

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

## Tesis doctoral

# Estudi de variables fenotípiques i genotípiques en el trastorn bipolar i la seva relació amb la resposta al tractament amb liti

Estanislao Mur i Milà

Directors de la tesis: Francesc Colom i Victoriano i Victor Pérez Sola.

Tutor de la tesis: Antonio Bulbena Vilarrasa

Programa de Doctorat en Psiquiatria

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Universitat Autònoma de Barcelona 2024

The logo of the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) is displayed within a green rectangular box. It features the acronym "UAB" in a large, bold, white sans-serif font. Below the acronym, the full name "Universitat Autònoma de Barcelona" is written in a smaller, white sans-serif font, arranged in two lines: "Universitat Autònoma" on the top line and "de Barcelona" on the bottom line.





FAIG CONSTAR que el present treball, titulat “*Estudi de variables fenotípiques i genotípiques en el trastorn bipolar i la seva relació amb la resposta al tractament amb liti*”, que presenta l’Estanislao Mur i Milà per a la obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzada sota la meva direcció en el Departament de psiquiatria i medicina legal d’aquesta universitat.

Els directors de la Tesi doctoral

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'V. Pérez Sola', written on a light-colored background.

**Víctor Pérez Sola**

Professor Titular de Psiquiatria  
Universitat Pompeu Fabra

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Colom Victoriano', written on a light-colored background.

**Francesc Colom Victoriano**

Professor Associat de Psicologia  
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 23 de maig del 2024



*Per al Noah i la Myriam. El meu equip.*



El Primer Ideal de los Caballeros Radiantes

*“Vida antes que muerte, fuerza antes que debilidad, viaje antes que destino.”*

El Segundo Ideal de los Corredores del Viento

*“Protegeré a aquellos que no puedan protegerse a sí mismos.”*

El Tercer Ideal de los Corredores del Viento

*“Protegeré a quienes odie. Incluso... si a quien más odio... soy yo mismo.”*

El Cuarto Ideal de los Corredores del Viento

*“¡Acepto que habrá a quienes no pueda proteger!”*

Sanderson, B. El archivo de las tormentas.





## Agraïments

En primer lloc, als meus pacients. Ells són els protagonistes d'aquest projecte i sense ells i les seves ganes d'ajudar, no hagués estat possible. Moltes gràcies a la Carmen i al Paco, al Carlos, al Sergi, i a molts més per ajudar-me i animar-me a fer-lo realitat.

En segon lloc al Francesc, ha sigut un honor poder aprendre de tu com fer ciència de debò i de qualitat, i un plaer poder conèixer-te com a persona. Gràcies pel teu temps, la teva atenció i la teva disponibilitat. Mai oblidaré l'esforç que has fet.

Al Víctor, gràcies per confiar en mi.

Al Professor Bulbena per baixar-me del núvol investigador al món real.

Als meus caps a l'Hospital del Mar, que m'han facilitat tots els recursos necessaris per poder realitzar l'estudi i mai m'han posat cap impediment. LuisMi, Sílvia i Sandra.

Al programa de doctorat i a les tutories, gràcies pels consells i les recomanacions, sempre és enriquidor tenir tants i tant bons punts de vista.

Al José, per les classes magistrals d'estadística i per totes les anècdotes curioses.

Als meus companys de feina de Santa Coloma, on va començar tot, que m'han ajudat des del primer moment i sense rebre res més a canvi que unes gràcies i alguna compensació alimentària. MariAngels, Dolors, Javi, Lourdes, Xènia, Júlia i a tota la resta!

Als companys de Sant Martí Nord, que m'han vist créixer com a coordinador. Sobretot a la Joana i a la Laura, que m'han ajudat a mantenir-me sense psicopatologia en molts moments.

Als altres companys de l'Hospital del Mar i del grup de recerca, gràcies pels comentaris, la paciència i l'ajuda en el reclutament.

A les meves residents, les passades, les actuals i les que vinguin, a veure si se'ls enganxa ni que sigui una mica d'interès investigador.

A l'Aitana i a la Natalia, gràcies per tota l'ajuda i per tenir-ho tot sempre tant organitzat. Molts ànims en els vostres projectes.

A l'equip de l'Hospital de Bellvitge que em va formar i del que vaig aprendre tant. En especial al Dr. Crespo que em va despertar l'interès en el trastorn bipolar i al Dr. Urretavizcaya, que va ser el meu darrer tutor.

Als tots els meus amics per seguir allà tot i que el projecte ens ha robat temps junts.

Als tres Nomadizers, que m'han ensenyat que cap adversitat no ha de ser un impediment per seguir endavant (ni per tenir èxit).

A totes les persones que m'han fet arribar a ser com soc, professors, entrenadors, tutors, companys d'equip, de feina i de vida. Cada moment amb vosaltres m'ha donat la forma que m'ha permès arribar a ser on soc.

Al meu pare, crec que serà la persona més contenta en el món quan pugui tenir la tesis acabada i defensada. He dit que tot va començar a Santa Coloma, però en realitat va començar amb ell. Gràcies per ser tant pesat, espero que a partir d'ara no hi hagi cap excusa més per seguir sent-ho...

A la meva mare, gràcies per fer de contrapès en tot aquest procés i en tota la vida. Gràcies per ensenyar-me que es pot fer tot i bé (i ràpid).

A la resta de la família: Victor, Abril, Mireia, Lali, Josep Maria, Oriol, Marina, Loli, Juan Carlos, David i Erika. Gràcies per tot i sempre.

A la Myriam, gràcies pel suport en tots els aspectes, som el millor equip en el que he jugat. T'estimo.

Al Noah, gràcies per ser el principal motiu per trigar més en acabar la tesis i per ser la il·lusió de cada matí.



# Índex

1. *Resum / Summary*
2. *Abreviatures*
3. *Introducció*
4. *Justificació*
5. *Hipòtesis*
6. *Objectius*
7. *Materials i mètodes*
8. *Resultats*
9. *Discussió*
10. *Limitacions i fortaleces*
11. *Futures línies d'investigació*
12. *Extrapolació a la clínica*
13. *Resolució d'hipòtesis*
14. *Assoliment d'objectius*
15. *Conclusions*
16. *Projecte 360º*
17. *Bibliografia*
18. *Annexos*



# 1. Resum / Summary

## 1.1. Resum

### Introducció

El trastorn bipolar és un trastorn mental greu caracteritzat per alteracions de l'estat d'ànim amb presència de fases maníacques, depressives o mixtes i un important deteriorament funcional. La base biològica és multifactorial implicant factors genètics i ambientals. El tractament ha evolucionat amb el temps, però des de fa més de setanta anys el liti encara és el fàrmac més eficaç en la prevenció de recaigudes. La resposta al tractament amb liti és un concepte que ha anat variant al llarg de la literatura i encara avui no té un consens unànim. Fins a un terç dels pacients tractats amb liti presenten una excel·lent resposta, un altre terç no responen i la resta presenten una resposta parcial. L'escala Alda és una eina validada per valorar aquesta resposta. S'han descrit diverses variables clíniques i genètiques relacionades amb la resposta al tractament amb liti (la seqüència mania-depressió, l'absència de ciclació ràpida o l'absència de símptomes psicòtics). La predominança de polaritat és una variable clínica present en un 50% dels afectats i amb implicacions clíniques en l'edat d'inici de la malaltia, la polaritat de l'episodi de debut o la resposta al tractament. Aquest és el primer treball en el qual s'estudia la relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti avaluada amb l'escala Alda.

### Metodologia

Es tracta d'un estudi observacional multicèntric en el qual s'ha recollit dades clíniques de 1058 persones diagnosticades de trastorn bipolar tractades amb liti i la seva resposta mesurada amb l'escala Alda. S'ha valorat graus d'associació entre les variables clíniques i la resposta al tractament amb liti mitjançant l'*odds ratio* amb un interval de confiança del 95% amb models univariants de regressió logística.



## Resultats

La predominança de polaritat maníaca s'associa a una millor resposta al tractament amb liti en comparació a la predominança de polaritat depressiva (OR: 1,95; IC 95%: 1,39 - 2,74;  $p < 0,001$ ) i a la no predominança de polaritat (OR: 1,39; IC 95%: 1,03 - 1,88;  $p = 0,032$ ). Els pacients diagnosticats d'un trastorn bipolar tipus II tenen una millor resposta al tractament amb liti respecte als diagnosticats d'un trastorn bipolar tipus I (OR: 1,78; IC 95%: 1,20 - 2,63;  $p = 0,004$ ). Els pacients amb un primer episodi maníac presenten una millor resposta al tractament amb liti respecte als que debuten amb un episodi depressiu (OR: 1,51; IC 95%: 1,12 - 2,03;  $p = 0,007$ ). Els pacients sense antecedents de temptatives autolítiques presenten una millor resposta al tractament amb liti respecte als que en tenen (OR: 0,41; IC 95%: 0,29 - 0,57;  $p < 0,001$ ). No s'han trobat diferències significatives en les variables de gènere, edat d'inici del trastorn, antecedents familiars de trastorn bipolar ni antecedents de familiars amb tractament amb liti.

## Conclusions

La predominança de polaritat maníaca és un factor associat a la bona resposta al tractament amb liti en el trastorn bipolar juntament amb el diagnòstic de trastorn bipolar tipus II, presentar un primer episodi de tipus maníac i no presentar temptatives autolítiques en l'evolució. La polaritat de l'episodi de debut i el subtipus diagnòstic no són variables independents de la predominança de polaritat.

## 1.2. Summary

### Introduction

Bipolar disorder is a serious mental disorder characterized by mood changes with the presence of manic, depressive or mixed phases and significant functional impairment. The biological basis is multifactorial involving genetic and environmental factors. Treatment has evolved over time, but for more than 70 years lithium has remained the

most effective drug in relapse prevention. The response to lithium treatment is a concept that has varied throughout the literature and even today does not have a unanimous consensus. Up to one-third of patients treated with lithium have an excellent response, another third have no response, and the rest have a partial response. The Alda scale is a validated tool to assess this response. Several clinical and genetic variables related to response to lithium treatment (the mania-depression sequence, the absence of rapid cycling or the absence of psychotic symptoms) have been described. The predominant polarity is a clinical variable present in 50% of those affected and has clinical implications in the age of onset of the disease, the polarity of the debut episode or the response to treatment. This is the first work in which the relationship between predominant polarity and the response to lithium treatment assessed with the Alda scale is studied.

## Methodology

This is a multicentre observational study in which clinical data have been collected from 1058 people diagnosed with bipolar disorder treated with lithium and their response measured with the Alda scale. Degrees of association between clinical variables and response to lithium treatment were assessed using the odds ratio with a 95% confidence interval using univariate logistic regression models.

## Results

Manic polarity predominance is associated with a better response to lithium treatment compared to depressive predominant polarity (OR: 1.95; 95% CI: 1.39 - 2.74;  $p < 0.001$ ) and no predominant polarity (OR: 1.39; CI 95%: 1.03 - 1.88;  $p = 0.032$ ). Patients diagnosed with bipolar II disorder have a better response to lithium treatment than those diagnosed with bipolar I disorder (OR: 1.78; 95% CI: 1.20 - 2.63;  $p = 0.004$ ). Patients with a first manic episode have a better response to lithium treatment compared to those who debut with a depressive episode (OR: 1.51; CI 95%: 1.12 - 2.03;  $p = 0.007$ ). Patients without a history of autolytic attempts have a better response to lithium treatment than those with one (OR: 0.41; CI 95%: 0.29 - 0.57;  $p < 0.001$ ). No significant differences were

found in the variables of gender, age of onset of the disorder, family history of bipolar disorder or family history of lithium treatment.

## Conclusion

Manic predominant polarity is a factor associated with good response to lithium treatment in bipolar disorder along with the diagnosis of bipolar II disorder, presenting with a first manic-type episode and not presenting autolytic attempts in evolution. The polarity of the debut episode and the diagnostic subtype are not independent variables of predominant polarity.

## 2. Abreviatures

A través d'aquest document, es faran servir diverses abreviatures per facilitar la lectura i la comprensió del text. A continuació, es presenta una llista d'aquestes abreviatures juntament amb el significat complet:

- **ADN:** Àcid desoxiribonucleic
- **AMPc:** Monofosfat d'adenosina cíclic
- **BALANCE:** Bipolar Affective disorder: Lithium/ Anticonvulsant Evaluation
- **BDNF:** Factor neurotròfic derivat del cervell
- **COMT:** Catecol-o-metiltransferasa
- **ConLiGen:** Consorci Internacional en Genètica del Liti
- **DPPNR:** No responentor i predominança de polaritat depressiva
- **DPPR:** Responentor i predominança de polaritat depressiva
- **DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- **EUA:** Estats Units d'Amèrica
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **GABA:** Àcid gamma-aminobutíric
- **GSK3 $\beta$ :** Glucògen Sintasa Kinasa 3 $\beta$
- **GWAS:** estudis d'associació del genoma complet
- **IC95%:** interval de confiança al 95%
- **IMC:** índex de massa corporal
- **MPPNR:** No responentor i predominança de polaritat maníaca
- **MPPR:** Responentor i predominança de polaritat maníaca
- **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa:** bomba de sòdi-potassi adenosina trifosfatasa
- **NEC:** Not elsewhere classified
- **NIMH:** National Institute of Mental Health
- **NOS:** Non otherwise specified
- **NPP:** Predominança de polaritat no determinada
- **NPPNR:** No responentor i predominança de polaritat no determinada
- **NPPR:** Responentor i predominança de polaritat no determinada
- **OMS:** Organització Mundial de la Salut

- **OR:** Odds ratio
- **PI:** Índex de Polaritat
- **PKA:** Proteïna quinasa dependent de monofosfat d'adenosina cíclic
- **PP:** Predominança de polaritat
- **PPD / DPP:** Predominança de polaritat depressiva
- **PPM / MPP:** Predominança de polaritat maníaca
- **R-LiNK:** Response to Lithium Network
- **SNP:** Polimorfismes d'un sol nucleòtid
- **TB:** Trastorn Bipolar

## 3. Introducció

### 3.1. Història del trastorn bipolar

El primer pensador que va descriure, de forma sistemàtica, la malenconia i la mania va ser Hipòcrates (460-337 aC) formulant la primera classificació dels trastorns mentals en malenconia, mania i paranoia (Jackson, 1986). La base de les seves observacions era la teoria humoral i era amb la que va alludir a una connexió entre mania i malenconia (Adams, 1856). Però qui es considera el “pare del trastorn bipolar” és Areteu de Capadòcia que probablement va ser el primer a descriure clarament la mania i la malenconia com a dos components d'una mateixa malaltia (Jackson, 1986). Més endavant, l'historiador de la medicina Stanley Jackson va resumir els punts més importants sobre la relació entre malenconia i mania des de l'antiguitat fins a l'edat mitjana. Reconeixent que les dues condicions es donaven en la mateixa malaltia, eren cròniques, cursaven sense febre i es referia a la mania com a un estat psicòtic amb agitació.

A mitjans el segle XIX, per primera vegada es va descriure com una sola entitat nosològica la presència de mania i depressió. El 1851, Jean-Pierre Falret, va crear el terme *Folie circulaire* i el 1857, Jules Baillarger, va presentar el concepte de la *Folie à double forme*. Tots dos treballaven a l'*Hospice de la Salpêtrière* a París i la diferència fonamental entre les seves definicions residia en l'estat lliure de malaltia que per Falret era un component central i, en canvi, per Baillarger no tenia significat (Marneros & Angst, 2000). A finals de segle, Emil Kraepelin va escriure el seu llibre seminal sobre la “malaltia maníac-depressiva”, en què va dicotomitjar les psicosis endògenes en la “demència precoç” (referint-se a l'esquizofrènia) i la “malaltia maníaco-depressiva” (referint-se al trastorn bipolar) (Kraepelin, 1921). Va incloure tots els trastorns afectius en un concepte unitari de malaltia maníac-depressiva, però altres psiquiatres com Wernicke i Kleist van criticar aquesta visió i van ressaltar la importància de la polaritat.

Hi ha hagut diverses etapes en l'evolució de la comprensió actual sobre la fenomenologia del trastorn bipolar començant per reconèixer gradualment la relació

entre un estat depressiu i un altre maníforme. El següent pas va ser separar l'esquizofrènia de la "bogeria" maníac-depressiva i després distingir l'entitat maníac-depressiva de la depressió unipolar recurrent (Carlson & Glovinsky, 2009). La potencial importància de la polaritat davant la recurrència, va ser abordada per diversos psiquiatres (Karl Leonhard, Jules Angst i Carlo Perris), que finalment van donar suport a la diferenciació nosològica entre la depressió unipolar i la maníac-depressiva bipolar (Marneros & Angst, 2000).

Després de l'estudi de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) el 1973 (World Health Organization, 1973) hi va haver un major interès a sistematitzar i operativitzar els criteris diagnòstics. Es van desenvolupar entrevistes estructurades i semiestructurades per a adults i els investigadors van començar a fer servir criteris definits operacionalment (American Psychiatric Association, 1987; Spitzer et al., 1978).

Les controvèrsies més recents en la nosologia del trastorn bipolar han estat definir els límits d'un espectre bipolar, que inclou una població cada vegada més extensa, i mirar de trobar un endofenotip que permeti comprendre millor la base subjacent del trastorn (Carlson & Glovinsky, 2009).

### 3.2. Característiques clíniques del trastorn bipolar

L'estat d'ànim és una condició variable en totes les persones, però quan es veu afectat per una intensitat anòmala, sobretot quan es parla de l'estat d'ànim més elevat, és quan es fa referència al trastorn bipolar. Es poden classificar els trastorns afectius al llarg d'un espectre definit per l'extensió i la gravetat de l'elevació de l'estat d'ànim, des de la depressió unipolar al trastorn bipolar tipus II i al trastorn bipolar tipus I (Phillips & Kupfer, 2013).

El trastorn bipolar afecta aproximadament 8 milions d'adults als Estats Units d'Amèrica (EUA) i aproximadament 40 milions de persones a tot el món (Nierenberg et al., 2023). La taxa d'incidència se centra en gran manera en el trastorn bipolar tipus I i s'estima en aproximadament un 6,1 per cada 100.000 persones per any (Jongsma et al., 2019).

Aquesta taxa és una mica més alta en els països occidentalitzats. Aquest fet pot reflectir uns millors models per entendre i estudiar els símptomes així com un major coneixement, acceptació i conceptualització dels símptomes dels trastorns psiquiàtrics (Kessler et al., 2022). L'edat d'inici sol ser entre els 15 i els 25 anys, i la depressió és la presentació inicial més freqüent (Nierenberg et al., 2023).

Descrivim clínicament una mania quan parlem d'un estat d'ànim atípic i persistentment elevat, expansiu o irritable, associat a un augment patològic de l'activitat i l'energia (American Psychiatric Association, 2008). Durant la mania, qui la pateix pot experimentar eufòria, grandiositat, disminució de les necessitats de son, irritabilitat, pensament accelerat, distractibilitat, augment de la sociabilitat, conductes de risc i fins i tot (en un 40% dels casos) símptomes psicòtics (Goodwin & Jamison, 2007). La gravetat dels símptomes provoca un important deteriorament funcional i la durada d'un episodi maníac com a mínim és d'una setmana podent arribar a durar de dos a quatre mesos (Goldberg et al., 1999).

Dins de la mateixa polaritat, trobem els episodis hipomaníacs que consisteixen en una exaltació lleu de l'estat d'ànim i un augment de l'energia d'una intensitat insuficient per provocar un deteriorament funcional acusat o la necessitat d'una hospitalització (Vieta & Suppes, 2008). Solen ser més breus que els maníacs, durar com a mínim quatre dies i com a màxim una mitja d'entre un i tres mesos (Judd & Akiskal, 2003). La diferència fonamental entre la mania i la hipomania és la gravetat, ja que fins i tot els episodis hipomaníacs poden arribar a passar desapercebuts pel pacient (Hirschfeld & Vornik, 2003). Una altra diferència és, per definició, l'absència de símptomes psicòtics (si apareixen es passa a considerar com a episodi maníac) (American Psychiatric Association, 2008).

