1. Koehler K, Sass H. Der Maniebegriff seit Kraepelin. *Nervenarzt* 1981; 52 (1): 19-25.
2. Carlson GA GF. The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 23: 221-8.
3. Rojo Sierra M. Lecciones de Psiquiatría II. Valencia: Promolibro 1984: 220.
4. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW et al. Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. *Arch-Gen-Psychiatry* 1989; 46 (4): 353-8.
5. Price J, O'Kearney R. Changes in hostility during the course of hypomanic illness. *Br J Clin-Psychol* 1982; 21 (Pt 2): 103-10.
6. Winters KC, Neale JM. Mania and low self-esteem. *J Abnorm Psychol* 1985; 94 (3): 282-90.
7. Lepkifker E, Horesh N, Floru S. Life satisfaction and adjustment in lithium-treated affective patients in remission. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78 (3): 391-5.
8. Nielzen S, Cesarec Z. Emotional experience of music by psychiatric patients compared with normal subjects. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65 (6): 450-60.
9. Tysk L. Time perception and affective disorders. *Percept-Mot-Skills* 1984; 58 (2): 455-64.
10. Strauss ME, Bohannon WE, Stephens JH, Pauker NE. Perceptual span in schizophrenia and affective disorders. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172 (7): 431-5.
11. Johnson MH, Magaro PA. Effects of mood and severity on memory processes in depression and mania. *Psychol Bull* 1987; 101 (1): 28-40.
12. Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania. A longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28 (2): 221-8.
13. Binswanger L. Sobre la Forma maniaca de vida. Artículos y conferencias escogidas. Madrid: Gredos. 1973: 413-32.
14. Silverstein ML, Warren RA, Harrow M, Grinker RR Sr, Pawelski T. Changes in diagnosis from DSM-II to the research diagnostic criteria and DSM-III. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (3): 366-8.
15. Marengo J, Harrow M. Thought disorder. A function of schizophrenia, mania, or psychosis? *J Nerv Ment Dis* 1985; 173 (1): 35-41.
16. Grossman LS, Harrow M, Sands JR. Features associated with thought disorder in manic patients at 2-4-year follow-up. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (3): 306-11.
17. Montague LR, Tantam D, Newby D, Thomas P, Ring N. The incidence of negative symptoms in early schizophrenia, mania and other psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79 (6): 613-8.
18. García Barros E. Terapia ocupacional en la rehabilitación del enfermo maniaco. *Psicopatología* 1981; 1: 47-52.
19. Zuckerman M. Sensation seeking, mania, and monoamines. *Neuropsychobiology* 1985; 13 (3): 121-8.
20. Helgason T. Prevalence and incidence of mental disorders estimated by a health questionnaire and a psychiatric case register. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 58 (3): 256-66.
21. Parker G, O'Donnell M, Walter S. Changes in the diagnoses of the functional psychoses associated with the introduction of lithium. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 377-82.
22. Symonds R. Lithium and the changing incidence of mania. *Psychol Med* 1981; 11: 193-6.
23. Dickson WE, Kendell RE. Does maintenance lithium therapy prevent recurrences of mania under ordinary clinical conditions? *Psychol-Med* 1986; 16 (3): 521-30.
24. Eagles JM, Hunter D, McCance C. Decline in the diagnosis of schizophrenia among first contacts with psychiatric services in north-east Scotland, 1969-1984. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 793-8.
25. Leff JP, Fischer M, Bertelsen A. A cross-national epidemiological study of mania. *Br J Psychiatry* 1976; 129: 428-42.
26. Krauthammer G. The epidemiology of mania. B. Shopsin. *Manic Illness*. New York: Raven Press, 1979: 11-28.
27. Shopsin B. *Manic Illness*. New York: Raven Press, 1979: 233.

28. Loren JA, Eisert M. Quelques aspects épidémiologiques de la manie. Etudes sur 107 cas hospitalisés. *Schweiz Arch Neurol Neurochir-Psychiatr* 1969; 105 (2): 353-68.
29. 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; 123 (576): 535-41.
30. Boyd jaWMM. Epidemiology. E. S. Paykel. *Handbook of Affective Disorders*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1982: 109-25.
31. Dunner DL, Jie SQ, Ping ZY, Dunner PZ. A study of primary affective disorder in the People's Republic of China. *Biol-Psychiatry* 1984; 19 (3): 353-9.
32. Makanjuola RO. Manic disorder in Nigerians. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 459-63.
33. Makanjuola RO. Recurrent unipolar manic disorder in the Yoruba Nigerian: further evidence. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 434-7.
34. Loren JA, Eisert M. Quelques aspects épidémiologiques de la manie. Etudes sur 107 cas hospitalisés. *Arch Suisses Neur Neurochi Psychiatrie* 1969; 105 (2): 353-68.