A l'altra banda de l'espectre afectiu estan situats els episodis depressius. Aquests consisteixen en una tristesa patològica, disminució de la capacitat per sentir plaer, alteracions de la son i de la gana, sentiments de culpa, alentiment psicomotriu, cansament, problemes de concentració i pensaments recurrents sobre la mort (Judd et



al., 2003). En comparació amb els episodis maníacs, solen ser més llargs i poden arribar a durar entre 3 i 6 mesos (Kupka et al., 2007; Tondo et al., 2017).

Per acabar de descriure els diferents tipus d'episodis, n'hi ha un que al llarg de la categorització del trastorn bipolar ha anat variant dins de les definicions, inicialment sent descrit com a un tipus d'episodi independent (American Psychiatric Association, 1994) i posteriorment com a especificador dels episodis maniformes i depressius (American Psychiatric Association, 2008; Tondo et al., 2017). Es tracta dels episodis mixtos, que consisteixen en la presència simultània de símptomes maníacs i depressius (Baldessarini et al., 2013). El pacient pot presentar agitació, acceleració del pensament, irritabilitat, disfòria, insomni, pensaments de caràcter depressiu, ansietat i altres símptomes que poden acompanyar-se de símptomes psicòtics. Aquest tipus d'episodis solen ser més greus i tenir pitjor pronòstic que els episodis maníacs o depressius purs (Swann, 2010).

Segons els diversos tipus d'episodis maniformes que presenten, els pacients es classifiquen en dos subtipus principals de trastorn bipolar: El tipus I, caracteritzat per l'alternança d'episodis maníacs i depressius, i el tipus II, on només apareixen episodis hipomaníacs i depressius (Merikangas et al., 2011). El trastorn bipolar tipus I cursa amb més gravetat transversal, té un inici més precoç, més comorbiditat psiquiàtrica i taxes més elevades d'hospitalització, tot i que els períodes asimptomàtics solen ser més nets i duradors (Dell'Osso et al., 2017). Mentre que el tipus II el diagnòstic sol endarrerir-se una mitjana de deu anys des de l'inici dels símptomes a causa de la dificultat més elevada per detectar els episodis hipomaníacs (Goldberg et al., 1999). Tanmateix, el tipus II també provoca un deteriorament funcional important i clàssicament s'associa amb un predomini dels episodis depressius i la persistència de simptomatologia subclínica en els períodes interepisòdics (Tondo et al., 2022).

### 3.3. Bases fisiopatològiques del trastorn bipolar

Com altres trastorns psiquiàtrics, el trastorn bipolar està probablement causat per una interacció complexa de múltiples factors, poblacionals i individuals (Kendler, 2019). Es

considera que presenta una base biològica multifactorial que implica diversos factors genètics i ambientals (Phillips & Kupfer, 2013). Aquests convergeixen per produir les alteracions neuroquímiques, estructurals i funcionals característiques de la malaltia.

El component genètic és important, els estudis d'agregació familiar i de bessons han estimat una contribució genètica d'entre un 60% i un 80% (Lichtenstein et al., 2009; Smoller & Finn, 2003). En la literatura hi ha menys estudis sobre el trastorn bipolar tipus II, però descriuen una menor heretabilitat (Song et al., 2018). S'han identificat diversos gens "candidats" com els que codifiquen pel transportador de serotonina, pel receptor D2 de la dopamina i pel factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) (Craddock & Sklar, 2013). Però a més, a causa de l'heterogeneïtat genètica, és probable que múltiples gens de susceptibilitat estiguin implicats a l'etiopatogènia (Hou, et al., 2016).

La visió més generalitzada és que el risc genètic del trastorn bipolar s'estén amb moltes variants comunes de mides d'efecte reduïdes (Goes, 2016; Mullins et al., 2021). Estudis recents en variacions rares han trobat proves preliminars de mides d'efecte lleugerament superiors, amb evidència inicial de convergència amb variacions comunes en els gens associats a la sinapsi i la densitat postsinàptica (Goes et al., 2021; Palmer et al., 2022). El trastorn bipolar té evidència en la coheritabilitat basada en variants comuns amb l'esquizofrènia. El tipus I té una coheritabilitat més forta amb l'esquizofrènia en comparació amb el tipus II, que està més correlacionat genèticament amb el trastorn depressiu major (Mullins et al., 2021).

Els factors ambientals també juguen un paper fonamental com a detonants en l'aparició de la malaltia en individus genèticament vulnerables. L'estrès psicosocial, els traumes infantils, les infeccions virals o l'abús de substàncies s'han relacionat amb el desenvolupament posterior de la malaltia (Alloy et al., 2005).

En l'àmbit neuroquímic, el sistema monoaminèrgic és el més estudiat com a principal causa. S'han descrit alteracions en la densitat de receptors i en la recaptació dels neurotransmissors de noradrenalina, serotonina i dopamina (Berk et al., 2007). I també

s'han descrit canvis en els nivells de neurotransmissors aminoàcids com l'àcid glutàmic i l'àcid gammaaminobutíric (GABA) (Sanacora et al., 2008).

Una altra possible base neuroquímica estudiada és la senyalització alterada del calci intracel·lular. Els gens que codifiquen canals de calci voltatge-dependents com el *CACNA1C* i el *CACNB3* s'han associat consistentment amb el risc de patir el trastorn bipolar (Ferreira et al., 2008; Nurnberger et al., 2014). Estudis en cèl·lules de pacients també han mostrat anormalitats en la senyalització del calci intracel·lular que podrien normalitzar-se amb el tractament amb sals de liti (Berridge, 2014).

Des del punt de vista neuroanatòmic, s'han evidenciat alteracions estructurals i funcionals en regions prefrontals, límbic-estriades i paralímbic-temporals que formen part dels circuits emocionals i cognitius (Strakowski et al., 2005).

Aquesta complexitat etiopatogènica i el desconeixement dels mecanismes implicats en l'aparició de la malaltia són les dificultats més importants que es tenen a l'hora d'entendre la malaltia i de poder dissenyar tractaments efectius per estabilitzar-la.

### 3.4. Repercussió del trastorn bipolar

La repercussió del trastorn bipolar en els pacients és global. Es tracta d'una malaltia mental greu que genera una important discapacitat i un deteriorament funcional en múltiples àrees de la vida del pacient.

L'afectació cognitiva del trastorn bipolar s'associa habitualment amb dèficits en les funcions executives, l'atenció, la memòria verbal i la velocitat de processament. Aquestes alteracions cognitives no es limiten a les fases de descompensació afectiva, sinó que són presents fins i tot durant l'eutímia i prediuen un pitjor funcionament psicosocial (Huang et al., 2023).

L'esperança de vida es redueix aproximadament entre 12 i 14 anys en persones amb trastorn bipolar, amb un augment d'1,6 a 2 vegades de la mortalitat cardiovascular que

es dona uns disset anys abans en comparació amb la població general. Les taxes de prevalença de la síndrome metabòlica (37%), l'obesitat (21%), el tabaquisme (45%) i la diabetis tipus 2 (14%) són més altes entre les persones amb trastorn bipolar, factor que contribueix al risc de mortalitat precoç (Nierenberg et al., 2023).

Quan parlem de la repercussió de la malaltia en l'àmbit laboral, els números impacten. S'estima que la taxa d'atur en els pacients amb trastorn bipolar és d'entre el 60% i el 70% a escala mundial (Marwaha et al., 2013). Als Estats Units, el trastorn bipolar genera una pèrdua de productivitat laboral que ve entre els 11 i els 30.000 milions de dòlars anuals en costos directes i fins a 120 milions de dòlars en costos indirectes (Dilsaver, 2011). Si parlem de l'estat espanyol, els costos indirectes per discapacitat laboral associada al trastorn bipolar s'estimen en 6.728 milions d'euros a l'any (Olesen et al., 2012).

Però l'aspecte que més sol preocupar als pacients i a les famílies és el social. El trastorn bipolar comporta dificultats en les relacions interpersonals, aïllament social i estigma (Cerit et al., 2012) i les persones afectades presenten taxes més altes de divorci i menor nombre de relacions properes (Etain et al., 2012). Aquest funcionament psicosocial també es veu afectat per la comorbiditat psiquiàtrica que sol ser habitual, especialment amb els trastorns d'ansietat i l'abús de substàncies (McIntyre et al., 2006).

Per acabar, la presència de la malaltia eleva la taxa de suïcidi entre 10 i 30 vegades més que la que presenta la població general (Tondo et al., 2021). La taxa anual de suïcidis és aproximadament del 0,9% entre les persones amb trastorn bipolar, en comparació amb el 0,014% de la població general. Aproximadament del 15% al 20% de les persones amb trastorn bipolar moren per suïcidi (Nierenberg et al., 2023).

### 3.5. Evolució històrica del tractament del trastorn bipolar

Fins a l'aparició dels primers tractaments farmacològics efectius, els principals abordatges terapèutics incloïen la institucionalització, els banys freds, la dieta i l'aïllament (Shorter, 2009). Posteriorment, els fàrmacs que demostraven propietats sedatives van passar a ser els principals protagonistes (Alamo C et al., 1998; Brownstein,

1993; López-Muñoz et al., 2011) fins a l'aparició del tractament amb sals de liti (Cade, 1949) que va marcar un abans i un després en l'evolució de la malaltia i del seu tractament. Més endavant, altres fàrmacs com els antiepilèptics i els antipsicòtics atípics (Bowden et al., 2003; Ghaemi & Goodwin, 1999; Henry, 2003; Loebel et al., 2015) han complementat el tractament amb liti que, malgrat tot, fins el dia d'avui encara és el tractament de referència del trastorn bipolar (Goes, 2023; J. K. Rybakowski & Ferencztajn-Rochowiak, 2023).

A mitjan segle XIX es va poder comptar amb els primers agents sedants i calmants aplicats al maneig simptomàtic de la mania (López-Muñoz et al., 2011). L'aparició dels derivats alcaloides de l'opi com la morfina (Brownstein, 1993) o altres derivats de plantes de la família *Solanaceae*, com l'escopolamina, van ser els primers tractaments utilitzats com a sedants en el trastorn bipolar (Alamo C et al., 1998).

Els bromurs van ser introduïts com a sedants del sistema nerviós central (Ucha-Udabe et al., 2014) i es van fer servir de forma generalitzada fins a principis del segle XX en el control de l'agitació psicòtica i maníaca, així com en altres patologies com fòbies o trastorns de la son. El seu ús va decaure pels freqüents efectes adversos dosi-dependents com ara la letargia, l'atàxia, el tremolor i la irritabilitat (López-Muñoz et al., 2005).

Com ja s'ha comentat abans, la troballa crucial que va revolucionar el tractament del trastorn bipolar va ser el descobriment de les propietats antimaníacques de les sals de liti per part del psiquiatre australià John Cade (Cade, 1949). Des de llavors el liti es va convertir en el primer fàrmac amb una indicació específica i una major eficàcia pel trastorn bipolar i va establir les bases de la psicofarmacologia moderna del seu tractament.

El següent pas va donar-se a la dècada de 1970 quan es va demostrar la utilitat dels fàrmacs antiepilèptics com el valproat o la carbamazepina en l'estabilització de l'estat d'ànim i en la prevenció de nous episodis (Bowden et al., 2003; Henry, 2003; Johnson GF, 2014). Posteriorment, la majoria dels fàrmacs amb potencial anticonvulsiu han estat

testats com a antimaníacs o com a estabilitzadors (gabapentina, pregabalina, eslicarbazepina, topiramato o levetiracetam), encara que només la lamotrigina ha estat incorporada a les guies de tractament del trastorn. Cadascun d'ells té un perfil lleugerament diferent; en general, podríem afirmar que valproat i carbamazepina prevenen prioritàriament les fases maníacques i mixtes i la lamotrigina s'ha mostrat útil en la profilaxi de les fases depressives, però no de les fases maniformes (Yatham et al., 2021). Els antipsicòtics atípics com l'olanzapina, la quetiapina, l'aripiprazol, la lurasidona i la cariprazina han demostrat eficàcia en el control de la mania aguda, i alguns també en la prevenció de recaigudes i en la depressió bipolar (Earley et al., 2020). La seva introducció en la dècada dels noranta va revolucionar novament l'abordatge farmacològic de la malaltia.

El descobriment de les propietats terapèutiques del liti va marcar un punt d'inflexió a la història del tractament del trastorn bipolar. Els antiepilèptics i antipsicòtics atípics han complementat el liti, millorant el control simptomàtic i la prevenció de recaigudes, tot i que el liti continua sent actualment el tractament de primera elecció en la profilaxi a llarg termini (Goes, 2023; Rybakowski & Ferencztajn-Rochowiak, 2023).

### 3.6. Liti i trastorn bipolar: breu revisió històrica

El liti ( $\text{Li}^+$ ) és un element químic que pertany a la família dels metalls alcalins i es posiciona a la taula periòdica com el tercer element, sent el metall més lleuger (Greenwood and Earnshaw, 1997). La seva estructura atòmica sembla simple, però el seu impacte bioquímic és complex i profund, essent capaç de modificar la neurotransmissió i regular les respostes neuronals (Berridge et al., 1979).

Des de mitjan segle XIX, el liti ha estat emprat amb finalitats mèdiques com per exemple pel tractament de la gota, com a anticonvulsivament, com a antimigranyós o com a hipnòtic (Garrod, 1870). No va ser fins al 1871 que es va fer servir per primer cop com a tractament psiquiàtric quan el neuròleg William Alexander Hammond es va convertir en el primer metge a prescriure el liti per al tractament de la mania en veure que disminuïa l'excitació nerviosa (Todman, 2008). Tanmateix, aquests primers usos psiquiàtrics del liti van ser

oblidats posteriorment. Abans del redescobriments del liti per John Cade (Cade, 1949), no hi ha pràcticament referències al liti en la literatura psiquiàtrica de la primera meitat del segle XX.

La història psiquiàtrica moderna del liti va començar, per tant, el 1949. El psiquiatre australià John Cade, conscient de l'èxit de Garrod un segle abans en emprar liti per tractar la gota, va plantejar la hipòtesi que l'àcid úric podria estar relacionat amb "l'excitació psicòtica" dels seus pacients maníacs. Cade, fent servir com a laboratori una cuina abandonada de la institució manicomial on treballava, va començar a tractar 10 pacients amb citrat de liti i carbonat de liti. Alguns van respondre notablement bé remetent els símptomes psiquiàtrics i podent ser donats d'alta després d'anys patint la malaltia (Cade, 1949). Malauradament, l'article va aparèixer en un moment desfavorable, just després d'un experiment fallit amb clorur de liti com a substitut del clorur de sodi en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva (Corcoran et al., 1949). El descobriment de Cade va ser significatiu no només perquè va afegir un important nou agent al ventall psicofarmacològic, sinó també perquè va il·lustrar el triomf del mètode científic en un moment en què la psiquiatria estava en perill de perdre de vista la ciència.

Tot i això, l'article de Cade no va passar completament desapercebut, i va impulsar alguns estudis aïllats amb liti (Kingstone, 1960; Noack & Trautner, 1951). El 1954, l'estudi controlat aleatoritzat de Schou sobre el tractament de la mania amb liti (Schou et al., 1954), va tenir un gran impacte i va despertar la possibilitat del seu ús per a una malaltia que en aquell moment es tractava principalment amb barbitúrics (Kingstone, 1960). A la dècada del 1960, Samuel Gershon va introduir el liti als Estats Units, incitant nombrosos estudis que finalment van conduir a l'aprovació del liti per la *Food and Drug Administration* (FDA) el 1970 (Fieve et al., 1968; Gershon & Yuwiler, 1960; Stokes et al., 1971).

Mentrestant, creixia l'interès en el liti per a la profilaxi de la depressió, començant amb les observacions de Schou i els seus col·legues. A la dècada de 1970, es van dur a terme importants assajos controlats que van proporcionar evidència convincent de l'eficàcia del liti en la prevenció de recaigudes en la malaltia depressiva (Angst et al., 1970;

Baastrup et al., 1970), però, no obstant això, la FDA encara no ha acceptat una indicació per a la profilaxi amb liti en la depressió.

### 3.7. Mecanisme d'acció del liti.

El liti ha demostrat ser un tractament eficaç per al trastorn bipolar, tant a les fases agudes de mania i depressió, com a la prevenció a llarg termini de recaigudes i recurrències (Rybakowski, 2020). Com s'ha comentat amb anterioritat, és un fàrmac que es va descobrir quasi per casualitat i no és un fàrmac dissenyat específicament per tractar una malaltia com se solen dissenyar els fàrmacs actuals. Això fa que el seu mecanisme d'acció s'estigui estudiant de manera inversa i actualment hi ha diverses hipòtesis malgrat dècades de recerca (Mármol, 2006; Rybakowski, 2020), cap d'elles definitiva (Taula 1).

#### 3.7.1. Efectes sobre el cicle del fosfatidilinositol

Un dels objectius moleculars més estudiats del liti és l'enzim inositol-monofosfatasa. La inhibició d'aquest enzim redueix els nivells d'inositol lliure (Berridge et al., 1989). Aquest és un efecte dosi dependent observat a concentracions terapèutiques de liti (Allison & Stewart, 1971). La depleció d'inositol alteraria el retorn del fosfatidilinositol i la senyalització intracel·lular d'aquest lípid de membrana, amb conseqüències sobre el creixement i la plasticitat neuronal (Berridge et al., 1989). Tot i això, el liti també podria actuar sobre altres enzims com la fosfolipasa C, incrementant els nivells del missatger intracel·lular d'inositol 1,4,5-trifosfat en algunes regions cerebrals (Lee et al., 1992), suggerint una modulació complexa d'aquesta via.

#### 3.7.2. Inhibició del sistema adenilat ciclase-AMPC

Hi ha una àmplia evidència des de fa dècades que el liti és un inhibidor de l'enzim adenilat-ciclase, reduint la síntesi del segon missatger monofosfat d'adenosina cíclic (AMPC) (Mori et al., 1996; Mørk et al., 1990). Aquesta acció inhibidora sobre la via de l'adenilat-ciclase-AMPC probablement està relacionada amb diversos dels efectes



cellulars del liti a l'alterar la funció de proteïnes que es trobarien més avall en la cascada intracel·lular com la proteïna quinasa dependent d'AMPc (PKA). De fet, s'ha demostrat que liti inhibeix directament l'activitat fosfotransferasa d'aquesta proteïna i la inhibició d'aquesta important via de senyalització intracel·lular que regula l'expressió gènica podria explicar algunes de les accions terapèutiques del liti (Mori et al., 1996).

### 3.7.3. Interacció amb receptors serotoninèrgics 5HT1B

El liti ha demostrat incrementar la unió de l'agonista al receptor de serotonina 5HT1B en estudis *in vitro* i *in vivo* (Massot et al., 1999). Aquest receptor està implicat en la fisiopatologia i el tractament dels trastorns de l'estat de l'ànim, modulant la neurotransmissió serotoninèrgica (Blier, 2001; Massot et al., 1999). Per aquest motiu, la interacció amb el receptor 5HT1B podria ser rellevant per entendre l'acció antidepressiva del liti.

### 3.7.4. Inhibició de l'enzim prolil-oligopeptidasa

El gen *LisA* va ser el que van utilitzar els grups dels doctors Harwood (Harwood, 2001) i Williams (Williams et al., 1999) per crear un organisme haploide de *Dictyostelium* amb baixa sensibilitat al Liti. Aquest gen codifica la proteïna prolil-oligopeptidasa que està relacionada amb els processos de la memòria i la seva concentració es troba alterada en pacients bipolars (Williams et al., 1999). És responsable d'un efecte inhibitor de la memòria (Morain et al., 2002; Polgár, 2002; Williams et al., 2002) i el Liti seria capaç de antagonitzar aquesta acció (Maes et al., 1995; Williams et al., 1999). Els canvis d'activitat en aquest enzim s'han relacionat amb alteracions anímiques i en l'esquizofrènia (Harwood & Agam, 2003).

### 3.7.5. Augment de proteïnes neuroprotectores

El liti incrementa els nivells de proteïnes antiapoptòtiques de la família *Bcl-2* en l'escorça prefrontal i l'hipocamp (Manji et al., 1999). L'augment d'aquestes proteïnes

neuroprotectores probablement contribueix a l'efecte neurotròfic del liti observat en estudis de neuroimatge (Hajek et al., 2014).

### 3.7.6. Alteració del transport iònic

Estudis en eritròcits i plaquetes de pacients bipolars han posat de manifest alteracions en el balanç iònic intracel·lular amb augment dels nivells de sodi i calci (El-Mallakh, 2004; Yoon et al., 2001). Aquestes alteracions es normalitzen amb el tractament crònic amb liti, suggerint que un dels mecanismes d'acció seria la restauració de l'homeòstasi iònica (El-Mallakh, 2004). S'ha proposat que hi ha un defecte genètic en la regulació de la bomba de sòdi-potassi adenosinatrifosfatasa ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa) en pacients bipolars, cosa que explicaria la disfunció en el maneig de l'estrès iònic (Looney & el-Mallakh, 1997), el liti podria actuar corregint aquest defecte.

### 3.7.7. Efectes sobre el Brain Derived Neurotrophic Factor

L'estimulació de l'expressió cerebral del *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) s'ha proposat com al darrer possible mecanisme d'acció del Liti, ja que és el factor neurotròfic més important dins del sistema nerviós central (Rybakowski, 2014). L'augment del BDNF intervindria diversos efectes neuroprotectors, neurotròfics i procognitius del liti (Rybakowski, 2014; Rybakowski & Suwalska, 2010). Estudis d'associació genètica han vinculat variants del BDNF amb la resposta al liti i han donat suport a la rellevància d'aquest factor (Rybakowski et al., 2005).

### 3.7.8. Inhibició de la Glucògen Sintasa Kinasa $3\beta$

El liti inhibeix aquesta serina/treonina quinasa implicada en la regulació gènica, la plasticitat sinàptica, l'apoptosi i els ritmes circadianis (Jope, 2011). Atès el paper central de la Glucògen Sintasa Kinasa  $3\beta$  (GSK $3\beta$ ) en diversos processos relacionats amb la fisiopatologia del trastorn bipolar, la seva inhibició s'ha proposat com a mecanisme primordial en l'acció estabilitzadora de l'estat d'ànim del liti (Jope, 2011; Rybakowski & Suwalska, 2010).

<b>Mecanisme d'acció</b>	<b>Autor</b>	<b>Any</b>
Efectes sobre el cicle del fosfatidilinositol	Berridge (Berridge et al., 1989)	1989
Inhibició del sistema adenilat-ciclasa-AMPC	Mørk (Mørk et al., 1990)	1990
Interacció amb receptors serotoninèrgics 5HT1B	Massot (Massot et al., 1999)	1999
Inhibició de l'enzim prolil-oligopeptidasa	Williams (R. S. Williams et al., 1999)	1999
Augment de proteïnes neuroprotectores	Manji (Manji et al., 1999)	1999
Alteració del transport iònic	El-Mallakh (El-Mallakh, 2004)	2004
Efectes sobre el BDNF	Rybakowski (J. K. Rybakowski & Suwalska, 2010)	2010
Inhibició de GSK3 $\beta$	Jope (Jope, 2011)	2011

Taula 1. Hipòtesis proposades sobre els mecanismes d'acció del liti.

Altres teories que s'han suggerit han sigut les relacionades amb la immunitat. Els resultats dels estudis que descriuen les connexions entre els canvis del sistema immunitari i l'eficàcia del liti són sovint incoherents i es necessiten més investigacions per entendre la connexió entre la modulació del sistema immunitari i l'acció terapèutica del liti en el trastorn bipolar (Herrera-Rivero et al., 2023; Szalach et al., 2023).

## 3.8. Paper del Liti en el tractament actual del trastorn bipolar

### 3.8.1. Tractament dels estats aguts

Des de la primera publicació de Cade (Cade, 1949) descrivint l'efecte terapèutic del liti en deu pacients maníacs, corroborat per un grup més gran d'investigadors australians (Noack & Trautner, 1951) i posteriorment demostrat per Schou i els seus col·laboradors que van confirmar l'efecte antimaníac del liti utilitzant un disseny controlat amb placebo (Schou et al., 1954), el liti ha demostrat ser efectiu en el tractament dels episodis maníacs aguts.

Al segle XXI, s'han realitzat diversos metaanàlisis sobre l'eficàcia del liti en els episodis maníacs. En la revisió de Poolsup i el seu equip (Poolsup et al., 2000) de 12 estudis controlats, va demostrar una eficàcia significativament superior del liti comparat amb placebo i similar als fàrmacs anticonvulsivants com la carbamazepina i el valproat. En un altre estudi es va comparar el tractament de tres setmanes de liti amb placebo en episodis maníacs de moderats a greus i va demostrar un efecte significativament millor del liti amb un risc relatiu de 0,40 (Storosum et al., 2007). Tot i això, en un metaanàlisi posterior comparant diversos tractaments antimaniacs, el liti va ser superat tant per l'haloperidol com pels nous antipsicòtics com l'olanzapina i la risperidona en el tractament de la mania aguda (Cipriani et al., 2011). Gairebé tots els antipsicòtics són eficaços per tractar la mania, amb els antagonistes més potents del receptor de dopamina D2 com la risperidona i l'haloperidol que demostren una eficàcia lleugerament superior (Kishi et al., 2022).

Per a la mania aguda que requereix un tractament ràpid, totes les directrius prioritzen l'ús d'antipsicòtics de segona generació com ara aripiprazol, quetiapina, risperidona, asenapina i cariprazina. Es recomana el tractament amb liti o valproat juntament amb un antipsicòtic de segona generació per episodis maníacs amb psicosi, agitació important o símptomes mixtos (Fountoulakis et al., 2017; Malhi et al., 2018; Yatham et al., 2018).

Actualment, els millors candidats per rebre tractament amb liti en context de descompensació aguda són pacients amb una descompensació hipomaniaca amb els que el liti es pot utilitzar en monoteràpia amb una concentració en el rang de 0,6-0,8 mmol/l (Henssler et al., 2016). En un episodi maníac, la monoteràpia amb liti està més indicada per a pacients amb elevació de l'estat d'ànim "eufòric", sense irritabilitat de característiques mixtes, i amb hiperactivitat psicomotora moderada (Cipriani et al., 2011). La concentració de liti per al tractament d'episodis maníacs es recomana dins del rang de 0,8-1,2 mmol/l (Malhi et al., 2018). Per a pacients amb trastorn bipolar sever, hospitalitzacions freqüents i patró de ciclació ràpida, el liti en el tractament de l'estat maníac se sol combinar amb altres estabilitzadors de l'estat d'ànim (Samalin et al., 2016).

A la dècada dels anys setanta es va demostrar que el liti també tenia efectes antidepressius (Mendels, 1976). Es va suggerir que aquesta resposta al liti podia ser millor en la depressió bipolar que en la unipolar, encara que generalment menor que l'assolida amb els antidepressius tricíclics. Posteriorment, l'ús de liti per al tractament de la depressió bipolar va ser recomanat en diverses guies. Tot i això, sembla que la troballa més important en aquest aspecte va ser la dels psiquiatres canadencs que van demostrar que en cas d'efecte insuficient del tractament antidepressiu, l'addició de liti als fàrmacs antidepressius produeix una millora substancial, i de vegades molt ràpida, de l'estat d'ànim (Dé Montigny et al., 1981). Això va inaugurar l'era de l'ús de liti per potenciar l'eficàcia de fàrmacs antidepressius. Rybakowski i Matkowski (Rybakowski & Matkowski, 1992) van demostrar que l'addició de liti al tractament amb antidepressius és una estratègia més efectiva en la depressió bipolar que en la unipolar. Una revisió sobre aquest tema, també comparant l'efecte del liti amb placebo, va demostrar que el liti és un tractament efectiu per potenciar l'efecte de fàrmacs antidepressius en la depressió resistent al tractament, tant bipolar com unipolar, i es pot esperar un resultat exitós en fins al 50% dels pacients (Crossley & Bauer, 2007).

Per a la depressió bipolar, les directrius recents recomanen antipsicòtics específics de segona generació com ara quetiapina, lurasidona i cariprazina. Per a símptomes més moderats, es considera primer l'ús de liti i lamotrigina (Fountoulakis et al., 2017; Malhi et

al., 2018; Yatham et al., 2018). Però la conclusió més acceptada és que es necessiten més estudis sobre el tractament de la depressió bipolar (Riedinger et al., 2023).

Atesa l'aparició creixent de depressió resistent al tractament, l'estratègia d'afegir liti al tractament amb antidepressius es pot considerar una indicació important per l'ús del liti. El liti es pot afegir de manera segura amb diversos tipus d'antidepressius (tricíclics, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina i en els inhibidors no selectius de la recaptació de la serotonina), dins d'un rang terapèutic entre 0,6-0,8 mmol/l. En aproximadament 1/4 pacients, s'observa una resposta ràpida (en pocs dies). S'han reportat associacions de millors resultats amb simptomatologia depressiva més severa, pèrdua significativa de pes, retard psicomotor, història de més de tres episodis depressius majors i antecedents familiars de depressió major (Bauer et al., 2014). Adli i els seus col·laboradors (Adli et al., 2007) van suggerir un rol predictiu del polimorfisme de nucleòtid simple 50 T/C de la GSK3b en la probabilitat de resposta a la potenciació amb liti.

### 3.8.2. Tractament de manteniment

Després de més de quaranta-cinc anys, el liti continua sent un dels tractaments més efectius per a la prevenció de recurrències en pacients amb trastorn bipolar (Rybakowski, 2020). L'efectivitat del liti com a tractament de manteniment va ser demostrat inicialment en una sèrie d'estudis controlats realitzats entre 1970 i 1973, on es va observar que la taxa de recurrències en pacients tractats amb liti va ser d'aproximadament d'un 30%, comparat amb el 70% de les recurrències en aquells pacients tractats amb placebo (Schou & Thompsen, 1975).

Aquestes troballes han estat confirmades posteriorment en diverses metaanàlisis. L'equip de Geddes (Geddes et al., 2004) va reportar, d'acord amb l'anàlisi de cinc assajos controlats aleatoritzats amb 770 pacients, que el liti va ser significativament més efectiu que el placebo en la prevenció de recaigudes afectives, amb una lleugera millor efectivitat en la prevenció dels episodis maníacs respecte als depressius. Una altra metaanàlisi amb 1561 pacients va mostrar que el liti semblava tenir una eficàcia gairebé

equitativa contra la mania i la depressió (Nivoli et al., 2010), mentre que en altres investigacions posteriors el seu efecte profilàctic es percebia com a més efectiu contra recaigudes del pol maníac. Finalment, una metaanàlisi de Severus (Severus et al., 2014) amb 1580 pacients va concloure que el liti va ser significativament superior al placebo tant en la prevenció d'episodis de qualsevol mena com d'episodis maníacs específicament. Per al tractament de manteniment, les directrius són generalment coherents a l'hora de recomanar el liti si es tolera i sense que n'hi hagi contraindicacions relatives, com ara la malaltia renal prèvia (Verdolini et al., 2021).

Per tant, el liti es considera actualment el fàrmac de primera elecció per a la prevenció a llarg termini de recurrències de l'estat d'ànim en trastorns bipolars (Grande et al., 2016; J. Rybakowski, 2020; Goes, 2023). Es recomanen concentracions sèriques de 0,6-0,8 mmol/L quan s'està utilitzant com a tractament profilàctic. Aproximadament un terç dels pacients bipolars presenten una resposta excel·lent al liti en monoteràpia (Houet al., 2016). En la resta de pacients, és habitual fer servir teràpia combinada amb antipsicòtics com quetiapina, olanzapina o aripiprazol. Aquestes estratègies farmacològiques de combinació han demostrat una major eficàcia profilàctica que qualsevol d'aquests fàrmacs en monoteràpia (Rybakowski, 2020).

L'estudi *Bipolar Affective disorder: Lithium / Anticonvulsant Evaluation* (BALANCE) (BALANCE, 2010) va comparar l'ús de liti en monoteràpia *versus* la combinació de valproat més liti per a la prevenció de recaigudes en trastorn bipolar. Els resultats van mostrar que tant el liti en monoteràpia com la combinació de valproat més liti, van ser més efectius que el valproat en monoteràpia en la prevenció de recurrències, independentment de la gravetat de la malaltia. Això reforça l'ús del liti com a primera línia de tractament. Tanmateix, una metaanàlisi de l'equip de Vieta (Vieta et al., 2011) va evidenciar una major eficàcia profilàctica de la combinació de quetiapina i liti o valproat comparada amb cada fàrmac per separat.

Un estudi finlandès ha comparat l'efectivitat de diferents tractaments farmacològics en una cohort nacional de pacients amb trastorn bipolar (Lähteenvuo et al., 2018). Els investigadors han observat que el liti va ser el tractament més efectiu en la prevenció

d'hospitalitzacions en aquests pacients, en comparació amb altres estabilitzadors de l'estat de l'ànim com ara el valproat, la lamotrigina, l'olanzapina i la quetiapina. Aquestes troballes es van replicar en un estudi recent (Pompili et al., 2023) i reforcen el liti com la primera línia de tractament profilàctic en el trastorn bipolar.

El liti també ha demostrat ser efectiu en la prevenció de recaigudes en depressió unipolar recurrent, amb una eficàcia comparable als antidepressius (Undurraga et al., 2019). Per tant, el seu ús profilàctic s'hauria de considerar també en aquest grup de pacients.

Per tota aquesta evidència en la literatura el trastorn bipolar és una síndrome altament reconeixible amb moltes opcions de tractament efectives, inclosa la teràpia de referència a llarg termini amb liti (Goes, 2023; Rybakowski & Ferensztajn-Rochowiak, 2023). El liti encara és avui en dia el fàrmac de primera elecció pel tractament de manteniment en el trastorn bipolar en les grans guies clíniques del trastorn bipolar (Fountoulakis et al., 2017, 2022; Malhi et al., 2018; Yatham et al., 2021).

### 3.8.3. Prevenció del suïcidi

El risc de suïcidi consumat és alt en tots els subtipus de trastorn bipolar, amb taxes estimades del 10 al 15% al llarg de la vida (Angst et al., 2005; Miller & Black, 2020; Tondo et al., 2021). Les taxes de temptativa de suïcidi al llarg de la vida són molt més altes, amb gairebé la meitat de tots els individus amb trastorn bipolar, quan presenten com a mínim una temptativa autolítica en l'evolució (Tondo et al., 2021). Aquest risc augmenta en episodis depressius i mixtes (Pallaskorpi et al., 2017; Tondo et al., 2021).

Hi ha una àmplia evidència que demostra un efecte preventiu del suïcidi amb l'ús de liti en pacients bipolars. Un dels primers estudis va ser el de l'equip de Müller-Oerlinghausen (Müller-Oerlinghausen et al., 1992) que va evidenciar una mortalitat dues vegades més gran a l'inici del tractament amb liti, la qual es va reduir a nivells similars a la població general després de dos anys de tractament (Müller-Oerlinghausen et al., 1994). Un altre estudi del mateix grup va evidenciar una reducció significativa en



mortalitat i conducta suïcida durant el tractament perllongat amb liti (Müller-Oerlinghausen et al., 2005).

Posteriorment, diverses metaanàlisis han confirmat aquest efecte. Baldessarini (Baldessarini et al., 2006) va reportar un risc de suïcidi 5 vegades menor amb el tractament amb liti i Cipriani (Cipriani et al., 2013) va concloure que el liti va ser superior a placebo i altres fàrmacs en la reducció de suïcidis i morts per qualsevol causa. Així mateix, la suspensió del tractament amb liti s'associa a un augment significatiu del risc suïcida (Lewitzka et al., 2015).

L'efecte antisuïcida del liti no és exclusiu del trastorn bipolar i també es dona en persones lliures de malaltia. S'ha demostrat una associació inversa entre les taxes de suïcidi i els nivells de liti a l'aigua potable en l'àmbit poblacional (Blüml et al., 2013; Kapusta et al., 2011). Això ha portat a propostes de suplementar l'aigua en àrees deficitàries en liti com a estratègia de salut pública, encara que cal més investigació sobre aquestes propostes (Hamstra et al., 2023).

## 3.9. Resposta al tractament amb liti

### 3.9.1. Definició

La definició de resposta al tractament amb liti és una idea que ha anat canviant i matisant-se al llarg dels anys i actualment encara no existeix un consens clar entre professionals sobre la definició. Inicialment, es considerava que una resposta positiva al liti simplement implicava una millora en els símptomes maníacs o depressius. Amb el temps, però, es va fer evident que la resposta al liti és un concepte més complex.

Durant les dècades de 1970 i 1980, investigadors com Paul Grof (Grof et al., 1993) van introduir el concepte “excellent responent” per descriure aquells pacients que no només milloraven amb el liti, sinó que a més romanien estables sense recaigudes durant llargs períodes. Això va revolucionar la visió de resposta al tractament, ja que implicava mantenir una estabilitat de l'estat d'ànim a llarg termini.

Més endavant, el mateix Grof (2010) va establir la definició d'“estabilització amb liti” que definia un particular tipus de pacient bipolar amb les següents característiques amb relació al tractament amb liti:

1. Supressió completa o marcada de recurrències tant maníacques com depressives.
2. Estabilitat depenent de les concentracions terapèutiques de liti.
3. No presentar recaigudes a l'interrompre el tractament amb liti durant la remissió completa.
4. La resposta és reproduïble mitjançant la reinstauració del tractament amb liti.
5. Toxicitat per liti observada únicament amb nivells de liti anormalment elevats.

Posteriorment, el grup d'Alda va proposar una escala d'avaluació de la resposta al tractament amb liti: *Retrospective criteria of lithium Response in Research Subjects* o també anomenada escala Alda (Grof et al., 2002) que ha estat validada (Nunes, et al., 2020) i que permet mesurar l'efectivitat del tractament d'una manera més objectiva. En estudis de recerca, s'ha utilitzat una representació dicotòmica de la puntuació Alda en la que els pacients amb una puntuació igual o superior a 7 (l'escala puntua del 0 al 10) es consideren “bons responedors” al tractament amb Liti (Nunes, et al., 2020).

Tot i les diverses propostes de resposta al tractament, sí que hi ha un consens en el fet que aproximadament el 30% dels pacients bipolars tractats amb liti presenten una excel·lent resposta a llarg termini, al voltant d'un 30% presenten una resposta intermèdia i un 30% no respon (Hou, et al., 2016).

Donades aquestes taxes de resposta, que el liti pot tenir una variable gamma d'efectes secundaris (Malhi et al., 2012) i que requereix un control dels nivells plasmàtics a causa del risc de ser tòxic a elevades concentracions (Schubert & Wisdom, 2018), per aquest motiu sorgeix la necessitat d'adaptar el millor possible la seva prescripció (Cearns et al., 2022). Els factors predictors de resposta o els factors associats a una bona resposta al tractament amb liti poden ser d'ajuda a l'hora de l'elecció del tractament en els pacients bipolars.

Per acabar de parlar sobre la resposta al tractament amb liti, creiem important mencionar la reflexió de l'estudi de Garnham (Garnham et al., 2007a) en la que els investigadors van proposar que una resposta completa al tractament hauria de ser més àmplia que la remissió de símptomes i incloure també la recuperació del funcionament psicosocial anterior a l'inici del trastorn.

### 3.9.2. Factors relacionats amb la resposta al tractament amb liti

#### 3.9.2.1. Clínic

Hi ha una extensa literatura que descriu múltiples possibles factors relacionats amb la resposta al tractament amb liti que han estat recentment revisades per Hui (Hui et al., 2019). En aquesta revisió i en altres articles posteriors (J. Scott, et al., 2020) arriben a les mateixes conclusions sobre les limitacions dels estudis que fan referència a factors clínics predictors de resposta al tractament amb liti:

- En moltes ocasions les mides mostrals són petites i els estudis són heterogenis (sobretot en la dosi, la duració del tractament i en les definicions diagnòstiques).
- La qualitat dels estudis és baixa segons l'escala de Downs i Black (Downs & Black, 1998) i no es van analitzar possibles interaccions o interdependències entre els predictors clínics.
- No es pot diferenciar entre possibles predictors específics de resposta al liti de predictors d'un curs més benigne de la malaltia.