35. Symonds R. Seasonal variations in the incidence of mania. *Br J Psychiatry* 1976; 129: 45-48.
36. Muller U. Estudios sobre la relación entre la estación anual y la enfermedad psíquica. *Fortschr. Neurol. Psychiatr. (Ed. Esp.)* 1985; 13: 34-44.
37. Hunt N, Sayer H, Silverstone T. Season and manic relapse. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85 (2): 123-6.
38. Jain S, Kaliaperumal VG, Chatterji S, Rao S, Murthy RS. Climate and admissions for mania in the tropics. *J Affect Disord* 1992; 26 (4): 247-50.
39. Silverstone T, Romans S, Hunt N, McPherson H. Is there a seasonal pattern of relapse in bipolar affective disorders? A dual northern and southern hemisphere cohort study. *Br J Psychiatry* 1995; 167 (1): 58-60.
40. Barcia D, Martínez Pardo F, Fuster P, Belinchon L. Indicaciones del uso del Depamide según nuestra experiencia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1978; 6 (3): 249-58.
41. Ueki H. Ein Beitrag zur aufteilung der manisch-depressive Psychosen. *Psychopatologische untersuchung über die monopolar manie. Acta Schol Med Univ Gifu* 1986; 34: 112-54.
42. Kubacki A. Male and female mania. *Can J Psychiatry* 1986; 31 (1): 70-2.
43. Tyrer SP. Mania: diagnosis and treatment. *Br-J Hosp Med* 1982; 28 (1): 67-8, 70, 72-3.
44. Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 376: 16-23.
45. Wicki W, Angst J. The Zurich Study. X. Hypomania in a 28- to 30-year-old cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240 (6): 339-48.
46. Crumley FE, Clevenger J, Steinfink D, Oldham D. Preliminary report on the dexamethasone suppression test for psychiatrically disturbed adolescents. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (8): 1062-4.
47. Himmelhoch JM. Citado por SK Secunda (1987). 1976.
48. Secunda SK, Swann A, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (1): 96-8.
49. Cutting JC, Clare AW, Mann AH. Cycloid psychosis: an investigation of the diagnostic concept. *Psychol Med* 1978; 8 (4): 637-48.
50. Perris C. Frequency and hereditary aspects of depression. 75-107. In: Gallant DM., Ed. *Depression*. New York, Spectrum Publications, 1976. WM 170 D424 1974.
51. Abrams R TMA. The importance of schizophrenic symptoms in the diagnosis of mania. 1981; 138: 658-61.
52. Young RC, Schreiber MT, Nysewander RW. Psychotic mania. *Biol Psychiatry* 1983; 18 (10): 1167-73.
53. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin DC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (11): 1580-4.
54. Taylor MA, Abrams R. Early- and late-onset bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38 (1): 58-61.
55. Taylor MA, Abrams R. Schizo-affective disorder, manic type. A clinical, laboratory, and genetic study. *Psychiatr Clin Basel* 1983; 16 (2-4): 234-44.
56. Jampala VC, Abrams R, Taylor MA. Mania with emotional blunting: affective disorder or schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1985; 142 (5): 608-12.
57. Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35 (11): 1333-9.
58. Cook EH Jr, Leventhal BL. Down's syndrome with mania. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 249-50.
59. Shukla S, Cook BL, Hoff AL, Aronson TA. Failure to detect organic factors in mania. *J Affect Disord* 1988; 15 (1): 17-20.
60. Chouinard G, Steiner W. A case of mania induced by high-dose fluoxetine treatment [letter]. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (5): 686.
61. Settle ec Jr, Settle GP. A case of mania associated with fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (2): 280-1.
62. Turner WJ. Methylene blue for MDI [letter]. *Biol Psychiatry* 1985; 20 (7): 815.
63. Lebegue B. Mania precipitated by fluoxetine [letter]. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (12): 1620.
64. Warren M, Bick PA. Two case reports of trazodone-induced mania. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (9): 1103-4.
65. Arana GW, Kaplan GB. Trazodone-induced mania following desipramine-induced mania in major depressive disorders [letter]. *Am J Psychiatry* 1985; 142 (3): 386.
66. Knobler HY, Itzhaky S, Emanuel D, Mester R, Maizel S. Trazodone-induced mania. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 787-9.
67. Bowden CL, Seleshi E, Javors MA. Mania associated with high percentage of inhibition of monoamine oxidase [letter]. *Am J Psychiatry* 1989; 146 (1): 121.
68. Carney MW, Ravindran A, Lewis DS. Manic psychosis associated with procarbazine. *Br Med J Clin Res* 1982; 284 (6309): 82-3.
69. Folks D, Arnold ES. Pargyline-induced mania in primary affective disorder: case report. *J Clin Psychiatry* 1983; 44 (1): 25-6.
70. Tyrer SP, Shopsin B, Aronson M. Dangers of reducing lithium [letter]. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 427.
71. Goff DC. Two cases of hypomania following the addition of L-tryptophan to a monoamine oxidase inhibitor. *Am J Psychiatry* 1985; 142 (12): 1487-8.
72. Laporta M, Chouinard G, Goldbloom D, Beauclair L. Hypomania induced by sertraline, a new serotonin reuptake inhibitor [letter]. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (11): 1513-4.
73. Jones BD, Steinberg S, Chouinard G. Fast-cycling bipolar disorder induced by withdrawal from long-term treatment with a tricyclic antidepressant. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (1): 108-9.
74. Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal-induced activation (hypomania and mania): mechanism and theoretical significance. *Brain Res* 1984; 319 (1): 29-48.

75. Mirin SM, Schatzberg AF, Creasey DE. Hypomania and mania after withdrawal of tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1981; 138 (1): 87-9.
76. Gupta R, Narang RL. Mania induced by gradual withdrawal from long-term treatment with imipramine [letter]. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (2): 260.
77. Bunney WE Jr. Drug therapy and psychobiological research advances in the psychoses in the past decade. *Am J Psychiatry* 1978; 135 Suppl: 8-13.
78. Nasrallah HA, Lyskowski J, Schroeder D. TCA-induced mania: differences between switchers and nonswitchers. *Biol Psychiatry* 1982; 17 (2): 271-4.
79. Lewis JL, Winokur G. The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39 (3): 303-6.
80. Stoll AL, Mayer PV, Kolbrener M et al. Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (11): 1642-5.
81. Kupfer DJ, Carpenter LL, Frank E. Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145 (7): 804-8.
82. Angst J. Switch from depression to mania—a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985; 18 (2-3): 140-54.
83. Lewis DA, Nasrallah HA. Mania associated with electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 (7): 366-7.
84. Barczak P, Edmunds E, Betts T. Hypomania following complex partial seizures. A report of three cases. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 137-9.
85. Kadrmas A, Winokur G, Crowe R. Postpartum mania. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 551-4.
86. Dean C, Kendell RE. The symptomatology of puerperal illnesses. *Br J Psychiatry* 1981; 139: 128-33.
87. Videbech P, Gouliavov G. First admission with puerperal psychosis: 7-14 years of follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91 (3): 167-73.
88. Kendell RE, McGuire RJ, Connor Y, Cox JL. Mood changes in the first three weeks after childbirth. *J Affective Disord* 1981; 3 (4): 317-26.
89. Abou Saleh MT. Mania associated with weaning: a hypothesis [letter]. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 547-8.
90. Joyce PR, Rogers JR, Anderson ED. Mania associated with weaning. *Br J Psychiatry* 1981; 139: 355-6.
91. Hunt N, Silverstone T. Does puerperal illness distinguish a subgroup of bipolar patients? *J Affect Disord* 1995; 34 (2): 101-7.
92. Schildkraut JJ. The biochemical discrimination of subtypes of depressive disorders: an outline of our studies on norepinephrine metabolism and psychoactive drugs in the endogenous depressions since 1967. *Pharmacopsychiatria* 1982; 15 (4): 121-7.
93. Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, Davis JM, Hanin I, Javaid J. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled, univariate analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40 (9): 999-1010.
94. Frazer A, Ramsey TA, Swann A et al. Plasma and erythrocyte electrolytes in affective disorders. *J Affective Disord* 1983; 5 (2): 103-13.
95. Swann AC. *Mania: New Research and Treatment*. Washington: American Psychiatric Press, 1986.
96. Swann AC, Koslow SH, Katz MM et al. Lithium carbonate treatment of mania. Cerebrospinal fluid and urinary monoamine metabolites and treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44 (4): 345-54.
97. Tandon R, Channabasavanna SM, Greden JF. CSF biochemical correlates of mixed affective states. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78 (3): 289-97.
98. Cookson JC, Silverstone T, Wells B. Double-blind comparative clinical trial of Pimozide and clorpromazine in mania. A test of the dopamine hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64: 381-97.
99. Nolen WA. Carbamazepine, a possible adjunct or alternative to lithium in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67 (4): 218-25.
100. Murphy DL. Estado actual de la hipótesis indolaminica de los trastornos afectivos. MA Lipton, A. Dimaschio, K. Killam (Eds). *Psicofarmacología a los 30 años de progreso*. Barcelona: Espaxs, 1982.
101. Post RM, Uhde TW. Biological relationships between mania and melancholia. *Encephale* 1982; 8 (2): 213-28.
102. Meltzer HY. Serotonergic function in the affective disorders: the effect of antidepressants and lithium on the 5-hydroxytryptophan-induced increase in serum cortisol. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 430: 115-37.
103. Janovsky DS. A role for acetylcholine in Mania. A. C. Swann (Ed). *Mania: New research and treatment*. Washington: American Psychiatric Press, 1986.
104. Tollefson G. A case of neuroleptic malignant syndrome: in vitro muscle comparison with malignant hyperthermia. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2 (4): 266-70.
105. Jope RS, Tolbert LC, Wright SM, Walter Ryan W. Biochemical RBC abnormalities in drug-free and lithium-treated manic patients. *Am J Psychiatry* 1985; 142 (3): 356-8.