Tot i això, aquesta metaanàlisi (Hui et al., 2019) és el més actual i el que es pren com a referència pel que fa als predictors clínics de resposta al tractament amb liti. Les conclusions més rellevants de la metaanàlisi són les següents:

- La seqüència mania-depressió prediu una bona resposta al tractament amb liti. Els pacients amb aquesta seqüència tenen 4 vegades més probabilitats de

respondre al liti en comparació amb els pacients que presenten la seqüència depressió-mania.

- L'absència de ciclació ràpida també s'associa amb una millor resposta al tractament amb liti. Els pacients sense ciclació ràpida van presentar 3 vegades més probabilitats de respondre al liti que els que en presentaven.
- L'absència de símptomes psicòtics prediu una millor resposta al tractament amb liti. Els pacients sense símptomes psicòtics van tenir el doble de probabilitats de respondre al tractament amb liti.
- Els antecedents familiars de trastorn bipolar també s'associen amb una millor resposta al liti. Els pacients amb història familiar de trastorn bipolar van tenir 1,6 més probabilitats de respondre al tractament.
- L'edat d'inici del trastorn bipolar es va associar amb la resposta al liti. Es va trobar una associació entre una edat d'inici més tardana i una millor probabilitat de resposta al tractament amb liti.
- La durada de la malaltia abans d'iniciar el tractament amb liti és la darrera variable que es va associar amb una millor resposta. Una durada més curta de la malaltia abans d'iniciar el tractament amb liti s'associava significativament amb una millor resposta al liti.

La metaanàlisi també parla d'altres possibles variables clíniques que podrien associar-se a la resposta al tractament, però o bé eren variables estudiades en poques publicacions o tenien una mostra petita o els intervals de confiança no eren suficients. D'aquestes variables referien que cal més evidència per establir conclusions definitives sobre la seva utilitat com a predictors de resposta al tractament.

- El nombre d'episodis previs al tractament amb liti. La metaanàlisi va suggerir que un nombre més gran d'episodis previs al liti s'associava feblement amb una menor probabilitat de bona resposta.
- L'índex de massa corporal (IMC). En els dos estudis que s'ha investigat, un IMC més baix es va associar amb una millor resposta al liti.

- Història familiar de resposta al liti. Només es va estudiar en dues publicacions i van tenir estimacions puntuals que suggereixen que una bona resposta al liti en familiars es pot associar amb una bona resposta en el pacient índex.

També es van analitzar altres variables que hem decidit estudiar en la nostra mostra com el sexe, la predominança de polaritat, el tipus de trastorn bipolar i la polaritat del primer episodi. Totes elles sense arribar a poder associar-les amb la resposta al tractament amb liti.

- L'estudi del sexe com a possible predictor de resposta al liti no va trobar associació amb resposta al tractament amb liti.
- La predominança de polaritat es va documentar únicament en 3 estudis els resultats individuals dels estudis van ser contradictoris.
- L'associació entre els subtipus de trastorn bipolar i una bona resposta al liti es va estudiar en un total de 1556 pacients, però els resultats van indicar una evidència insuficient per determinar al trastorn bipolar tipus I com a predictor clínic de resposta al liti en comparació al trastorn bipolar tipus II.
- No hi va haver evidència d'una associació entre la resposta al liti i l'episodi inicial.

En conclusió, el sexe, la polaritat predominant, el subtipus de trastorn bipolar i la polaritat de l'episodi índex no van mostrar una clara associació amb la resposta al liti en la metaanàlisi. En alguns casos els estudis per separat van ser contradictoris entre ells.

L'estudi poblacional més extens que s'ha realitzat en la literatura que ha estudiat les possibles variables clíniques ha sigut el de Kessing (Kessing et al., 2011). Que no es va incloure en l'estudi estadístic de la metaanàlisi de Hui (Hui et al., 2019). L'equip danès (Kessing et al., 2011) va realitzar un estudi poblacional retrospectiu per identificar predictors clínics de resposta excel·lent al liti en pacients amb trastorn bipolar. Van fer servir els registres psiquiàtrics de Dinamarca i van incloure tots els pacients que van iniciar monoteràpia amb liti entre 1995 i 2006 (n = 3761).

Van definir els "excel·lents responedors" al liti com aquells pacients que després de sis mesos de tractament no van requerir canviar a un altre estabilitzador de l'estat d'ànim ni van ser hospitalitzats per un episodi afectiu. Així mateix, els episodis previs a l'inici del liti van ser identificats en base de les hospitalitzacions.

Els resultats de l'anàlisi multivariada van determinar que els excel·lents responedors al liti eren aquells que tenien més probabilitat de:

- Ser homes.
- Presentar un baix nombre d'hospitalitzacions abans d'iniciar el tractament amb liti.
- Tenir un episodi índex d'inici de la malaltia de tipus maníac.
- No presentar comorbiditats somàtiques.

Les limitacions de l'estudi inclouen la naturalesa observacional retrospectiva, la manca de dades sobre adhesió al tractament i els nivells plasmàtics de liti. A més, la definició de "resposta excel·lent" es va basar principalment en hospitalitzacions, la qual cosa podria subestimar responedors si no van requerir hospitalitzacions. Finalment, com que és un estudi poblacional, els resultats podrien no ser completament extrapolables a altres poblacions.

Més recentment, nous estudis com els de Woo i Scott (J. Scott, et al., 2020; Woo et al., 2020) amb més rigorositat metodològica, mostres grans de pacients i criteris de resposta similars als que s'han escollit pel nostre estudi han continuat estudiant possibles variables clíniques relacionades amb la bona resposta al tractament amb liti.

L'estudi de Woo (Woo et al., 2020) va incloure registres mèdics de 645 pacients dels quals 172 havien rebut liti com a mínim sis mesos. La resposta al tractament va ser avaluada amb l'escala Alda, considerant una resposta insuficient una puntuació  $\leq 6$  i bona resposta una puntuació  $\geq 7$ . A l'anàlisi multivariada, els predictors de resposta insuficient al liti van ser: diagnòstic de trastorn bipolar II, comorbiditat amb trastorn per ús d'alcohol/substàncies i història d'episodis mixtos. Les limitacions de l'estudi inclouen

la seva naturalesa retrospectiva, la manca de dades sobre nivells plasmàtics i adherència al tractament, i la mida relativament petita de la mostra de pacients al grup del liti.

L'estudi de Scott (J. Scott, et al., 2020) utilitza un nou camp d'estudi que és l'anàlisi de xarxes i que ofereix una nova perspectiva per estudiar les interrelacions complexes entre símptomes en salut mental (Borsboom & Cramer, 2013). Aquest grup ha treballat sobre una mostra de 900 pacients amb trastorn bipolar tipus I. Va definir la bona resposta al liti mitjançant el resultat de l'escala major o igual a 8 i va estudiar diferents variables clíniques racionades amb la resposta al tractament amb liti.

### 3.9.2.2. Genètics

Diversos estudis han estudiat els factors genètics associats amb la resposta al liti en pacients amb trastorn bipolar. Entre els gens candidats més prometedors hi ha el gen de la kinasa 3 beta de glucogen sintasa (*GSK3B*), els gens relacionats amb el metabolisme de l'inositol (*INPP1*, *IMPA2*), el gen del factor neurotròfic derivat del cervell (*BDNF*), el gen del transportador de serotonina (*SLC6A4*) i el gen de la catecol-o-metiltransferasa (*COMT*) (Pisanu et al., 2022; Rybakowski et al., 2012; Serretti et al., 2001). Per exemple, variants del gen *GSK3B* com l'SNP rs334558 s'han associat amb millor resposta al liti en diversos estudis independents (Adli et al., 2007; Benedetti et al., 2005; Lin et al., 2013; Mitjans et al., 2015). De la mateixa manera, sembla que l'allel Meteonina de la variant funcional Val66Met del gen *BDNF* està relacionat amb la bona resposta al liti (Dmitrzak-Weglarz et al., 2008; Rybakowski et al., 2012).

Tot i això, aquestes troballes no han estat replicades consistentment en estudis d'associació del genoma complet (GWAS). Fins ara, només dos GWAS han identificat variants genètiques relacionades amb la resposta al liti quant a significació del genoma complet, una al cromosoma 21 (rs74795342) i una altra al cromosoma 3 en el gen *GADL1* (rs17026688) (Chen et al., 2014). Estudis posteriors no van poder replicar l'associació amb el *GADL1* (Hou et al., 2016).

En general, els factors genètics semblen explicar només una petita part de la variabilitat en la resposta al liti. Les discrepàncies entre estudis de gens candidats i GWAS es podrien deure a limitacions metodològiques com la mida de la mostra, l'heterogeneïtat clínica i el coneixement limitat sobre els mecanismes d'acció del liti. Calen estudis més grans que integrin múltiples aproximacions òmiques per identificar biomarcadors genètics fiables de resposta al liti (Pisanu et al., 2022).

### 3.9.3. Iniciatives dedicades a la recerca en factors relacionats a la resposta al tractament amb liti

En la darrera dècada s'han format diversos consorcis internacionals amb l'objectiu d'estudiar els factors genètics i altres biomarcadors relacionats amb la resposta al liti.

Un dels primers va ser el Consorci Internacional en Genètica del Liti (ConLiGen), format el 2008 inicialment per investigadors dels Estats Units d'Amèrica i d'Europa (Schulze et al., 2010), però que ha anat incorporant investigadors d'arreu del món. El consorci reuneix mostres de més de 2000 pacients amb trastorn bipolar caracteritzats per a la resposta al liti (utilitza l'escala Alda com a criteri de resposta al tractament). El seu objectiu principal és el de definir el fenotip de la resposta al liti i avaluar tots els aspectes de la farmacogenètica del seu tractament. El seu principal projecte va ser el de realitzar un GWAS de resposta estrictament definida al tractament amb liti en el trastorn bipolar (Hou et al., 2016). Els membres de ConLiGen i els diferents centres de recerca als quals estan afiliats uneixen les seves mostres per a un esforç de genotipat centralitzat que es du a terme a la Unitat de Bases Genètiques dels Trastorns de l'Ansietat i de l'Ansietat del National Institute of Mental Health (NIMH) i al Departament de Genòmica del Centre de Vida i Cervell a la Universitat de Bonn, Alemanya.

Un altre consorci és el Response to Lithium Network (R-LiNK), format el 2018 i integrat per 16 centres europeus (J. Scott et al., 2019). R-LiNK fa un estudi prospectiu de cohorts a 300 pacients amb diagnòstic de trastorn bipolar tipus I que inicien tractament amb liti. Combina la tipificació clínica sistemàtica amb biomarcadors multimodals com



neuroimatge, omics i actigrafia, per millorar la predicció primerenca de resposta al liti. Els participants se segueixen prospectivament durant 2 anys. Un panell d'experts avalua la resposta a liti segons els criteris predefinits. R-LiNK també explora un "fenotip digital" mitjançant automonitoreig electrònic diari de símptomes.

Totes dues iniciatives representen esforços importants per avançar en la medicina de precisió en el tractament amb liti per al trastorn bipolar. No obstant això, enfronten desafiaments metodològics com els criteris variables entre estudis per definir la resposta al liti, les diferències en les mesures d'activitat de la malaltia, i la dificultat de diferenciar la no resposta de la no adherència al tractament.

El nostre grup de recerca forma part de les dues iniciatives.

### 3.10. Predominança de polaritat

#### 3.10.1. Definició

La predominança de polaritat (PP) es refereix a quina és la tendència dominant en la polaritat de les descompensacions (maniforme vs. depressiva) al llarg de l'evolució de la malaltia en una persona afectada. Existeixen dues propostes de definició al voltant del terme proposat inicialment per Angst (Angst, 1986).

En el seu estudi prospectiu sobre el curs dels trastorns afectius (Angst, 1986) va analitzar la polaritat predominant en pacients amb trastorn bipolar i va definir la polaritat predominant basant-se en la proporció d'episodis depressius i d'episodis maniformes (maníacs/hipomaníacs) al llarg de l'evolució del trastorn. Específicament, Angst va avaluar la polaritat dels episodis previs a cada pacient a l'inici de l'estudi per determinar si hi havia una predominança d'episodis depressius o maníacs. Després va analitzar si hi havia diferències en el curs, el pronòstic i l'evolució de la malaltia entre els pacients amb predomini d'episodis depressius versus els pacients amb predomini d'episodis maníacs. Es basava únicament en els episodis previs fins al moment l'inici de l'estudi i no tenia en compte la polaritat dels episodis durant el seguiment prospectiu, per la qual cosa podria

no reflectir adequadament la polaritat predominant al llarg de tot el curs del trastorn bipolar. El concepte de predominança de polaritat introduït per Angst va establir les bases per als estudis posteriors que van buscar definir aquest fenomen de manera més sistemàtica i precisa en el trastorn bipolar.

Dos estudis han proposat definicions operatives de la predominança de la polaritat:

1. Colom (Colom et al., 2006) va proposar una definició en el que els pacients havien de tenir com a mínim dos terços dels episodis d'una polaritat per a ser classificats com a predominança de polaritat maníaca (PPM) o predominança de polaritat depressiva (PPD). Definint el grup que no presentava predominança de polaritat com a sense predominança de polaritat o de predominança de polaritat no determinada (NPP). Aquesta definició es coneix com la de Barcelona. Compta amb el desavantatge de no cobrir tota la població, però és una definició força estricta i molt estable.

2. Baldessarini (Baldessarini et al., 2012) va utilitzar una definició més àmplia, classificant als pacients en funció de si tenien més episodis maníacs o més episodis depressius, sense un estricte llindar com el dels dos terços d'episodis. Aquesta definició inclou a més subjectes i distingeix als pacients en predominança de polaritat maníaca (PPM) o predominança de polaritat depressiva (PPD). Aquesta definició es coneix com la de Harvard. Malgrat que sigui molt intuïtiva, és força laxa i inestable, ja que un subjecte pot canviar de signe només amb un episodi.

La definició de Colom (Colom et al., 2006) és més estricta, precisa i ha estat validada per múltiples estudis en la literatura (Mazzarini et al., 2009; Nivoli et al., 2011; Pacchiarotti et al., 2013; Rosa et al., 2008; Vieta et al., 2009). La definició de Baldessarini és més inclusiva, però introdueix una major heterogeneïtat en els grups de polaritat perquè no requereix una predominança tan marcada i és una categorització inestable al llarg del temps (Baldessarini et al., 2012).

Ambdues definicions són vàlides i han estat utilitzades en estudis posteriors. L'elecció entre una o altra depèn dels objectius de l'estudi. Si es busca identificar subgrups més

distintius dins del trastorn bipolar, la definició estricta de Colom (Colom et al., 2006) pot ser més adequada. Però si l'interès inclou una mostra més àmplia i representativa, la definició més inclusiva de Baldessarini (Baldessarini et al., 2012) pot ser preferible.

### 3.10.2. Implicacions clíniques

Basant-nos en la classificació del grup de Barcelona (Colom et al., 2006), diversos estudis han estimat que al voltant del 50% dels pacients amb trastorn bipolar es poden classificar segons la seva predominança de polaritat, sent la predominança de polaritat depressiva la més prevalent (21-34%), seguida de la maníaca (12-26%), essent un percentatge elevat de pacients els que presenten una predominança de polaritat indeterminada (40-62%) (Carvalho et al., 2014; Fico et al., 2022).

La importància del concepte de predominança de polaritat radica en el fet que aporta informació rellevant per al pronòstic i el tractament d'aquests pacients (Carvalho et al., 2014). A la literatura hi ha diverses variables clíniques associades a la predominança de polaritat revisades per diferents articles (Carvalho et al., 2015; García-Jiménez et al., 2019; Pal, 2019).

La predominança de polaritat maníaca s'ha associat consistentment a les variables clíniques següents:

- Edat d'inici més primerenca de la malaltia (Baldessarini et al., 2012; Colom et al., 2006; González-Pinto et al., 2010; Popovic et al., 2014).
- Primer episodi de tipus maníac (Baldessarini et al., 2012; Forty et al., 2009; García-Jiménez et al., 2019).
- Consum de substàncies (Colom et al., 2006; García-Jiménez et al., 2019; Popovic et al., 2014).
- Millor i més ràpida resposta a antipsicòtics i estabilitzadors de l'ànim (García-Jiménez et al., 2019; Popovic et al., 2014; Vieta et al., 2009).
- Major afectació cognitiva (Martínez-Arán et al., 2004).

Variàbles clíniques associades a la predominança de polaritat depressiva han estat les següents:

- Gènere femení (Popovic et al., 2014).
- Episodi inicial de tipus depressiu (Baldessarini et al., 2012; Daban et al., 2006; Etain et al., 2013; Forty et al., 2009; García-Jiménez et al., 2020; Grover et al., 2021).
- Més nombre d'episodis depressius al llarg de l'evolució (Colom et al., 2006).
- Major nombre d'intents de suïcidi (Baldessarini et al., 2012; Colom et al., 2006; García-Jiménez et al., 2019).
- Comorbiditat amb trastorns d'ansietat (Nivoli et al., 2011; Popovic et al., 2014).
- Retard en el diagnòstic del trastorn bipolar (Baldessarini et al., 2012; Rosa et al., 2008).
- Pitjor resposta al tractament farmacològic (Vieta et al., 2009).
- Patró estacional (Goikolea et al., 2007).

Un article recent (Fico et al., 2022) ha descrit diverses variàbles clíniques associades al grup de pacients denominats de predominança de polaritat no determinada. Aquests pacients acostumen a presentar un curs clínic més greu i refractari. S'associa a un nombre més gran d'episodis afectius de qualsevol polaritat, episodis mixtos, conductes agressives (tant auto com heterodirigides), estacionalitat i ús de lamotrigina. Un altre treball també va relacionar la predominança de polaritat no determinada amb una pitjor resposta al tractament farmacològic i amb un deteriorament cognitiu més pronunciat (Martínez-Arán et al., 2004).

Les dades disponibles suggereixen que determinar la predominança de polaritat en pacients amb trastorn bipolar podria orientar a l'elecció de tractaments més personalitzats i efectius per a cada cas. L'Índex de Polaritat (PI) és una mesura proposada per classificar els tractaments del trastorn bipolar segons la seva capacitat relativa per tractar episodis depressius o maníacs (Popovic et al., 2012). Els valors de  $PI > 1$  indiquen més efecte antimaníac, mentre que  $PI < 1$  s'associen a un efecte antidepressiu. En general, s'ha observat que els pacients amb una predominança de polaritat maníaca

reben tractaments amb PI més elevats (major efecte antimaníac), mentre que els de predominança de polaritat depressiva es tracten més freqüentment amb fàrmacs de PI més baix (major efecte antidepressiu) (Nivoli et al., 2013; Popovic et al., 2014).

Els principals problemes metodològics dels estudis sobre l'estudi de la predominança de polaritat i el trastorn bipolar són la manca de consens en la definició i l'escassetat d'estudis prospectius. A més, la majoria d'estudis procedeixen d'uns pocs centres, per la qual cosa caldria replicar els resultats en mostres més àmplies i representatives (Carvalho et al., 2014).

### 3.10.3. Paper com a possible especificador en el DSM

Els criteris diagnòstics actuals al DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) inclouen diversos especificadors que proporcionen informació addicional sobre les característiques dels episodis i el curs de la malaltia (Colom & Vieta, 2009).

Els especificadors d'episodi descriuen característiques de l'episodi depressiu o maníac més recent, com la presència de símptomes psicòtics, malenconiosos o atípics. Els especificadors de curs proporcionen informació sobre patrons al llarg del temps, com ara la ciclació ràpida si es produeixen quatre o més episodis en un any (American Psychiatric Association, 2013). Alguns autors han argumentat que es podrien afegir especificadors addicionals per millorar la validesa i la utilitat clínica dels criteris diagnòstics (Colom & Vieta, 2009). Un d'aquests especificadors proposat és la predominança de polaritat.

La predominança de polaritat podria ser un especificador diagnòstic útil en tenir implicacions per al pronòstic i el tractament del trastorn (Carvalho et al., 2014) i ajudar els clínics a prescriure els tractaments més efectius per cada perfil de pacient i poder predir el curs de la malaltia (Vieta & Suppes, 2008).

Encara que la predominança de polaritat mostra potencial com a especificador diagnòstic, hi ha algunes limitacions que cal considerar. La primera limitació és que

requereix que el trastorn del pacient tingui una durada prou llarga per establir una predominança clara (Vieta & Suppes, 2008). Una altra limitació és el consens sobre com definir operacionalment la predominança de polaritat. I el tercer consistiria en el fet que, tot i que la predominança de polaritat pretén capturar informació sobre el curs longitudinal, només considera la polaritat i no altres aspectes com la severitat o durada dels episodis. Caldrien estudis prospectius i longitudinals per poder millorar la nostra capacitat per predir el curs de la malaltia i identificar tractaments personalitzats.



## 4. Justificació

El trastorn bipolar ha sigut una entitat que ha evolucionat al llarg del temps gràcies al seu estudi, inicialment de manera observacional i posteriorment de manera sistematitzada dins del mètode científic. Aquesta evolució ha abraçat tots els aspectes del trastorn, des de la seva caracterització inicial, passant a les diverses classificacions posteriors fins a arribar als debats sobre l'espectre bipolar i els possibles especificadors en l'actualitat. També ha evolucionat pel que fa al seu tractament viatjant des dels fàrmacs sedatius inicials als tractaments més específics fins a les guies de recomanacions actuals.

El protagonista que més ha estat present al llarg de tota aquesta història ha estat el liti. És el tractament de manteniment d'elecció i és capaç de reduir les taxes de suïcidi i d'hospitalització a més de ser efectiu en els estats aguts. Tot i això, avui en dia encara desconeixem el seu mecanisme d'acció i els factors pels quals no funciona en un terç dels pacients.

Al llarg de la literatura hi ha múltiples estudis que intenten trobar factors de resposta al tractament amb liti per poder aconseguir un tractament més personalitzat i efectiu pels pacients amb trastorn bipolar. La principal limitació d'aquests estudis són l'absència d'un criteri únic en la definició de resposta al tractament. Les altres limitacions són les mides mostrals petites, l'heterogeneïtat entre els estudis, la seva qualitat i la dificultat en la diferenciació entre un factor específic de resposta o els predictors d'un curs benigne de la malaltia.

La predominança de polaritat es relaciona amb diverses variants clíniques i entre elles amb el tractament. La principal dificultat metodològica en els seus estudis és la definició i altres dificultats inclourien la manca d'estudis prospectius i la baixa variabilitat entre mostres.

Aquest estudi es justifica per la necessitat de profunditzar en el coneixement de la terapèutica del liti en el trastorn bipolar. Es tracta d'un estudi amb una definició clara i validada de resposta al tractament que com hem comentat amb anterioritat és el



principal problema en els estudis d'aquest tipus. Així mateix, utilitza les dues definicions acceptades i validades per l'estudi de la predominança de polaritat que torna a ser la problemàtica cabdal en ser valorada. Per tant, intenta donar resposta a una suposició clínica que molts psiquiatres assumeixen i posen en pràctica en el seu dia a dia en el moment d'elecció del tractament en funció de les característiques clíniques del pacient.

Com a una altra justificació, però no menys important, m'agradaria comentar la important necessitat de continuar estudiant el tractament amb liti i el trastorn bipolar. Com ja s'ha comentat, el liti és un fàrmac "antic" i no té "padrins". La germinació dels anticonvulsivants i dels nous antipsicòtics amb tota la maquinària de la indústria farmacèutica dona suport a que els estudis amb aquests fàrmacs siguin molt més freqüents i que es deixin de banda els estudis amb el liti. La prescripció de liti ha decaigut en els darrers anys arreu del món (Malhi et al., 2023) tot i que el liti encara és superior i d'elecció en totes les guies clíniques en el tractament de manteniment. Això ha generat múltiples veus de grans experts en el trastorn bipolar demanant tornar a posar el liti al lloc on la ciència li reconeix (Malhi et al., 2020, 2023; Montlahuc et al., 2019).

## 5. Hipòtesis

### 5.1. Hipòtesis

#### 5.1.1. Hipòtesi principal

Basant-me en la revisió exhaustiva de la literatura científica i l'experiència clínica prèvia, plantejo com a hipòtesis principals:

- En les persones amb diagnòstic de trastorn bipolar, existeix una associació significativa entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti.

La hipòtesi operativa seria la següent:

- En les persones amb diagnòstic de trastorn bipolar, existeix una associació significativa entre la predominança de polaritat calculada amb la definició de Barcelona (Colom et al., 2006) i la resposta al tractament amb liti mesurada amb la representació dicotòmica de l'escala Alda (Grof P et al., 2002; Nunes, et al., 2020).

#### 5.1.2. Hipòtesis secundàries

Com a hipòtesis secundàries, dins del treball de la tesi, es plantegen les següents afirmacions:

1. La resposta al tractament amb Liti serà diferent en funció del gènere.
2. L'edat d'inici tardana del trastorn bipolar es correlacionarà amb una millor resposta al tractament amb liti.
3. Els subtipus diagnòstics estaran relacionats amb la resposta al tractament amb liti.
4. La polaritat del primer episodi estarà relacionada amb la resposta al tractament amb liti.
5. La presència d'antecedents de temptatives autolítiques es correlacionarà amb una pitjor resposta al tractament amb liti.

6. Els pacients que presenten història familiar de trastorn bipolar s'espera que tinguin una millor resposta al tractament.
7. Els pacients que presenten familiars amb tractament amb liti s'espera que tinguin una millor resposta al tractament.
8. La polaritat del primer episodi i la predominança de polaritat no seran variables del tot independents.

## 6. Objectius

### 6.1. Objectiu principal:

- Investigar la relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en pacients amb trastorn bipolar.

### 6.2. Objectius secundaris:

- Analitzar l'associació entre diverses variables sociodemogràfiques, d'antecedents familiars i clíniques (com per exemple el tipus de trastorn bipolar, l'edat d'inici del trastorn, el nombre total d'episodis, els antecedents de temptatives autolítiques, el gènere, la polaritat del primer episodi, presentar història familiar de trastorn bipolar o de tractament amb liti) amb la resposta al tractament amb liti.
- Determinar si la polaritat del primer episodi s'associa a la predominança de polaritat i si es un factor independent de la resposta al tractament amb liti.



## 7. Materials i mètodes

L'estudi s'ha dut a terme seguint un disseny metodològic observacional que va implicar la recopilació exhaustiva de variables clíniques i sociodemogràfiques d'usuaris amb diagnòstic de trastorn bipolar tipus I, tipus II o "NOS" ("Non otherwise specified") seguint criteris DSM-III, DSM-III-R o DSM-IV que havien rebut tractament amb liti en algun moment de la seva vida. En tots els casos, la resposta a aquest fàrmac havia estat avaluada pel psiquiatre que tractava el cas mitjançant l'escala Alda.

### 7.1. Materials

#### 7.1.1. Mostra

La mostra d'estudi va ser obtinguda a partir de dades clíniques recopilades d'un total de nou centres mèdics que formen part del Consorci d'Estudis Genètics sobre el Liti (*ConLiGen*; <http://www.conligen.org/index.html>) ubicats a sis països diferents, abastant així una àmplia diversitat de població i contextos clínics. Concretament, els centres participants van ser (Taula 2):

<b>Centre</b>	<b>Localització</b>
University Hospital Frankfurt - Goethe University Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy.	Frankfurt, Alemanya
Psychiatric Genetics Research Unit. Alexandru Obregia Clinical Psychiatric Hospital.	Bucarest, Romania
Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health & Neuro Sciences (NIMHANS), Hombegowda Nagar, Hosur Road, Bangalore.	Bangalor, Índia
Université Paris Diderot, Centres Experts Troubles Bipolaires & Dépressions Résistantes. Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique. Hôpital Fernand WIDA.	Paris, França
Department of Psychiatry and Psychotherapy. Lab division of Molecular Neurobiology of Mental Health. University of Münster.	Münster, Alemanya
Mood Disorder Outpatient Clinic Centro Lucio Bini.	Càller, Itàlia
IDIBAPS, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.	Barcelona, Espanya
Department of Biomedical Science Cagliari.	Càller, Itàlia
Institut de Salut Mental, Hospital del Mar de Barcelona.	Barcelona, Espanya

Taula 2: Centres reclutadors de la mostra

Es van recollir dades de 1256 participants entre tots els centres, amb els següents criteris d'inclusió:

- Diagnòstic de trastorn bipolar (I, II o NOS) segons criteris DSM-III, DSM-III-R o DSM-IV.
- Informació del nombre d'episodis maniformes al llarg de l'evolució fins al moment de l'avaluació (episodis maníacs i hipomaníacs).
- Informació del nombre d'episodis depressius al llarg de l'evolució fins al moment de l'avaluació.
- Resultat numèric de l'escala Alda.

Després del procés de depuració, en el que es van excloure els subjectes que no disposaven de la informació completa de nombre d'episodis maniformes o depressius i/o del resultat numèric de l'escala Alda, es va obtenir una mostra final de 1058 pacients.

### 7.1.2. Variables clíniques

Es van recollir les següents variables mitjançant una entrevista semiestructurada amb el participant i la informació emmagatzemada als registres clínics corresponents:

1. Nombre d'episodis maníacs al llarg de la vida.
2. Nombre d'episodis hipomaníacs al llarg de la vida.
3. Nombre d'episodis depressius al llarg de la vida.
4. Puntuació escala Alda: Total de puntuació assolida a l'escala Alda restant la puntuació total B a la A.
5. Gènere.
6. Edat d'inici del trastorn bipolar.
7. Edat de la primera depressió.
8. Edat de la primera mania.
9. Edat de la primera hipomania.
10. Tipus d'episodi d'inici: depressiu, hipomaníac, maníac o mixt.
11. Subtipus diagnòstic de trastorn bipolar: tipus I, tipus II o NOS.
12. Nombre de temptatives autolítiques.



13. Antecedents familiars de trastorn bipolar, variable dicotòmica: sí/no.

14. Antecedents familiars de tractament amb liti, variable dicotòmica: sí/no.

Es van calcular les següents variables mitjançant la informació recollida en l'entrevista clínica semiestructurada amb el participant i la informació emmagatzemada als registres clínics corresponents:

1. Nombre total d'episodis: suma total d'episodis maníacs, hipomaníacs i depressius experimentats per cada pacient.
2. EpM/EpD: Relació entre el nombre d'episodis maníacs i el nombre d'episodis depressius a cada pacient.
3. Predominant Polarity Barcelona: Indicador de la polaritat predominant (depressiva, maníaca o sense predominança) a cada pacient.  $[(\text{episodis maníacs} + \text{episodis hipomaníacs}) / \text{episodis depressius}]$ . Si  $PP \geq 2/3 = PPM$ , si  $PP \leq 1/3 = PPD$ , resta de resultats = NPP.
4. Predominant Polarity Harvard: Indicador de la polaritat predominant (depressiva o maníaca) a cada pacient.  $[(\text{episodis maníacs} + \text{episodis hipomaníacs}) / \text{episodis depressius}]$ . Si  $PP > 1/2 = PPM$ , si  $PP < 1/2 = PPD$ .
5. RESPONEDOR: Indicador que classifica els pacients en responedors o no responedors al tractament amb liti segons la puntuació de l'escala Alda ( $\geq 7$ ).

### 7.1.3. Instruments

#### 7.1.3.1. Escala Alda

L'escala Alda o anomenada també *Retrospective criteria of lithium Response in Research Subjects* és una eina utilitzada per avaluar la resposta al tractament amb liti en pacients amb trastorn bipolar (Grof P et al., 2002) que ha estat validada (Nunes, Trappenberg, et al., 2020) i que permet mesurar l'efectivitat del tractament. És una escala de tipus *Likert* que avalua la gravetat dels símptomes de manera dimensional (Díaz-Zuluaga et al., 2023).

Consta de dos components:

- La Subescala A: Proporciona una puntuació ordinal (de 0 a 10, inclusivament) de la resposta general en un assaig terapèutic amb liti avaluant el grau de millora en el curs del tractament (Nunes, Trappenberg, et al., 2020).
- La Subescala B: Intenta qualificar el grau en què qualsevol millora està causalment relacionada amb el liti avaluant els factors que poden confondre la resposta al tractament (Grof P et al., 2002; Scott et al., 2020).

La puntuació total de l'escala ALDA es calcula restant les puntuacions de les subescales B a la puntuació de l'escala A. Una puntuació total més alta indica una millor resposta al tractament amb liti (Nunes, et al., 2020) (Figura 1).

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_ Drug: \_\_\_\_\_ Evaluated By: \_\_\_\_\_

**Criterion A**

The criterion A is used to determine an association between clinical improvement and the treatment. The rating should apply to the period of treatment considered adequate in duration and dosage. The illness activity should be judged by frequency, severity, and duration of episodes.

10 = Complete response, no recurrences in the course of adequate treatment, no residual symptoms, and full functional recovery  
9 = Very good response, no recurrences, but the patient may have minimal residual symptoms (transient anxiety, sleep disturbance, dysphoria, irritability) not requiring any intervention  
8 = Very good response. Illness activity reduced by more than 90%  
7 = Good response. Illness activity reduced by 80 - 90 %  
6 = Good response. Reduction in activity of illness by 65 - 80%  
5 = Moderate response. Reduction in illness activity by 50 - 65%  
4 = Moderate improvement. Reduction in illness activity by 35 - 50%  
3 = Mild improvement. Reduction of illness activity by 20 - 35%  
2 = Mild improvement. Reduction of illness activity by 10 - 20%  
1 = Minimal improvement. Reduction of illness activity by 0 - 10%  
0 = No change or worsening

**A Criterion Score:** \_\_\_\_\_

**Criteria B**

The criteria B are used to establish whether there is a causal relationship between clinical improvement and the treatment. Score 0, 1 or 2 points for each item:

**B1: Number of episodes off the treatment.**

0 = 4 or more episodes  
1 = 2 or 3 episodes  
2 = 1 episode

**B1:** \_\_\_\_\_

**B2: Frequency of episodes off the treatment.**

0 = Average to high, including rapid cycling  
1 = Low, spontaneous remissions of 3 or more years on average  
2 = 1 episode only, risk of recurrence cannot be established

**B2:** \_\_\_\_\_

**B3: Duration of the treatment.**

0 = 2 or more years  
1 = 1 - 2 years  
2 = Less than 1 year

**B3:** \_\_\_\_\_

**B4: Compliance during period(s) of stability.**

0 = Excellent, e.g. documented by drug levels in the therapeutic range  
1 = Good, more than 80% levels in the therapeutic range  
2 = Poor, repeatedly off treatment, less than 80% levels in the therapeutic range

**B4:** \_\_\_\_\_

**B5: Use of additional medication during the period of stability.**

0 = None except infrequent sleep medication (1 per week or less); no other mood stabilizers, antidepressants or antipsychotics for control of mood symptoms  
1 = Low-dose antidepressants or antipsychotics as an "insurance", or prolonged use of sleep medication  
2 = Prolonged or systematic use of an antidepressant or antipsychotic

**B5:** \_\_\_\_\_

**B Criteria Score:** \_\_\_\_\_

**Total Scale Score:** \_\_\_\_\_  
(Subtract B from A)

© Martin Alda, 2002

Figura 1: Escala Alda (Grof P et al., 2002).

En estudis de recerca, s'ha utilitzat una representació dicotòmica de la puntuació de l'escala Alda per avaluar la resposta al Liti, basada en un estudi de confiança entre

avaluadors que va mostrar que un punt de tall de 7 tenia una concordança substancial, segons la classificació de (Landis & Koch, 1977) entre avaluadors, amb una Kappa ponderada de 0,66 (Manchia et al., 2013; Nunes, et al., 2020).

És important destacar que en tots els centres on es van reclutar pacients per a aquest estudi, els avaluadors van ser degudament entrenats i capacitats per a l'aplicació i la puntuació de l'escala Alda a través del consorci ConLiGen, que garanteix la uniformitat a l'administració de l'escala i la interpretació dels resultats (Scott, et al., 2020).

### 7.1.3.2. Programari

- Microsoft Word i Excel: s'han utilitzat els programes Microsoft Word i Excel per a la creació i l'organització de documents, així com per a la recopilació inicial de dades de forma estructurada en un full d'Excel.
- Bases de dades electròniques internes: s'ha comptat amb bases de dades electròniques internes que emmagatzemaven la informació clínica i demogràfica dels pacients participants en l'estudi. Aquestes dades es van unir, mitjançant la identificació que codificava al pacient, amb la resta de la informació essencial del projecte.
- SPSS Statistics versió 26 (Armonk, NY: IBM Corp): es va fer servir per al tractament de dades i l'anàlisi estadística. Inicialment, es va fer servir per a importar les dades al sistema SPSS, es van etiquetar convenientment les variables i, en el cas de les variables qualitatives, també les categories. Es van crear variables derivades necessàries per a l'anàlisi, com la principal variable dependent, la resposta al tractament amb Liti, en funció de la puntuació de l'escala Alda amb el punt de tall de 7, o la principal independent, la predominança de la polaritat. Un cop finalitzat el tractament de les dades, es van tancar i congelar definitivament per a les següents anàlisis estadístiques conforme s'ha descrit a l'apartat anterior corresponent.

- Plataforma digital Mendeley: S'ha fet servir per recopilar i organitzar les referències bibliogràfiques.

## 7.2. Mètodes

### 7.2.1. Determinació de la mida mostral

Amb base en estudis previs i en la revisió de la literatura especialitzada, es va estimar que la prevalença de la predominança de polaritat a la població objectiu seria del 50% (42,4-71,8%; mitjana del 52,7%) pels que no presenten predominança de polaritat, del 12,4-55,0% (mitjana del 26%) en els que presenten predominança de polaritat maníaca i del 17,0-34,1% (mitjana del 21,4%) en els que presenten predominança de polaritat depressiva (García-Jiménez et al., 2019). Donat que el moment de màxima variabilitat d'una proporció es produeix quan és del 50% i aquesta és una xifra plausible en l'estimació del predomini de la polaritat, per a tenir una estimació, fent servir un interval de confiança del 95%, amb 385 casos la precisió seria del 5% (Dixon & Massey, 1983). Tot i això, es va decidir ampliar la mida de la mostra, fins a assolir com a mínim 1000 pacients classificables per la seva polaritat, per augmentar la robustesa estadística als tres estrats: maníaca, depressiva o mixta, tot i l'augment de la representativitat dels resultats que implica una mostra més gran. Es tracta, per tant, d'un mostreig no probabilístic de conveniència, seleccionant els subjectes que complien els criteris d'inclusió a cada centre i valoració clínica prèvia.

### 7.2.2. Elecció de la mostra

Inicialment es va fer una crida a la participació amb una proposta d'estudi en la que se sollicitaven les següents dades clíniques dels participants del *The International Consortium on Lithium Genetics* (ConLiGen): número i tipus d'episodis afectius, puntuació en l'escala Alda i que els pacients estiguessin genotipats.

Des del ConLiGen van facilitar una base de dades global dels pacients participants en els seus estudis dividits en dos grups depenent del moment en què es va realitzar l'estudi genètic de la mostra. La primera amb el nom de Genome-Wide Association Studies 1

(GWAS1) amb un total de 1187 individus i la segona amb 1402 individus genotipats i anomenada Genome-Wide Association Studies 2 (GWAS2). Les dues bases de dades tenien moltes pèrdues de dades en les variables sol·licitades, sigui perquè no es van recollir o perquè estaven recollides com a dades perdudes. Per aquest motiu es va decidir tornar a fer una crida a tots els centres col·laboradors del consorci perquè fessin arribar les seves pròpies bases de dades dels pacients.

Finalment, van participar 9 centres mèdics ubicats a diferents regions geogràfiques arreu del món. Aquests centres van incloure institucions de renom en el camp de la salut mental i la investigació clínica, i cadascun d'ells va contribuir amb un nombre significatiu de subjectes a la mostra. El nombre total de subjectes va ser de 1256 subjectes. Quan ja es va disposar de la base de dades unificada, es va procedir a depurar-la i es van descartar totes les dades de pacients que no tenien quantificats tots els episodis afectius al llarg de l'evolució o que no tenien registrat el resultat de l'escala Alada, quedant-nos finalment amb una mostra de 1058 subjectes.