106. Stoll AL, Cohen BM, Snyder MB, Hanin I. Erythrocyte choline concentration in bipolar disorder: a predictor of clinical course and medication response. *Biol Psychiatry* 1991; 29 (12): 1171-80.
107. Post RM, Ballenger JC, Hare TA, Bunney WE Jr. Lack of effect of carbamazepine on gamma-aminobutyric acid in cerebrospinal fluid. *Neurology* 1980; 30 (9): 1008-11.
108. Gerner RH, Hare TA. CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1981; 138 (8): 1098-101.
109. Emrich HM, Holt V, Kissling W et al. Measurement of beta-endorphin-like immunoreactivity in CSF and plasma of neuropsychiatric patients. *Adv Exp Med Biol* 1979; 116: 307-17.
110. Gold MS, Pottash AC, Sweeney D, Martin D, Extein I. Antimanic, antidepressant, and antipanic effects of opiates: clinical, neuro-anatomical, and biochemical evidence. *Ann-N-Y-Acad-Sci* 1982; 398:140-50.
111. Katz MM, Robins E, Croughan J, Secunda S, Swann A. Behavioural measurement and drug response characteristics of unipolar and bipolar depression. *Psychol Med* 1982; 12 (1): 25-36.
112. Moises HW, Waldmeier P, Beckmann H. Urinary phenylethylamine correlates positively with hypomania, and negatively with depression, paranoia, and social introversion on the MMPI. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1986; 236 (2): 83-7.
113. Cookson JC. The neuroendocrinology of mania. *J Affective Disord* 1985; 8 (3): 233-41.
114. Swann AC, Stokes PE, Casper R et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. *Acta-Psychiatr-Scand* 1992; 85 (4): 270-4.
115. Linkowski P, Kerkhofs M, Van Onderbergen A et al. The 24-hour profiles of cortisol, prolactin, and growth hormone secretion in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 (8): 616-24.

116. Gerner RH, Wilkins JN. CSF cortisol in patients with depression, mania, or anorexia nervosa and in normal subjects. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (1): 92-4.
117. Villani S, Weitzel WD. Secondary mania [letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36 (9): 1031.
118. Wharton RN. Accidental lithium carbonate treatment of thyrotoxicosis as mania. *Am J Psychiatry* 1980; 137 (6): 747-8.
119. Friedman RC, Hurt SW, Clarkin JF, Corn R. Primary and secondary affective disorders in adolescents and young adults. *Acta Psychiatr-Scand* 1983; 67 (4): 226-35.
120. Josephson AM, Mackenzie TB. Appearance of manic psychosis following rapid normalization of thyroid status. *Am J Psychiatry* 1979; 136 (6): 846-7.
121. Josephson AM, Mackenzie TB. Thyroid-induced mania in hypothyroid patients. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 222-8.
122. Checkley SA, Murray RM, Oon MC, Rodnight R, Birley JL. A longitudinal study of urinary excretion of N,N,-dimethyltryptamine in psychotic patients. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 236-9.
123. Davis JM, Janowsky D, Casper RC. Acetylcholine and mental disease. pp. 434-41. In: Usdin E, et al., Ed. *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*. New York, Oxford Univ Press, 1977. WM 100 N494 1976.
124. Dinan TG, Yatham LN, O'Keane V, Barry S. Blunting of noradrenergic-stimulated growth hormone release in mania. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (7): 936-8.
125. Cookson JC, Silverstone T, Rees L. Plasma prolactin and growth hormone levels in manic patients treated with pimozide. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 274-9.
126. Cookson JC, Moulton PJ, Wiles D, Besser GM. The relationship between prolactin levels and clinical ratings in manic patients treated with oral and intravenous test doses of haloperidol. *Psychol-Med* 1983; 13 (2): 279-85.
127. Meltzer HY, Umberkoman Wiita B, Robertson A, Tricou BJ, Lowy M, Perline R. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. I. Enhanced response in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 (4): 366-74.
128. Hassanyeh F, Davison K. Bipolar affective psychosis with onset before age 16 years: report of 10 cases. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 530-9.
129. Eagles JM, Whalley LJ. Ageing and affective disorders: the age at first onset of affective disorders in Scotland, 1969-1978. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 180-7.
130. Whalley LJ, Christie JE, Bennie J, Dick H, Sloan Murphy J, Fink G. Elevated plasma luteinizing hormone concentrations, cryptorchidism and mania. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12 (1): 73-7.
131. Whalley LJ, Kutcher S, Blackwood DH, Bennie J, Dick H, Fink G. Increased plasma LH in manic-depressive illness: evidence of a state-independent abnormality. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 682-4.
132. Hunter R, Christie JE, Whalley LJ et al. Luteinizing hormone responses to luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in acute mania and the effects of lithium on LHRH and thyrotrophin releasing hormone tests in volunteers. *Psychol Med* 1989; 19 (1): 69-77.