Les mostres utilitzades en aquest estudi es van obtenir d'estudis clínics previs que havien estat realitzats a cada centre i havien passat els rigorosos processos d'aprovació ètica per part dels comitès d'ètica respectius. Aquests estudis previs es van dur a terme per investigar diversos aspectes del trastorn bipolar i la resposta al tractament amb liti. Els criteris d'inclusió i exclusió per a la participació en aquests estudis previs van ser definits a cada centre. Els subjectes que van complir aquests criteris i van donar el seu consentiment informat van participar en els estudis corresponents. La recopilació de dades es va dur a terme a través d'entrevistes clíniques, revisions d'històries clíniques i qüestionaris estandarditzats usats en els estudis clínics previs.

### 7.2.3. Procediments

Quan ja es va tenir la base de dades depurada y tancada amb els 1058 subjectes, es va realitzar el tractament de dades descrit anteriorment que a continuació es mostra de forma més exhaustiva per a les variables principals de l'estudi:

1. Càlcul de la polaritat predominant (PP) de cada subjecte de la mostra utilitzant les dues definicions més acceptades avui en dia (Baldessarini et al., 2012; Colom et al., 2006):
  - a. La definició proposada pel grup de Barcelona (Colom et al., 2006). Es basa en l'avaluació de la proporció dels dos terços d'episodis predominants al llarg de l'evolució de la malaltia. La polaritat predominant es va classificar en tres possibles condicions: polaritat predominant depressiva (PPD), polaritat predominant maníaca (PPM) i sense polaritat predominant (NPP).
  - b. La definició suggerida pel grup de Harvard (Baldessarini et al., 2012). En aquest cas la definició es basa únicament en una proporció major de la meitat dels episodis experimentats pel subjecte al llarg de l'evolució. La polaritat predominant es va classificar en dues condicions possibles: polaritat predominant depressiva (PPD) i polaritat predominant maníaca (PPM).
  
2. Creació de grups de polaritat predominant relacionats amb l'escala ALDA: Es va classificar els subjectes en sis grups d'acord amb la resposta al liti, utilitzant una definició dicotòmica basada en la puntuació de l'escala Alda (Nunes, et al., 2020). Es van considerar bons responedors aquells subjectes amb una puntuació d'ALDA major o igual a 7.
  - a. Els grups resultants segons la classificació de Barcelona van ser: responedor PPD (DPPR), PPD sense resposta (DPPNR), responedor PPM (MPPR), PPM sense resposta (MPPNR), responedor NPP (NPPR) i NPP sense resposta (NPPNR) (Figura 2).
  - b. Els grups resultants d'acord amb la classificació de Harvard van ser: responedor PPD (DPPR), PPD sense resposta (DPPNR), responedor PPM (MPPR) i PPM sense resposta (MPPNR) (Figura 3).

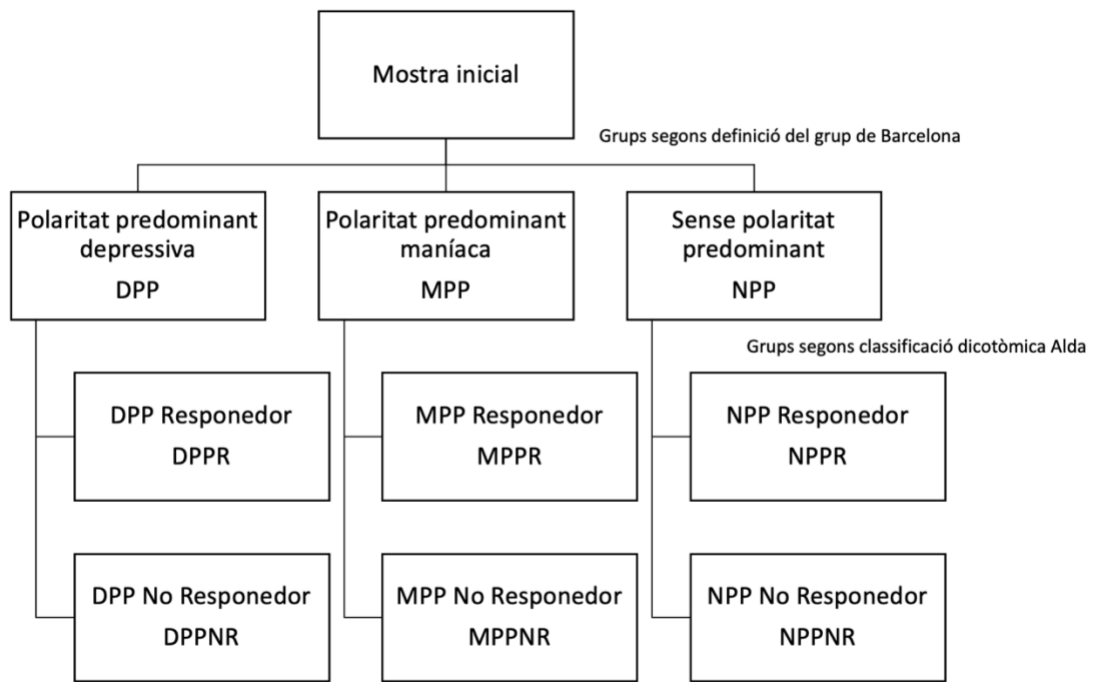


Figura 2: Determinació dels grups de predominança de polaritat amb relació a la resposta al tractament amb liti (Barcelona).

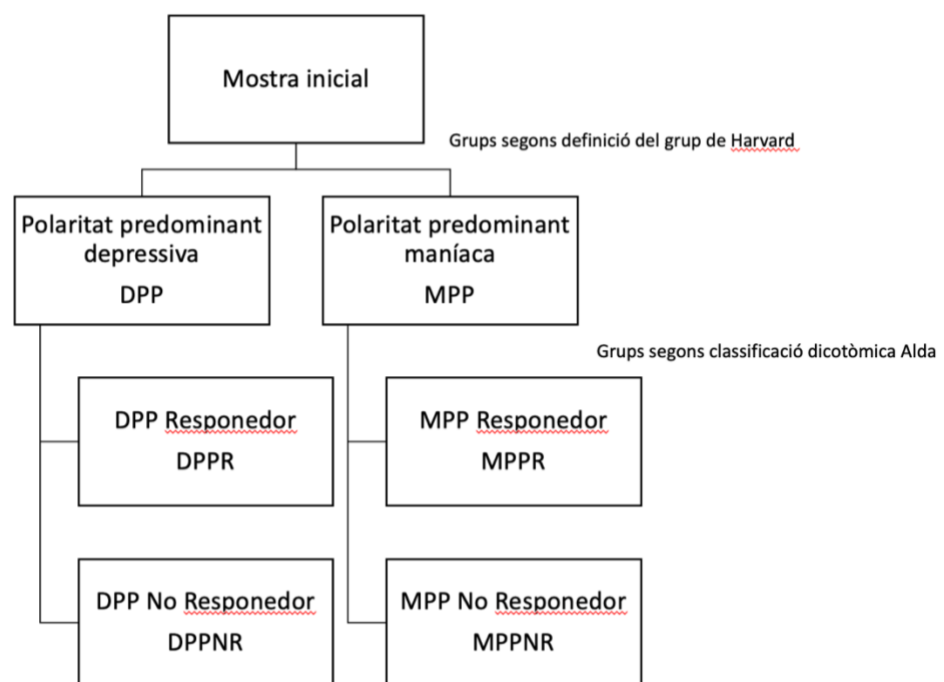


Figura 3: Determinació dels grups de predominança de polaritat amb relació a la resposta al tractament amb liti (Harvard).

### 7.3. Anàlisi estadística

Les dades formen part de l'estudi ConLiGen i en el present treball es fan servir per a la valoració de les hipòtesis descrites.

Les variables s'han descrit en funció de les seves característiques. Les variables quantitatives s'han descrit mitjançant la mitjana i la mediana per a descriure la tendència central i la desviació estàndard i el rang interquartílic, definit pels percentils 25 i 75, com a mesura de la seva dispersió; addicionalment s'ha calculat el rang absolut per a contextualitzar l'àmbit de representativitat d'aquestes variables o detectar a les primeres fases de les anàlisis possibles valors aberrants que calia revisar. Les variables qualitatives o ordinals s'han descrit amb la freqüència absoluta i la relativa (percentatge).

La descripció s'ha fet per a la totalitat dels pacients i estratificats en funció del seu grau de resposta al tractament amb Liti. Per a la classificació de responedors s'ha aplicat el punt de tall major o igual a 7 a l'escala Alda (Manchia et al., 2013; Nunes, et al., 2020).

La valoració del grau d'associació de variables clíniques amb el grau de resposta al tractament amb Liti (responedor/no responedor) s'ha avaluat com a l'estimació de la propensió de resposta relativa estimant l'odds ratio (OR) i el seu interval de confiança al 95% (IC95%) amb models univariants de regressió logística.

Donat que la polaritat es classifica com a maníaca, depressiva o sense polaritat, segons la classificació de Barcelona (Colom et al., 2006) les anàlisis per a veure la propensió a la bona resposta al tractament amb liti s'han fet prenent com a categoria de referència els models de regressió logística univariant per a l'estimació de les OR.

- Sense polaritat, per a valorar les diferències relatives de resposta de la polaritat depressiva o maníaca respecte als que no tenen polaritat.
- Depressiva, per a valorar les diferències relatives de resposta de la polaritat maníaca o sense polaritat respecte a la polaritat depressiva.



Per a valorar si la classificació de la polaritat és un factor pronòstic independent de la bona resposta al tractament amb liti s'ha ajustat la polaritat per sexe, edat, tipus de trastorn bipolar, història de temptativa autolítica en l'evolució, antecedents familiars de trastorn bipolar i, d'aquests, mala resposta al tractament amb liti. Addicionalment s'ha avaluat la polaritat estratificada pel tipus d'episodi al diagnòstic de la malaltia. La classificació de la polaritat dicotòmica (Baldessarini et al., 2012) es va fer servir com a anàlisi de robustesa del resultat principal.

Totes les anàlisis es van dur a terme amb el programa SPSS versió 26 (Armonk, NY: IBM Corp) fent servir, en totes les anàlisis, un error de tipus I bilateral del 5%.

#### 7.4. Consideracions ètiques

Aquest estudi es va portar a terme seguint estrictes principis ètics i respectant els estàndards internacionals de recerca. Es va obtenir l'aprovació dels comitès d'ètica de cadascun dels centres participants.

Tots els participants van ser informats adequadament sobre els objectius de l'estudi, els procediments involucrats, els possibles riscos i beneficis, així com els seus drets com a participants. Se'ls va proporcionar un formulari de consentiment informat, en el qual es detallava la informació rellevant i se'ls va atorgar l'oportunitat de fer preguntes abans de decidir la seva participació. El procés de consentiment informat es va dur a terme d'acord amb els principis establerts a la Declaració de Hèlsinki (última revisió el 2013).

Es va garantir la confidencialitat i l'anonimat de tots els participants en totes les etapes de l'estudi. Les dades personals i clíniques van ser tractades amb la màxima confidencialitat i només es van utilitzar per a fins de recerca, complint amb la legislació vigent sobre protecció de dades i privadesa.

## 8. Resultats

### 8.1. Característiques generals de la mostra

La mostra de l'estudi va comprendre un total de 1058 participants, 592 dels quals (56,01%) eren dones. Pel que fa al tipus de trastorn bipolar, 632 individus (81,13%) complien criteris de trastorn bipolar tipus I, 144 (18,49%) de trastorn bipolar tipus II, i 3 (0,39%) de trastorn bipolar tipus NOS. L'edat mitjana d'inici del trastorn va ser de 25,52 anys, amb una desviació estàndard de 9,71 anys i l'edat mitjana a l'entrevista d'inclusió a la mostra va ser de quaranta-tres anys.

Un total de 404 pacients (49,39%) van presentar un episodi inicial de tipus maníforme, 384 (46,94%) de tipus depressiu i 30 (3,67%) de tipus mixt. Un grup de 269 pacients (34,09%) presentaven antecedents familiars de trastorn bipolar i 192 (30,72%) tenien antecedents de familiars tractats amb liti. Es va objectivar que 268 individus (32,37%) havien fet temptatives autolítiques.

Pel que fa a la predominança de la polaritat definida amb la proposta de Barcelona, 405 (38,28%) van exhibir predominança de polaritat maníaca, 287 (27,13%) una predominança de polaritat depressiva i 366 (34,59%) sense predominança de polaritat. Amb la proposta de Harvard, 518 subjectes van presentar una predominança de polaritat maníaca (48,96%).

Referent a la resposta al tractament amb liti, 323 pacients (30,53%) van ser categoritzats com a responedors mitjançant la valoració dicotòmica de l'escala Alda.

A la Taula 3 es mostren les variables clíniques i sociodemogràfiques de la mostra.

<b>Sexe</b>		<b>N (%)</b>
	Dona	592 (56,01%)
<b>Edat d'inici del TB</b>	Mitja (DE)	25,52 (9,71)
	Mitjana (P25%-P75%)	22,00 [18,00; 30,00]
	Rang	8,00 - 67,00
	N	928
<b>Tipus de diagnòstic</b>		<b>N (%)</b>
	1	632 (81,13%)
	2	144 (18,49%)
	NOS	3 (0,39%)
<b>Polaritat primer episodi</b>		<b>N (%)</b>
	Mixta	30 (3,67%)
	Depressiu	384 (46,94%)
	Maníac	404 (49,39%)
<b>Antecedents de temptativa autolítica</b>		<b>N (%)</b>
	Si	268 (32,37%)
<b>Historia familiar de trastorn bipolar</b>		<b>N (%)</b>
	Si	269 (34,09%)
<b>Historia familiar de tractament amb Liti</b>		<b>N (%)</b>
	Si	192 (30,72%)
<b>Predominança Polaritat Definició Barcelona</b>		<b>N (%)</b>
	Sense Polaritat	366 (34,59%)
	Depressiva	287 (27,13%)
	Maníaca	405 (38,28%)
<b>Predominança Polaritat Definició Harvard</b>		<b>N (%)</b>
	Depressiva (>=50%)	540 (51,04%)
	Maníaca (>=50%)	518 (48,96%)
<b>Resultats Escala Alta</b>	Mitja (DE)	4,31 (3,12)
	Mitjana (P25%-P75%)	5,00 [1,00; 7,00]
	Rang	0,00 - 10,00
	N	1058
<b>ALDA &gt;= 7</b>		<b>N (%)</b>
	Si	323 (30,53%)

Taula 3. Variables clíniques i sociodemogràfiques.

A la Taula 4 es descriuen les dades de les variables clíniques tabulades en funció de la resposta al tractament amb liti.

Var1	Var2	Type_Stats	Total	NON Responder	Responder	OR (95%CI)*	p-value	OR (95%CI)*	p-value
Edat inici TB		Mean (SD)	25,52 ( 9,71)	25,73 ( 9,43)	25,03 ( 10,34)		,93 ( ,80; 1,07)		0,317
		Median [P25th, P75th]	22,00 [ 18,00; 30,00]	23,00 [ 19,00; 31,00]	22,00 [ 18,00; 29,00]				
		Range	8,00 to 67,00	8,00 to 64,00	11,00 to 67,00				
		N	928	646	282				
Sexe	Dona	N(%)	592 ( 56,01%)	421 ( 57,36%)	171 ( 52,94%)	Ref			
	Home	N(%)	465 ( 43,99%)	313 ( 42,64%)	152 ( 47,06%)	1,20 ( ,92; 1,56)	0,183		
Edat 1a Depressió		Mean (SD)	28,06 ( 11,53)	27,69 ( 11,13)	29,33 ( 12,76)		1,13 ( ,97; 1,32)		0,121
		Median [P25th, P75th]	26,00 [ 20,00; 35,00]	26,00 [ 19,00; 34,00]	27,00 [ 20,00; 38,00]				
		Range	,00 to 69,00	,00 to 69,00	,00 to 67,00				
		N	685	531	154				
Edat 1ª mania		Mean (SD)	28,54 ( 13,58)	28,65 ( 13,10)	28,15 ( 15,22)		,97 ( ,85; 1,12)		0,699
		Median [P25th, P75th]	27,00 [ 20,00; 38,00]	27,00 [ 20,00; 37,00]	27,00 [ 19,79; 39,00]				
		Range	,00 to 73,00	,00 to 73,00	,00 to 70,00				
		N	626	490	136				
Edat 1ª hipomania		Mean (SD)	24,93 ( 20,41)	24,24 ( 20,67)	26,59 ( 19,77)		1,06 ( ,94; 1,20)		0,368
		Median [P25th, P75th]	26,00 [ ,00; 42,00]	25,00 [ ,00; 42,00]	28,00 [ ,00; 40,00]				
		Range	,00 to 70,00	,00 to 70,00	,00 to 67,00				
		N	295	209	86				
Polaritat 1r episodi	Mixte	N(%)	30 ( 3,67%)	20 ( 3,72%)	10 ( 3,56%)	Ref		1,18 ( ,54; 2,61)	0,675
	Depressiu	N(%)	384 ( 46,94%)	270 ( 50,28%)	114 ( 40,57%)	,84 ( ,38; 1,86)	0,675	Ref	
	Maniac	N(%)	404 ( 49,39%)	247 ( 46,00%)	157 ( 55,87%)	1,27 ( ,58; 2,79)	0,549	1,51 ( 1,12; 2,03)	<b>0,007</b>
Polaritat 1r episodi	Depressiu	N(%)				Ref.			
	Maniac	N(%)				1,40 ( ,98; 2,00)	0,062		
Tipus de diagnostic	1	N(%)	632 ( 81,13%)	490 ( 83,33%)	142 ( 74,35%)	Ref			
	2	N(%)	144 ( 18,49%)	95 ( 16,16%)	49 ( 25,65%)	1,78 ( 1,20; 2,63)	<b>0,004</b>		
	3	N(%)	3 ( ,39%)	3 ( ,51%)	0 ( ,00%)	NA			
Temptativa autolítica	No	N(%)	560 ( 67,63%)	342 ( 61,62%)	218 ( 79,85%)	Ref			
	Si	N(%)	268 ( 32,37%)	213 ( 38,38%)	55 ( 20,15%)	,41 ( ,29; ,57)	<b>0,000</b>		
Hª familiar TB	No	N(%)	520 ( 65,91%)	341 ( 65,83%)	179 ( 66,05%)	Ref			
	Si	N(%)	269 ( 34,09%)	177 ( 34,17%)	92 ( 33,95%)	,99 ( ,73; 1,35)	0,950		
Hª familiar TTO Liti	No	N(%)	433 ( 69,28%)	344 ( 71,07%)	89 ( 63,12%)	Ref			
	Si	N(%)	192 ( 30,72%)	140 ( 28,93%)	52 ( 36,88%)	1,44 ( ,97; 2,13)	0,072		
Predominança P 2/3	NPP	N(%)	366 ( 34,59%)	258 ( 35,10%)	108 ( 33,44%)	Ref	<b>0,001</b>	1,40 ( ,98; 2,00)	0,062
	DPP (>=2/3)	N(%)	287 ( 27,13%)	221 ( 30,07%)	66 ( 20,43%)	,71 ( ,50; 1,02)	0,062	Ref	
	MPP (>=2/3)	N(%)	405 ( 38,28%)	256 ( 34,83%)	149 ( 46,13%)	1,39 ( 1,03; 1,88)	<b>0,032</b>	1,95 ( 1,39; 2,74)	<b>&lt;0,001</b>
Predominança P 50%	DPP (>=50%)	N(%)	540 ( 51,04%)	392 ( 53,33%)	148 ( 45,82%)	Ref			
	MPP (>=50%)	N(%)	518 ( 48,96%)	343 ( 46,67%)	175 ( 54,18%)	1,35 ( 1,04; 1,76)	<b>0,025</b>		
Escala Alta Total		Mean (SD)	4,31 ( 3,12)	2,69 ( 2,23)	7,99 ( 1,00)				
		Median [P25th, P75th]	5,00 [ 1,00; 7,00]	3,00 [ ,00; 5,00]	8,00 [ 7,00; 9,00]				
		Range	,00 to 10,00	,00 to 6,00	7,00 to 10,00				
		N	1058	735	323				
ALDA >= 7	No	N(%)	735 ( 69,47%)	735 ( 100,00%)	0 ( ,00%)				
	Si	N(%)	323 ( 30,53%)	0 ( ,00%)	323 ( 100,00%)				

Taula 4. Resultats generals de la sèrie completa, tabulats per la resposta al liti, junt amb l'anàlisi inferencial de l'efecte dels factors de forma independent.