133. Buchsbaum MS. Brain imaging in the search for biological markers in affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 Suppl: 7-12.
134. Franks RD, Adler LE, Waldo MC, Alpert J, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1983; 18 (9): 989-1005.
135. Flor Henry P, Koles ZJ. Statistical quantitative EEG studies of depression, mania, schizophrenia and normals. *Biol Psychol* 1984; 19 (3-4): 257-79.
136. Kadmas A, Winokur G. Manic depressive illness and EEG abnormalities. *J-Clin-Psychiatry* 1979; 40 (7):306-7.
137. Cook BL, Shukla S, Hoff AL. EEG abnormalities in bipolar affective disorder. *J Affective Disord* 1986; 11 (2): 147-9.
138. Linkowski P, Kerkhofs M, Rielaert C, Mendlewicz J. Sleep during mania in manic-depressive males. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1986; 235 (6): 339-41.
139. Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 (3): 267-73.
140. Van Sweden B. Disturbed vigilance in mania. *Biol-Psychiatry* 1986; 21 (3): 311-3.
141. Nasrallah HA, McCalley Whitters M, Jacoby CG. Cortical atrophy in schizophrenia and mania: a comparative CT study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43 (11): 439-41.
142. Tsai LY, Nasrallah HA, Jacoby CG. Hemispheric asymmetries on computed tomographic scans in schizophrenia and mania. A controlled study and a critical review. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40 (12): 1286-89.
143. Coffman JA, Nasrallah HA. Brain density patterns in schizophrenia and mania. *J Affective Disord* 1984; 6 (3-4): 307-15.
144. Dewan MJ, Haldipur CV, Lane EE, Ispahani A, Boucher MF, Major LF. Bipolar affective disorder. I. Comprehensive quantitative computed tomography. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77 (6): 670-6.
145. O'Connell RA, Van Heertum RL, Luck D et al. Single-photon emission computed tomography of the brain in acute mania and schizophrenia. *J Neuroimaging* 1995; 5 (2): 101-4.
146. Pettegrew JW, Nichols JS, Minshew NJ, Rush AJ, Stewart RM. Membrane biophysical studies of lymphocytes and erythrocytes in manic-depressive illness. *J-Affective Disord* 1982; 4 (3): 237-47.
147. Silfverskiold P, Risberg J. Regional cerebral blood flow in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46 (3): 253-9.
148. Rubin E, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Schnur DB, Mukherjee S. Regional cerebral blood flow in mood disorders: IV. Comparison of mania and depression. *Psychiatry Res* 1995; 61 (1): 1-10.
149. Wexler BE. Cerebral laterality and psychiatry: a review of the literature. *Am J Psychiatry* 1980; 137 (3): 279-91.
150. Nasrallah HA, McCalley Whitters M. Motor lateralization in manic males. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 521-2.
151. Schrifft MJ, Banda H, Shah P, Taylor MA. Interhemispheric transfer in major psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174 (4): 203-7.
152. Nasrallah HA, McCalley Whitters M, Bigelow LB, Rauscher FP. A histological study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 1983; 8 (4): 251-60.
153. Post RM, Uhde TW, Roy Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am-J Psychiatry* 1986; 143 (1): 29-34.
154. Post RM, Uhde TW, Putnam FW, Ballenger JC, Berrettini WH. Kindling and carbamazepine in affective illness. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170 (12): 717-31.
155. Andreasen NC. Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (10): 1288-92.
156. Andreasen NC, Glick ID. Bipolar affective disorder and creativity: implications and clinical management. *Compr Psychiatry* 1988; 29 (3): 207-17.
157. George MS, Melvin JA, Mossman D. Mental illness and creativity [letter]. *Am-J-Psychiatry* 1988; 145 (7): 908.
158. Richards R, Kinney DK, Lunde I, Benet M, Merzel AP. Creativity in manic-depressives, cyclothymes, their normal relatives, and control subjects. *J Abnorm Psychol* 1988; 97 (3): 281-8.

159. Von Zerssen D. Personality and Affective Disorders. Paykel ES, Editor. Handbook of Affective Disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982: 212-28.
160. Lieberman PB, Strauss JS. The recurrence of mania: environmental factors and medical treatment. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (1): 77-80.
161. Krober HL. Die Persönlichkeit bipolar Manisch-Depressiv erkrankender. *Nervenarzt* 1988; 59 (6): 319-29.
162. Brierley CE, Szabadi E, Rix KJ, Bradshaw CM. The Manchester Nurse Rating Scales for the daily simultaneous assessment of depressive and manic ward behaviours. *J Affect Disord* 1988; 15 (1): 45-54.
163. Waters B, Marchenko I, Smiley D. Affective disorder, perinatal and educational factors in the offspring of bipolar manic-depressives. *Can J Psychiatry* 1983; 28 (7): 527-31.
164. Decina P, Kestenbaum CJ, Farber S et al. Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (5): 548-53.
165. Davenport YB, Zahn Waxler C, Adland ML, Mayfield A. Early child-rearing practices in families with a manic-depressive parent. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (2): 230-5.
166. Gaensbauer TJ, Harmon RJ, Cytryn L, McKnew DH. Social and affective development in infants with a manic-depressive parent. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (2): 223-9.
167. Hammen C, Gordon D, Burge D, Adrian C, Jaenicke C, Hiroto D. Maternal affective disorders, illness, and stress: risk for children's psychopathology. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (6): 736-41.
168. Zahn Waxler C, Mayfield A, Radke Yarrow M, McKnew DH, Cytryn L, Davenport YB. A follow-up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145 (4): 506-9.
169. Tellenbach H. Estudio sobre la patogénesis de las perturbaciones psíquicas. México: Fondo de Cultura Económica, 1969.
170. Ambelas A. Psychologically stressful events in the precipitation of manic episodes. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 15-21.
171. Rosenman SJ, Tayler H. Mania following bereavement: a case report. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 468-70.
172. Lovett L, Watkins SE, Shaw DM. The use of alternative drug therapy in nine patients with recurrent affective disorder resistant to conventional prophylaxis. *Biol Psychiatry* 1986; 21 (13): 1344-7.
173. Gill P. V. Mania following bereavement [letter]. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 123-4.
174. Bourgeois M. Les manies de deuil. Caractérisation clinique et signification. *Ann Med Psychol* 1987; 145: 72-7.
175. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. Life events at the onset of bipolar affective illness. *Am J Psychiatry* 1979; 136 (4B): 508-11.
176. Kennedy S, Thompson R, Stancer HC, Roy A, Persad E. Life events precipitating mania. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 398-403.
177. Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. Life events and mania: a case-controlled study. *Psychiatry Res* 1989; 30 (2): 213-6.
178. Ambelas A. Life events and mania. A special relationship? *Br J Psychiatry* 1987; 150: 235-40.
179. Post RM, Weiss SR, Chuang DM. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12 (1 Suppl): 23S-35S.
180. Hoffmann H, Rabich D, Siegel E. Manic psychoses in the 2d half of life. *ZFA* 1982; 37 (6): 417-21.
181. Abrams R, Taylor MA. Unipolar mania: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30 (4): 441-3.
182. Abrams R, Taylor MA, Hayman MA, Krishna NR. Unipolar mania revisited. *J Affect Disord* 1979; 1 (1): 59-68.
183. Nurnberger J Jr, Roose SP, Dunner DL, Fieve RR. Unipolar mania: a distinct clinical entity? *Am J Psychiatry* 1979; 136 (11): 1420-3.
184. Pfohl B, Vasquez N, Nasrallah H. Unipolar vs. bipolar mania: a review of 247 patients. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 453-8.
185. Sone K, Ueki H. Vergleichende Forschung über die manische Zustände zwischen die monopolen Manie und die manische-depressive Erkrankung. *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother* 1984; 32 (3): 248-59.
186. Horgan D. Changes of diagnosis to manic-depressive illness. *Psychol Med* 1981; 11 (3): 517-23.
187. Klein DN. Activity-withdrawal in the differential diagnosis of schizophrenia and mania. *J Abnorm Psychol* 1982; 91 (3): 157-64.
188. Perris C. Morbidity suppressive effect of lithium carbonate in cycloid psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35 (3): 438-31.
189. Loudon JB, Blackburn IM, Ashworth CM. A study of the symptomatology and course of manic illness using a new scale. *Psychol Med* 1977; 7 (4): 723-9.
190. Bech P, Bolwig TG, Dein E, Jacobsen O, Gram LF. Quantitative rating of manic states. Correlation between clinical assessment and Biegel's Objective Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 52 (1): 1-6.
191. Bech P, Bolwig TG, Kramp P, Rafaelsen OJ. The Bech Rafaelsen Mania Scale and the Hamilton Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 59 (4): 420-30.
192. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35.
193. Secunda SK, Katz MM, Swann A et al. Mania. Diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *J Affective Disord* 1985; 8 (2): 113-21.
194. Poznanski-EO, Israel MC, Grossman J. Hypomania in a four year old. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1984; 23 (1): 105-10.
195. Wozniak J, Biederman J, Kiely K et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (7): 867-76.
196. Gallemore JL Jr, Wilson WP. Adolescent maladjustment or affective disorder? *Am J Psychiatry* 1972; 129 (5): 608-12.
197. Isaac G. Is bipolar disorder the most common diagnostic entity in hospitalized adolescents and children? *Adolescence* 1995; 30 (118): 273-6.
198. Bowring MA, Kovacs M. Difficulties in diagnosing manic disorders among children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 (4): 611-4.
199. Carney P. Influence of climate on the prevalence of mania. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 820-3.
200. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE. Manic-depressive patients may be supersensitive to light [letter]. *Lancet* 1981; 1 (8216): 383-4.