## 8.2. Resultats de les variables clíniques en relació amb la resposta al tractament amb liti

### 8.2.1. Resultats de l'estudi de la relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti

Amb relació al factor independent principal estudiat, la predominança de la polaritat, s'observa un efecte diferenciador per a la bona resposta clínica observada amb el tractament amb liti.

Utilitzant la definició de Barcelona, respecte als subjectes que no presenten predominança de polaritat, els pacients amb una predominança de polaritat maníaca presenten una millor resposta al tractament amb liti (OR: 1,39; IC 95%: 1,03 - 1,88;  $p=0,032$ ). Si es valora l'anàlisi fixant com a referència als participants amb una predominança de polaritat depressiva, els pacients amb una predominança de polaritat maníaca també presenten una millor resposta al tractament amb liti (OR: 1,95; IC 95%: 1,39 - 2,74;  $p<0,001$ ).

Utilitzant la definició de Harvard, respecte als afectats amb una predominança de polaritat depressiva, els pacients amb una predominança de polaritat maníaca presenten una millor resposta al tractament amb liti (OR: 1.35; IC 95%: 1,04 - 1,73;  $p=0,025$ ).

### 8.2.2. Resultats de l'estudi de la relació entre les altres variables clíniques i la resposta al tractament amb liti

Existeix una diferència significativa entre grups diagnòstics dins del trastorn bipolar pel que fa a la resposta al tractament amb liti. Els pacients diagnosticats d'un trastorn bipolar tipus II presenten una millor resposta al tractament amb liti respecte als diagnosticats d'un trastorn bipolar tipus I (OR: 1,78; IC 95%: 1,20 - 2,63;  $p=0,004$ ). Tanmateix, s'ha observat una diferència significativa entre la polaritat del primer episodi i la resposta al tractament. Els pacients amb un primer episodi maniforme presenten una millor resposta al tractament amb liti respecte als que debuten amb un episodi depressiu (OR: 1,51; IC 95%: 1,12 - 2,03;  $p=0,007$ ). La darrera diferència significativa detectada en funció de la resposta al tractament amb liti ha estat entre els individus que al llarg de l'evolució han presentat una temptativa autolítica i els que no ho han fet. Els pacients sense antecedents de temptatives autolítiques presenten una millor resposta al tractament amb liti respecte als que en presenten (OR: 0,41; IC 95%: 0,29 - 0,57;  $p<0,001$ ).

Referint-nos al sexe, no hi ha hagut diferències significatives en l'àmbit de resposta al tractament entre homes respecte a dones (OR: 1,20; IC 95%: 0,92 - 1,56; p=0,183). Tampoc s'han observat diferències significatives pel que fa a l'edat d'inici del trastorn i la resposta al tractament (OR: 0,93; IC 95%: 0,80 - 1,07; p=0,317). En l'estudi de les variables clíniques dels antecedents familiars de trastorn bipolar (OR: 0,99; IC 95%: 0,73 - 1,35; p=0,950) i dels antecedents de familiars amb tractament amb liti (OR: 1,44; IC 95%: 0,97 - 2,13; p=0,072) tampoc s'han objectivat diferències significatives entre els grups.

### 8.3. Estudi de la relació de dependència entre les diverses variables i la predominança de polaritat en relació a la resposta al tractament amb liti

#### 8.3.1. Predominança de polaritat i sexe

Com s'ha indicat prèviament, respecte als pacients sense predominança de polaritat, els que presenten una predominança de polaritat maníaca tenen més possibilitats de respondre al tractament amb liti (OR: 1,39; IC 95%: 1,03 - 1,88; p=0,032), resultat que, quan ajustem l'efecte pel sexe, no hi ha variacions rellevants en l'estimació de l'efecte (OR: 1,37; IC 95%: 1,01 - 1,86; p=0,041). La mateixa situació es dona si els comparem respecte als pacients amb una predominança de polarita depressiva (OR: 1,95; IC 95%: 1,39 - 2,74; p<0,001), que al ajustar l'efecte pel sexe, tampoc hi ha variacions rellevants (OR: 1,91; IC 95%: 1,35 - 2,69; p<0,001). Es veuen els valors ajustats pel sexe en la Taula 5 on la referència són els subjectes sense predominança de polaritat i en la Taula 6 on la referència són els participants amb predominança de polaritat depressiva.

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Sexe	Home	1,12 (IC9%: 0,86; 1,46)	0,415
Predominança de polaritat	Depressiva	Ref.	0,001
	Sense polaritat	0,72 (IC9%: 0,51; 1,03)	0,071
	Maníaca	1,37 (IC9%: 1,01; 1,86)	0,041

Taula 5. Valors ajustats per sexe tenint com a referència els subjectes sense predominança de polaritat.

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Sexe	Home	1,12 (IC9%: 0,86; 1,46)	0,415
Predominança de polaritat	Depressiva	Ref.	0,001
	Sense polaritat	1,39 (IC9%: 0,97; 1,98)	0,071
	Maníaca	1,91 (IC9%: 1,35; 2,69)	<0,001

Taula 6. Valors ajustats per sexe tenint com a referència els subjectes amb predominança de polaritat depressiva.

### 8.3.2. Predominança de polaritat i edat d'inici del trastorn bipolar

A l'anàlisi on s'avaluava la predominança de polaritat, prenent com a referència els pacients amb predominança de polaritat depressiva, s'observa un efecte d'increment de possibilitats de resposta en els pacients amb polaritat maníaca (OR: 1,95; IC 95%: 1,39 - 2,74;  $p < 0.001$ ). Quan s'ajusta l'efecte per l'edat d'inici, no hi ha variacions rellevants en la estimació de l'efecte, tant en la magnitud de l'efecte com en la significació estadística (OR: 1,96; IC 95%: 1,36 - 2,83;  $p < 0,001$ . Veure Taules 7 i 8.

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Edat d'inici del trastorn bipolar		0,997 (IC9%: 0,98; 1,01)	0,658
Predominança de polaritat	Sense polaritat	Ref.	0,001
	Depressiva	0,7 (IC9%: 0,47; 1,02)	0,066
	Maníaca	1,37 (IC9%: 0,99; 1,9)	0,058

Taula 7. Valors ajustats per edat i predominança de polaritat (referència sense polaritat).

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Edat d'inici del trastorn bipolar		0,997 (IC9%: 0,98; 1,01)	0,658
Predominança de polaritat	Depressiva	Ref.	0,001
	Sense polaritat	1,44 (IC9%: 0,98; 2,11)	0,066
	Maníaca	1,97 (IC9%: 1,37; 2,84)	<0,001

Taula 8. Valors ajustats per edat i predominança de polaritat (referència polaritat depressiva).

### 8.3.3. Predominança de polaritat i polaritat del primer episodi

L'estudi estadístic indica la presència d'un efecte d'interacció entre la predominança de polaritat i la polaritat del primer episodi en la resposta al tractament.

Ja s'ha comentat la relació entre la polaritat del primer episodi i la resposta al tractament amb liti, de forma que, els que debuten amb un primer episodi maníforme presenten una millor resposta al tractament amb liti respecte als que debuten amb un episodi depressiu (OR: 1,51; IC 95%: 1,12 - 2,03; p=0,007).

La relació entre la millor resposta i la predominança de polaritat maníaca es perd a l'ajustar l'estudi per la polaritat del primer episodi, tant en magnitud de l'efecte com en significació estadística (OR: 1,27; IC 95%: 0,9 - 1,8; p=0,178) respecte als que no presenten predominança de polaritat i també respecte als subjectes amb una predominança de polaritat depressiva (OR: 0,71; IC 95%: 0,47 - 1,07; p=0,098), on la variació en la magnitud de l'efecte és menor. Veure Taula 9.

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>	<b>p-valor interacció</b>
Polaritat del primer episodi	Depressiu	Ref.	0,39	0,097
	Mixt	1,14 (IC9%: 0,51; 2,52)	0,749	
	Maníac	1,26 (IC9%: 0,91; 1,74)	0,17	
Predominança de polaritat	Sense polaritat	Ref.	0,022	
	Depressiva	0,71 (IC9%: 0,47; 1,07)	0,098	
	Maníaca	1,27 (IC9%: 0,9; 1,8)	0,178	

Taula 9. Valors ajustats per polaritat del primer episodi i predominança de polaritat.

Tot plegat podria indicar una influència del tipus de debut amb la predominança de polaritat en el perfil de pacient responent i que afectaria més els subjectes amb una predominança de polaritat maníaca.

L'estudi de les variables mostra una discordança significativa entre elles (McNemar, p<0,001). Aquesta discordança és major en els pacients que debuten amb un episodi depressiu, on 144 (37,5%) dels 384 pacients mantenen la mateixa polaritat del debut que



la predominança de polaritat al llarg del trastorn. Per altra banda, els subjectes que debuten amb un episodi maníac mantenen en major proporció la polaritat del primer episodi i la polaritat predominant al llarg del trastorn 252 (62,4%) dels 404 pacients que debuten amb aquest pol (vegeu Taula 10).

Variable		Polaritat del primer episodi			Total
		Mixta	Depressiva	Maníaca	
<b>Predominança de polaritat</b>	Sense predominança	10	153	108	271
	Depressiva ( $\geq 2/3$ )	10	144	44	198
	Maníaca ( $\geq 2/3$ )	10	87	252	349
<b>Total</b>		30	384	404	818

Taula 10. Tabulació creuada entre polaritat del primer episodi i predominança de polaritat.

En un segon model on es valora l'efecte de la interacció entre la polaritat de l'episodi de debut i la classificació dins de la predominança de polaritat amb relació a la possible resposta al tractament amb liti, hi ha una significació estadística de  $p=0,097$ ; fent possible que la interacció sigui l'explicació a aquest resultat suggerit per la relació. Aquesta dada deriva a avaluar la resposta en funció de classificació del pacient pel seu episodi de debut (vegeu Taula 11).

### Debut Mixt

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Predominança de polaritat	Sense predominança		0,111
	Depressiva	0,17 (IC9%: 0,02; 1,23)	0,079
	Maníaca	0,17 (IC9%: 0,02; 1,23)	0,079

### Debut Depressiu

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Predominança de polaritat	Sense predominança		0,401
	Depressiva	0,71 (IC9%: 0,43; 1,18)	0,187
	Maníaca	0,93 (IC9%: 0,53; 1,63)	0,793

### Debut Maníac

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Predominança de polaritat	Sense predominança		0,01
	Depressiva	0,73 (IC9%: 0,33; 1,61)	0,428
	Maníaca	1,74 (IC9%: 1,08; 2,8)	0,022

Taula 11. Relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en funció de la polaritat del primer episodi.

Els resultats de l'estudi de la resposta i la predominança de polaritat en funció de la polaritat del primer episodi mostren la confirmació numèrica de què la probabilitat de bona resposta es dona més en els pacients que debuten amb un episodi maníac i presenten una predominança de polaritat maníaca que no pas als que presenten una predominança de polaritat depressiva amb relació als que no presenten predominança de polaritat (OR: 1,74; IC 95%: 1.08 - 2,80; p=0,022). L'associació perd significació estadística en la resta de classificacions de polaritat inicial, tant mixta com depressiva.

### 8.3.4. Predominança de polaritat i subtipus de trastorn bipolar

Com es descriurà a continuació, tot sembla indicar la presència d'un efecte d'interacció entre la resposta al tractament associada a la predominança de polaritat i el tipus de diagnòstic de trastorn bipolar. Els resultats s'han de prendre amb precaució, donat que hi ha més de 200 casos sense determinació del tipus de trastorn bipolar, amb la qual cosa aquesta anàlisi es realitza sobre un subgrup de 776 pacients (el 73,3%).

A l'anàlisi dels factors de resposta de manera univariada ja es va observar que el tipus diagnòstic de trastorn bipolar, en concret els subjectes diagnosticats de trastorn bipolar tipus II, tenien més possibilitats de respondre al tractament amb liti (OR: 1,78; 1,20 - 2,63;  $p=0,004$ ).

Aquesta magnitud de l'efecte es manté significativa ( $p=0.002$ ) i, fins i tot, incrementada (OR: 1.99; IC 95%: 1.30 - 3.07) si ajustem l'estudi pel diagnòstic de trastorn bipolar. Es veu una pèrdua de rellevància i significació estadística amb l'associació de la resposta al tractament en funció de la predominança de polaritat dels subjectes, on sembla que els pacients amb una predominança de polaritat maníaca tindrien més possibilitats de presentar una bona resposta (vegeu taules 12 i 13).

A l'ajustar l'estudi de la resposta al tractament dels subjectes diagnosticats de trastorn bipolar tipus II a la predominança de polaritat, aquesta relació es perd. Per poder valorar si l'associació del perfil responent podria estar condicionada pel tipus diagnòstic de trastorn bipolar s'ha fet l'estudi del factor d'interacció, sent negatiu ( $p=0.455$ ). El diagnòstic de trastorn bipolar tipus II podria tenir més força en l'associació a resposta al tractament amb liti (vegeu taules 12 i 13).

<b>Factor</b>		<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Subtipus diagnòstic	Tipus 2	1,99 (IC9%: 1,3; 3,07)	0,002
Predominança de polaritat	Sense polaritat	Ref.	0,338
	Depressiva	0,75 (IC9%: 0,5; 1,13)	0,174
	Maníaca	1,01 (IC9%: 0,67; 1,51)	0,982

Taula 12. Relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en funció del tipus de diagnòstic de trastorn bipolar (referència sense polaritat).

<b>Factor</b>		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Subtipus diagnòstic	Tipus 2	1,99 (IC9%: 1,3; 3,07)	0,002
Predominança de polaritat	Depressiva	Ref.	0,338
	Sense polaritat	1,33 (IC9%: 0,88; 2,01)	0,174
	Maníaca	1,34 (IC9%: 0,84; 2,12)	0,215

Taula 13. Relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en funció del tipus de diagnòstic de trastorn bipolar (referència polaritat depressiva).

### 8.3.5. Predominança de polaritat i antecedents familiars de trastorn bipolar

La presència d'antecedents familiars de trastorn bipolar i la resposta al tractament amb liti no mostrava significació estadística en la seva anàlisi com a factor independent (OR: 0,99; IC 95%: 0,73 - 1,35;  $p=0,950$ ). Característica que es manté en formar part de l'estimació de l'associació amb la predominança de polaritat (OR: 0,97; IC 95%: 0,71-1,33;  $p=0,868$ ). Aquesta associació sí que es veu afectada, quan es pren com a punt de referència els subjectes sense predominança de polaritat, amb una OR per als subjectes amb una predominança de polaritat maníaca d'1,36 (IC 95%: 0,98 - 1,89;  $p=0,071$ ). No és així a l'utilitzar com a referència els pacients amb una predominança de polaritat depressiva, on els pacients amb una predominança de polaritat maníaca conserven la significació estadística (OR: 2,05; IC 95%: 1,36 - 3,09;  $p=0,001$ ) amb una magnitud de l'efecte comparable a l'estimació com a factor independent (vegeu taules 14 i 15). Aquesta possible influència que podríem observar no es confirma com a factor d'interacció ( $p=0.399$ ).

		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Història familiar de TB	Si	0,97 (IC9%: 0,71; 1,33)	0,868
Predominança de polaritat	Sense polaritat	Ref.	0,002
	Depressiva	0,66 (IC9%: 0,43; 1,02)	0,06
	Maníaca	1,36 (IC9%: 0,98; 1,89)	0,071

Taula 14. Relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en funció dels antecedents de familiars amb de trastorn bipolar (referència sense polaritat).

		<b>OR (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Història familiar de TB	Si	0,97 (IC9%: 0,71; 1,33)	0,868
Predominança de polaritat	Depressiva	Ref.	0,002
	Sense polaritat	1,51 (IC9%: 0,98; 2,32)	0,06
	Maníaca	2,05 (IC9%: 1,36; 3,09)	0,001

Taula 15. Relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en funció dels antecedents de familiars amb de trastorn bipolar (referència Predominança de polaritat depressiva).

### 8.3.6. Predominança de polaritat i antecedents familiars de tractament amb liti

Els antecedents familiars de tractament amb liti, valorats en 625 casos (59,1%) no van mostrar un efecte estadístic amb la resposta al tractament en els subjectes de la mostra (OR: 1,44; IC 95%: 0,97 - 2,13; p=0,072). Efecte que s'observa comparable en fer-lo servir com a factor d'ajust (OR 1,44; IC 95%: 0,97 - 2,14; p=0,07).

El que sí que s'aprecia és la pèrdua de la significació estadística de la predominança de polaritat com a factor associat a una bona resposta al tractament, on a més, en el model d'interacció, aquesta és significativa (p=0.045). Aquesta significació en el model d'interacció porta a valorar la capacitat d'associació estratificada per la presència o no d'antecedents familiars de tractament amb Liti. S'analitza que l'absència de relació amb la resposta al tractament amb liti es manté en els subjectes sense antecedents familiars

de tractament amb liti, independentment de la referència que es consideri (sense predominança de polaritat i/o polaritat depressiva, veure taula 16).

		OR (IC95%)	p-valor			OR (IC95%)	p-valor
Antecedents familiars de tractament amb liti		1,44 (IC9%: 0,97; 2,14)	0,07			1,44 (IC9%: 0,97; 2,14)	0,07
Predominança de polaritat	Sense predominança	Ref. 0,74 (IC9%: 0,47; 1,18)	0,437	Depressiva	Ref. 1,35 (IC9%: 0,85; 2,13)	0,437	
	Depressiva	0,92 (IC9%: 0,59; 1,45)	0,204	Sense predominança	0,85; 2,13)	0,204	
	Maníaca	0,59; 1,45)	0,721	Maníaca	1,24 (IC9%: 0,76; 2,01)	0,721	

Taula 16. Relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en funció dels antecedents familiars de tractament amb liti (referència sense predominança de polaritat en la primera columna, referència amb predominança de polaritat depressiva en la segona).

En el cas dels subjectes amb antecedents familiars de tractament amb liti, amb relació als subjectes sense predominança de polaritat es considera un patró de no resposta pel que fa als pacients amb una predominança de polaritat depressiva (OR: 0,42; IC 95%: 0,19 - 0,92; p=0,03) i amb els que presenten una predominança de polaritat maníaca (OR: 0,44; IC 95%: 0,2 - 0,96; p=0,039). Quan s'utilitza com a referència els pacients amb predominança de polaritat depressiva, els subjectes amb una predominança de polaritat maníaca no presenten un millor perfil de resposta (OR: 1,04; IC 95%: 0,44 - 2,47; p=0,926), però si el presenten els subjectes sense predominança de polaritat (OR: 2,38; IC 95%: 1,09 - 5,2; p=0,030). Veure taula 17.

**Antecedents familiars de tractament amb liti: No (n=433)**

		OR (IC95%)	p-valor			OR (IC95%)	p-valor
Predominança de polaritat	Sense predominança	Ref. 1,02 (IC9%: 0,57; 1,8)	0,475	Depressiva Sense predominança	Ref.	0,98 (IC9%: 0,56; 1,75)	0,475
	Depressiva	1,37 (IC9%: 0,78; 2,41)	0,956		Maníaca	1,35 (IC9%: 0,75; 2,42)	0,956
	Maníaca	0,271	0,313				

**Antecedents familiars de tractament amb liti: Si (n=192)**

		OR (IC95%)	p-valor			OR (IC95%)	p-valor
Predominança de polaritat	Sense predominança	Ref. 0,42 (IC9%: 0,19; 0,92)	0,039	Depressiva Sense predominança	Ref.	2,38 (IC9%: 1,09; 5,2)	0,039
	Depressiva	0,44 (IC9%: 0,2; 0,96)	0,03		Maníaca	1,04 (IC9%: 0,44; 2,47)	0,03
	Maníaca	0,039	0,926				

Taula 17. Relació estratificada entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en funció dels antecedents familiars de tractament amb liti (referència sense predominança de polaritat en la primera columna, referència amb predominança de polaritat depressiva en la segona).