201. Lewy AJ, Nurnberger JI Jr, Wehr TA et al. Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142 (6): 725-7.
202. Payk TR. Fallstudien für sog. Spätmanie. *Nervenarzt* 1987; 58 (8): 502-4.
203. Winokur G, Clayton P, Reich T. Manic Depressive illness. St. Louis: C. V. Mosby, 1969.
204. Angst J, Baastrup P, Grof P, Hippus H, Poldinger W, Weis P. The course of monopolar depression and bipolar psychoses. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1973; 76 (6): 489-500.
205. Carlson GA, Kotin J, Davenport YB, Adland M. Follow-up of 53 bipolar manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1974; 124 (579): 134-9.

206. Ambelas A, George M. Predictability of course of illness in manic patients positive for life events. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174 (11): 693-5.
207. Tsuang MT, Woolson RF. Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35 (10): 1181-5.
208. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (9): 1312-5.
209. Johnson FN, Amdisen A. The first era of lithium in medicine. An historical note. *Pharmacopsychiatria* 1983; 16 (2): 61-3.
210. Rimestad S. Clinical physiognomy of chlorprothixene and clopenthixol. *Acta Psychiatr Belg* 1974; 74 (5): 491-9.
211. Bobon D, Troisfontaines B, Kempeneers JL et al. Open multicentre trial of zuclopenthixol in mania and schizophrenia based on the AMDP scales. *Acta Psychiatr Belg* 1986; 86 (2): 152-76.
212. Amdisen A, Nielsen MS, Dencker SJ et al. Zuclopenthixol acetate in Viscoleo—a new drug formulation. An open Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in Viscoleo in patients with acute psychoses including mania and exacerbation of chronic psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75 (1): 99-107.
213. Murray N, Hopwood S, Balfour DJ, Ogston S, Hewick DS. The influence of age on lithium efficacy and side-effects in out-patients. *Psychol Med* 1983; 13 (1): 53-60.
214. Bushey M, Rathey U, Bowers MB Jr. Lithium treatment in a very elderly nursing home population. *Compr Psychiatry* 1983; 24 (4): 392-6.
215. Varanka TM, Weller RA, Weller EB, Fristad MA. Lithium treatment of manic episodes with psychotic features in prepubertal children. *Am J Psychiatry* 1988; 145 (12): 1557-9.
216. Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC, Halle MT. Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (10): 1548-51.
217. Schou M. Prophylactic and maintenance therapy in recurrent affective disorders. pp. 309-34. In: Gallant DM, Ed. *Depression*. New York, Spectrum Publications, 1976. WM 170 D424 1974.
218. Hullin RP, Coley VP, Birch NJ, Thomas TH, Morgan DB. Renal function after long-term treatment with lithium. *Br Med J* 1979; 1 (6176): 1457-9.
219. Okada F. The effectiveness of low doses of lithium [letter]. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (9): 1127.
220. Davis JM, Noll KM, Sharma R. *Differential Diagnosis and Treatment of Mania*. Swann, A. C. Mania: New Research and Treatment. Washington: American Psychiatric Press, 1986: 1-58.
221. Prakash R, Kelwala S, Ban TA. Neurotoxicity with combined administration of lithium and a neuroleptic. *Compr Psychiatry* 1982; 23 (6): 567-71.
222. Spring G, Frankel M. New data on lithium and haloperidol incompatibility. *Am J Psychiatry* 1981; 138 (6): 818-21.
223. Addy RO, Foliart RH, Saran AS, Schubert DS. EEG observations during combined haloperidol-lithium treatment. *Biol Psychiatry* 1986; 21 (2): 170-6.
224. Lipinski JF, Pope HG Jr. Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (7): 948-9.
225. Moss GR, James CR. Carbamazepine and lithium carbonate synergism in mania [letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40 (5): 588-9.
226. Schou M. Lithium as a prophylactic agent in unipolar affective illness: comparison with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36 (8 Spec No): 849-51.
227. Richman AV, Masco HL, Rifkin SI, Acharya MK. Minimal change disease and the nephrotic syndrome associated with lithium therapy. *Ann Intern Med* 1980; 92 (1): 70-2.
228. Margo A, McMahon P. Lithium withdrawal triggers psychosis. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 407-10.
229. King JR, Hullin RP. Withdrawal symptoms from lithium. Four case reports and a questionnaire study. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 30-5.
230. Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry* 1983; 18 (4): 451-66.
231. Chouinard G. Antimanic effects of clonazepam. *Psychosomatics* 1985; 26 (12 Suppl): 7-12.
232. Post RM, Uhde TW. Treatment of mood disorders with antiepileptic medications: clinical and theoretical implications. *Epilepsia* 1983; 24 (Suppl 2): S97-108.
233. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S et al. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology Berl* 1981; 73 (1): 95-6.
234. Amsterdam JD, Winokur A, Dyson W et al. Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders? *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42 (11): 1093-6.
235. Post RM, Uhde TW, Roy Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987; 21 (1): 71-83.
236. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137 (7): 782-90.
237. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (3): 89-93.
238. Kramlinger KG, Post RM. Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania. *Acta Psychiatr-Scand* 1989; 79 (4): 378-85.
239. Hsu LK. Lithium-resistant adolescent mania. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25 (2): 280-3.
240. Ballenger JC. The use of anticonvulsants in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 Suppl: 21-5.
241. Fawcett J. Valproate use in acute mania and bipolar disorder: an international perspective. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 Suppl: 10-2.
242. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Bouchardy M. La Dipropylacétamide dans le traitement de la psychose maniaque-dépressive. *Encéphale* 1975; 1 (1): 25-31.
243. Papatheodorou G, Kutcher SP, Katic M, Szalai JP. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15 (2): 110-6.
244. Emrich HM, von Zerssen-D, Kissling W, Moller HJ. Therapeutic effect of valproate in mania [letter]. *Am J Psychiatry* 1981; 138 (2): 256.
245. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994; 271 (12): 918-24.
246. Emrich HM, Dose M, von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *J Affective Disord* 1985; 8 (3): 243-50.

247. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (1): 108-11.
248. Keck PE Jr, McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (8): 305-8.
249. McElroy SL, Keck PE Jr, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate as a loading treatment in acute mania. *Neuropsychobiology* 1993; 27 (3): 146-9.
250. Majeau Chargois D. Lorazepam and manic agitation [letter]. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (9): 1189.
251. Jobling M, Stein G. Lorazepam in resistant mania [letter]. *Lancet* 1986; 1 (8479): 510.
252. Carman JS, Wyatt RJ. Alterations in cerebrospinal fluid and serum total calcium with changes in psychiatric state. In: Usdin E, Et Al., Ed. *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*. New York, Oxford Univ Press, 1977. WM 100 N494 1976.
253. Caillard V. Treatment of mania using a calcium antagonist-preliminary trial. *Neuropsychobiology* 1985; 14 (1): 23-6.
254. Dubovsky SL, Franks RD, Lifschitz M, Coen P. Effectiveness of verapamil in the treatment of a manic patient. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (4): 502-4.
255. Giannini AJ, Price WA, Loiselle RH. Prevalence of mitral valve prolapse in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (8): 991-2.
256. Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, Murphy J. Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil. *Psychiatry Res* 1986; 18 (4): 309-20.
257. Dose M, Emrich HM, Cording Tommel C, von Zerssen D. Use of calcium antagonists in mania. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11 (2): 241-3.
258. Mathis P, Schmitt L, Moron P. Efficacité du vérapamil dans les accès maniaques. *Encéphale* 1988; 14 (3): 127-32.
259. Lenzi A, Marazziti D, Raffaelli S, Cassano GB. Effectiveness of the combination verapamil and chlorpromazine in the treatment of severe manic or mixed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19 (3): 519-28.
260. Sandyk R, Gillman MA. How does verapamil exert an antimanic effect? [letter]. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (3): 388.
261. Okamoto Y, Kagaya A, Shinno H, Motohashi N, Yamawaki S. Serotonin-induced platelet calcium mobilization is enhanced in mania. *Life-Sci* 1994; 56 (5): 327-32.
262. Jouvent R, Lecrubier Y, Puech AJ, Simon P, Widlocher D. Antimanic effect of clonidine. *Am J Psychiatry* 1980; 137 (10): 1275-6.
263. Hardy MC, Lecrubier Y, Widlocher D. Efficacy of clonidine in 24 patients with acute mania. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (11): 1450-3.
264. Tudorache B, Diaciov S. The effect of clonidine in the treatment of acute mania. *Rom J Neurol Psychiatry* 1991; 29 (3-4): 209-13.
265. Giannini AJ, Houser WL, Kerr L. Clonidine and verapamil in the treatment of mania [letter]. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 (11): 570.
266. Maguire J, Singh AN. Clonidine. An effective anti-manic agent? *Br J Psychiatry* 1987; 150: 863-4.
267. Small JG, Small IF, Milstein V, Kellams JJ, Klapper MH. Manic symptoms: an indication for bilateral ecT. *Biol Psychiatry* 1985; 20 (2): 125-34.
268. Milstein V. Uni- versus bilateral ecT in the treatment of mania. *Convulsive Ther* 1987; 3: 1-9.
269. Beck-AT. *Cognitive Therapy*. Kaplan HI, Sadock-BJ., Editor. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 4 edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1985: 1431-38.
270. Taylor MA, Abrams R. Prediction of treatment response in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38 (7): 800-3.
271. Kahn D. The psychotherapy of mania. *Psychiatr Clin North Am* 1990; 13 (2): 229-40.
272. APA. *DSM-IV Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Barcelona: Masson S. A., 1995.
273. OMS. *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico*. Madrid: Meditor, 1992.
274. Tyrer-S, Shopsin-B. Symptoms and assessment of mania. Paykel ES, Editor. *Handbook of Affective Disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982: 13-23.