### 8.3.7. Predominança de polaritat i antecedents de temptatives autolítiques.

En l'anàlisi de factors independents, el fet de presentar antecedents de temptatives autolítiques en l'evolució del trastorn va evidenciar una relació significativa de mala resposta al tractament amb liti (OR: 0,41; IC 95%: 0,29 - 0,57;  $p < 0,001$ ). Quan s'ajusta l'estudi per la predominança de polaritat, l'antecedent de temptatives autolítiques es manté com a factor associat a mala resposta independentment de la predominança de polaritat.

Quan s'estudia als pacients amb antecedents de temptatives autolítiques, els subjectes amb una predominança de polaritat depressiva presenten pitjor resposta al tractament

amb liti que els que no presenten predominança de polaritat (OR: 0,63; IC 95%: 0,41 - 0,96; p=0,033). Si la comparació es realitza agafant com a referència als subjectes amb predominança de polaritat depressiva, tant els que no presenten predominança de (OR: 1,59; IC 95%: 1,04 - 2,43; p=0,033) com els que presenten predominança de polaritat maníaca (OR: 1,8; IC 95%: 1,2 - 2,71; p=0,004) presenten una millor resposta al tractament amb liti (vegeu taula 18). S'ha valorat l'efecte de la interacció i el resultat ha sigut negatiu p=0,235.

		OR (IC95%)	p-valor			OR (IC95%)	p-valor
Antecedents de temptatives autolítiques							
	Si	0,44 (IC9%: 0,31; 0,63)	<0,001	Si		0,44 (IC9%: 0,31; 0,63)	<0,001
Predominança de polaritat	Sense predominança	Ref.	0,016	Depressiva Sense predominança		Ref.	0,016
	Depressiva	0,63 (IC9%: 0,41; 0,96)	0,033	Maníaca		1,59 (IC9%: 1,04; 2,43)	0,033
	Maníaca	1,14 (IC9%: 0,8; 1,61)	0,47	Maníaca		1,8 (IC9%: 1,2; 2,71)	0,004

Taula 18. Relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en funció dels antecedents de temptatives autolítiques (referència sense predominança de polaritat en la primera columna, referència amb predominança de polaritat depressiva en la segona).





## 9. Discussió

### 9.1. Relació entre predominança de polaritat i resposta al tractament amb liti

Aquest és el primer estudi que relaciona la predominança de polaritat amb la resposta al tractament amb liti utilitzant unes definicions objectives i validades per descriure les dues variables. També és l'estudi amb la mostra més gran fins a la data que avalua aquesta relació que s'ha estudiat mitjançant les dues definicions de predominança de polaritat (Baldessarini et al., 2012; Colom et al., 2006) i amb la definició de bona resposta dicotòmica de l'escala Alda (Nunes, et al., 2020).

Quan s'ha analitzat amb la definició de Barcelona (Colom et al., 2006), es posa de manifest una relació estadísticament significativa entre la predominança de polaritat maníaca i la bona resposta al tractament amb liti, respecte als pacients amb una predominança de polaritat depressiva i als que no presenten predominança de polaritat. Tanmateix, a l'estudiar la relació amb la definició de Harvard (Baldessarini et al., 2012) també hi ha una relació estadísticament significativa entre la predominança de polaritat maníaca i la bona resposta al tractament amb liti, respecte als pacients amb una predominança de polaritat depressiva.

Per tant, es pot asseverar que la predominança de polaritat maníaca és un factor clínic associat a la bona resposta al tractament amb liti en els pacients bipolars independentment de la definició de predominança de polaritat que s'utilitzi.

Fins a la data, aquesta associació s'havia documentat únicament en 3 estudis valorats en el metanaàlisi de Hui (Hui et al., 2019) amb un total de 280 pacients entre els tres estudis (Kulhara et al., 1999; Okuma, 1993; Yazici et al., 1999) en comparació amb els 1058 de la nostra mostra. En l'estudi del metaanàlisi no hi va haver evidència d'associació entre la resposta al liti i la predominança de polaritat maníaca en comparació amb la polaritat depressiva (OR: 1,07; IC 95%: 0,07-15,74; p = 0,959). Els resultats individuals dels estudis van ser contradictoris, un va trobar una forta associació

entre la predominança de polaritat maníaca i la no resposta al liti (Yazici et al., 1999), un altre va trobar una associació entre predominança de polaritat maníaca i la bona resposta al liti (Okuma, 1993) i en el darrer estudi (Kulhara et al., 1999) arribaven a la conclusió de què els pacients amb un nombre major d'episodis depressius abans d'iniciar el tractament amb liti tenien una pitjor resposta al tractament. En els tres estudis no utilitzen les definicions validades que utilitzem en el nostre estudi ni pel que fa a la predominança de polaritat ni en referència a la resposta al tractament.

Recentment, en el treball de Scott (Scott et al., 2020) es fa servir un nou camp d'estudi que és l'anàlisi de xarxes i que ofereix una nova perspectiva per estudiar les interrelacions complexes entre símptomes en salut mental (Borsboom & Cramer, 2013). Aquest grup ha treballat sobre una mostra de 900 pacients amb trastorn bipolar tipus I. Es va definir la bona resposta al liti mitjançant el resultat de l'escala major o igual a 8 i va estudiar diferents variables clíniques racionades amb la resposta al tractament amb liti. Aquest estudi encara és més restrictiu amb la definició de resposta al tractament que el nostre. Tanmateix, fa una subclassificació en funció de variables de la subescala Alda per intentar separar els pacients amb una bona resposta i un baix risc de confusió i els de bona resposta i un alt risc de confusió mitjançant tècniques de *machine learning*. En els pacients amb un elevat canvi en l'activitat de la malaltia mesurat amb el subapartat A de l'escala Alda hi ha una associació de la predominança de polaritat i una bona resposta al tractament amb liti (mesurat de manera més estricta que en el nostre estudi amb un resultat de l'escala Alda  $\geq 8$ ). Aquesta associació no és tan forta en tenir en compte els subgrups amb els confussors de l'escala, tot i mantenir l'associació. S'ha de tenir en compte que dels 900 pacients de l'estudi, únicament 28 (3%) complien criteris de predominança de polaritat maníaca i bona resposta al liti. Per tant, el nostre estudi confirma, amplia i complementa les troballes d'aquesta publicació.

Altres dades disponibles en la literatura que orientaven cap a la certesa de la hipòtesi eren les relacionades amb el *Polarity Index* (PI). El PI es defineix com la relació entre el nombre necessari de pacients a tractar (NNT) per a la prevenció d'un episodi depressiu i el NNT per a la prevenció d'un episodi maníac. Un PI de més d'1 denota una propietat antimaníaca superior, mentre que un PI de menys d'1 denota una propietat

antidepressiva superior. En l'estudi de Popovic (Popovic et al., 2012) se li assigna al liti un PI d'1,39, que implica un major poder de prevenció dels episodis maníacs. En general, s'ha descrit que els pacients amb una predominança de polaritat maníaca reben tractaments amb PI més elevats (major efecte antimaníac), mentre que els de predominança de polaritat depressiva es tracten més sovint amb fàrmacs de PI més baix (major efecte antidepressiu) (Nivoli et al., 2013; Popovic et al., 2014).

Amb els resultats de l'estudi aquestes observacions tenen sentit a l'afirmar que els pacients amb una predominança de polaritat maníaca responen millor als tractaments que els clínics ja prescrivien i, per tant, els professionals estàvem actuant amb una intuïció que s'acaba confirmant amb les dades que aportem.

Els principals problemes metodològics dels estudis sobre la predominança de polaritat i el trastorn bipolar solen ser la manca de consens en la definició, la grandària de les mostres i l'escassetat d'estudis prospectius. Aquest estudi aborda dues de les limitacions més freqüents definint clarament els criteris de predominança de polaritat i fins i tot realitzant un estudi amb doble abordatge pel que fa a les definicions. Tantmateix, la grandària de la mostra és important, però sí que segueix sense poder aportar informació de manera prospectiva.

Amb les troballes de l'estudi, els clínics podran recolzar-se en l'evidència científica que aportem quan prescrivin tractament amb liti en pacients amb una predominança de polaritat maníaca, ja que aquests pacients tindran més probabilitats de tenir una bona resposta al fàrmac que si tenen una predominança de polaritat depressiva i no en tenen.

## 9.2. Relació entre el sexe i la resposta al tractament amb liti

En la literatura no s'ha descrit que el sexe pugui estar relacionat amb la resposta al tractament amb liti. En la metaanàlisi de Hui (Hui et al., 2019) on es va analitzar un total de 1729 subjectes, no es va trobar associació amb la resposta al tractament amb liti (sent home OR: 0,89; IC 95%: 0,68 a 1,15;  $p = 0,356$ ). Sí que hi ha descrita una major associació entre el gènere femení i la predominança de polaritat depressiva (Popovic et

al., 2014), fet que podria indicar que el sexe podria estar associat amb la resposta al tractament i per aquest motiu s'ha plantejat com a hipòtesis en l'estudi.

Després d'analitzar les dades, tampoc s'ha trobat aquesta associació, ja que no hi ha hagut diferències significatives en l'àmbit de diferència de resposta entre homes respecte a dones (OR: 1,20; IC 95%; 0,92 - 1,56; p=0,183).

En l'anàlisi ajustada pel sexe la relació entre la predominança de polaritat i la resposta al liti, no s'observen variacions en les *Odds Ratio*. Aquests resultats semblen indicar que la predominança de polaritat, com a factor pronòstic de resposta al tractament amb Liti, podria ser independent del sexe del pacient. Per tant, es pot concloure que la millor resposta al tractament amb liti en pacients amb una predominança de polaritat maníaca és independent del sexe.

### 9.3. Relació entre l'edat d'inici del trastorn bipolar i la resposta al tractament amb liti

En l'estudi no hi ha hagut diferències significatives a escala d'edat d'inici del trastorn i la resposta al tractament amb liti. Aquest resultat difereix dels resultats de la metaanàlisi del Hui (Hui et al., 2019) on l'edat d'inici del trastorn bipolar es va associar amb la resposta al liti amb un total de pacients major als analitzats en el nostre estudi (n=2063). L'equip de Hui va trobar una associació entre una edat d'inici més tardana i una millor probabilitat de resposta al tractament amb liti (diferència de mitjanes estandarditzada = 0,17; IC 95%: 0,02 a 0,33; p = 0,029), però amb una elevada heterogeneïtat ( $I^2 = 58,3,6\%$ ; P = 0,003) i amb resultats contradictoris en la literatura. Dels 14 estudis de la metaanàlisi quatre van trobar que l'augment de l'edat s'associava amb una major probabilitat de resposta al liti (Coryell et al., 2000; Masui et al., 2008; Tondo et al., 2001; Yazici et al., 1999) i un va trobar que l'augment de l'edat estava associat amb una possibilitat reduïda de resposta (Garnham et al., 2007).

En la mostra de l'estudi, les mitjanes del percentil 75 dels valors de l'edat de debut són al voltant dels trenta anys, això significa que hi ha poca població amb un debut tardà i és possible que sigui el motiu pel qual no trobem associació entre la resposta al tractament i l'edat d'inici del trastorn. L'Estudi de Schurhof (Schürhoff et al., 2000) va estratificar la mostra en diversos grups d'edat i va descriure que el debut tardà a partir dels quaranta anys estava associat amb una bona resposta al liti.

Per tant, no es demostra en la mostra de l'estudi que el debut tardà de trastorn bipolar sigui un factor associat a la bona resposta al tractament amb liti, segurament per falta de representativitat d'aquest subgrup d'edat de població en els subjectes de l'estudi.

A l'estudiar en la nostra mostra una possible associació entre variables, ajustant la resposta de la predominança de polaritat per l'edat d'inici del trastorn, no s'objectiva variacions en les *Odds Ratio* i es pot concloure que la predominança de polaritat maníaca respon millor al tractament amb liti independentment de l'edat d'inici de la malaltia, essent variables independents.

#### 9.4. Relació entre la polaritat del primer episodi i la resposta al tractament amb liti

Els resultats de l'estudi descriuen que existeix una diferència significativa entre la polaritat del primer episodi i la resposta al tractament. Els pacients amb un primer episodi maníac presenten una millor resposta al tractament amb liti respecte als que debuten amb un episodi depressiu (OR: 1,51; IC 95%: 1,12 - 2,03; p=0,007).

En la literatura hi ha resultats contradictoris i en la metaanàlisi de Hui (Hui et al., 2019) no hi va haver evidència d'una associació entre la resposta al liti i l'episodi de debut maníac (OR: 1,12; IC 95%: 0,56-2,21; p = 0,753) en una mostra de 1265 subjectes tot i que l'heterogeneïtat dels estudis va ser alta ( $I^2 = 73,7\%$ ). Per separat, un estudi va suggerir que l'episodi inicial maníac era un bon predictor de resposta (Coryell et al., 2000), i un

altre que ho era l'episodi índex depressiu (Yazici et al., 1999). Als altres quatre estudis els resultats van ser no concloents.

En la mostra de l'estudi sembla que l'estabilitat de la polaritat al llarg de la malaltia difereix de la descrita a la literatura on refereixen que la polaritat depressiva del primer episodi suggereix una predicció de la major part de la polaritat depressiva dels episodis posteriors i, per tant, es relacionaria millor amb la predominança de polaritat depressiva (Carvalho et al., 2014; Colom et al., 2006; Perugi et al., 2018; Tundo et al., 2015; Yoldi-Negrete et al., 2021). En la mostra de l'estudi, dels subjectes que debuten amb un episodi depressiu únicament el 37,5% mantenen aquesta polaritat a l'estudiar la predominança de polaritat i la majoria 39,84% evolucionen cap al grup que no té predominança de polaritat. En els que debuten amb una primera fase maníaca, sí que la majoria (62,37%) mantenen la polaritat en classificar-los en predominança de polaritat maníaca tal com està descrit (Baldessarini et al., 2012; Forty et al., 2009; García-Jiménez et al., 2019). Per tant, la capacitat de predir la polaritat al llarg del curs del primer episodi és més forta en els que debuten amb un episodi del pol maníac.

Quan s'ajusta la resposta al tractament de la predominança de polaritat en funció del primer episodi detectem una interacció entre les variables que explicaria aquesta peculiaritat en la mostra. Els resultats mostren la confirmació numèrica de què la probabilitat de bona resposta es dona més en els pacients que debuten amb un episodi maníac i presenten una predominança de polaritat maníaca. Aquest resultat dirigiria de nou cap a la capacitat més gran del liti de prevenir episodis de tipus maníac (Popovic et al., 2012) i, per tant, que la resposta al liti està més relacionada amb la predominança de polaritat maníaca.

## 9.5. Relació entre el tipus de diagnòstic de trastorn bipolar i la resposta al tractament amb liti

La relació entre el tipus de trastorn bipolar i la resposta al tractament amb liti ja ha estat estudiada en la literatura i en la metaanàlisi de Hui (Hui et al., 2019), però els resultats

no van mostrar una clara associació amb la resposta al liti a la metaanàlisi essent els estudis per separat contradictoris entre ells. La metaanàlisi va estudiar en un total de 1556 pacients amb alta heterogeneïtat entre estudis ( $I^2 = 70,7\%$ ). Els resultats van indicar evidència insuficient per determinar al trastorn bipolar tipus I com a predictor clínic de resposta al liti en comparació al trastorn bipolar tipus II (OR: 1,01; IC 95%: 0,58 a 1,76;  $p = 0,971$ ). Estudi per estudi: dos estudis van suggerir que el trastorn bipolar tipus I es pot associar a una millor resposta al liti (Coryell et al., 2000; Masui et al., 2008), i altres tres van suggerir que és el trastorn bipolar tipus II el que pot presentar una resposta preferencial al tractament amb liti (Garnham et al., 2007; Hartong et al., 2003; Tondo et al., 1998).

Més recentment, l'estudi de Woo (Woo et al., 2020) va incloure registres mèdics de 645 pacients dels quals 172 havien rebut liti com a mínim sis mesos. La resposta al tractament va ser avaluada amb l'escala d'Alda, considerant una resposta insuficient una puntuació  $<6$  i bona resposta una puntuació  $\geq 7$ . A l'anàlisi multivariada el diagnòstic de trastorn bipolar tipus II es va relacionar significativament amb una resposta insuficient al tractament amb liti (OR: 8.868; IC 95% 1.123 - 70.046;  $p = 0.038$ ).

En el nostre estudi sí que s'evidencia una diferència significativa entre grups diagnòstics dins del trastorn bipolar pel que fa a la resposta al tractament i els pacients diagnosticats d'un trastorn bipolar tipus II tenen una millor resposta al tractament amb liti respecte als diagnosticats d'un trastorn bipolar tipus I (OR 78%; IC 95%: 1,20 a 2,63;  $p=0,004$ ). S'han analitzat un total de 632 subjectes, dels quals 490 amb diagnòstic de trastorn bipolar tipus I (81,13%), 144 amb diagnòstic de trastorn bipolar tipus II (18,49%) i 3 amb diagnòstic de trastorn bipolar tipus NOS (0,39%).

Revisant la literatura que coincideix amb els resultats de l'estudi (Garnham et al., 2007; Grof et al., 1993; Tondo et al., 1998), ja es comenta que a primera vista, aquesta informació pot semblar contraintuïtiva. Els pacients bipolars II es descriuen sovint amb variables clíniques de mal pronòstic com ansietat comòrbida, trastorns per abús de substàncies i sovint tenen un curs clínic caracteritzat per ciclacions ràpides, inestabilitat de l'estat d'ànim i patró d'interval depressió-hipomania (Koukopoulos et al., 2006).



També s'han descrit amb depressions més prominents, nivells més alts de morbiditat a llarg termini, major risc de suïcidi i en els que terapèuticament s'utilitza menys el tractament amb el liti o amb els antipsicòtics, i sí que es prescriuen més els tractaments amb antidepressius i benzodiazepines (Tondo et al., 2022). Tots ells factors de mal pronòstic i alguns d'ells relacionats amb la mala resposta al liti i per això es podria pensar en una mala resposta a la profilaxi de liti en aquest subtipus de pacients.

Granham (Garnham et al., 2007) ho raona valorant que en la seva mostra els pacients amb diagnòstic de tipus II que van rebre el tractament van ser més ben seleccionats. En la mostra dels tipus I, el 75% va rebre liti, en canvi, en els tipus II només el 43% i d'aquests 12/16 presentaven un curs episòdic recurrent en comparació als 3/21 que no van rebre liti. El que conclou és que sembla que van ser principalment pacients del subtipus II percebuts com a susceptibles de beneficiar-se del liti, els que realment van rebre el tractament. Shinozaki (Shinozaki et al., 2022) i Tondo més recentment (Tondo et al., 2022) confirma la menor prescripció de liti en el subtipus II i aquest darrer a més descriu la necessitat d'unes dosis més baixes sense diferències en les litèmies, justificant-ho per l'edat més jove dels subtipus I.

Per altra banda, l'estudi més recent de Brancati (Brancati et al., 2023) amb 808 subjectes diagnosticats de trastorn bipolar tipus I (N = 587) i de tipus II (N = 221) no va trobar diferències entre els dos subtipus de trastorn en la resposta global, però sí en el nombre d'episodis abans del tractament (item B1 de l'escala Alda) i per a l'ús de medicaments addicionals durant els períodes d'estabilitat (item B5 de l'escala Alda).

En la mostra de l'estudi, com en la majoria dels estudis sobre el trastorn bipolar, la proporció de pacients categoritzats de trastorn bipolar tipus II és menor que el nombre de pacients amb diagnòstic de trastorn bipolar tipus I. Tant el diagnòstic com la detecció dels pacients bipolars tipus II és més complexa, arribant a les unitats especialitzades els més greus i possiblement els que presenten uns estats hipomaníacs més propers a la mania, ja que els de bon curs o els de predomini depressiu o no es diagnostiquen o no arriben a les unitats especialitzades.

Com comenta Granham (Garnham et al., 2007), en aquest tipus de pacients s'intenten utilitzar altres tipus d'estabilitzadors o de fàrmacs abans d'assajar el tractament amb liti per tal d'evitar els possibles efectes secundaris que pot implicar. El liti s'associa amb efectes secundaris aguts i crònics, alguns dels quals són potencialment greus (Malhi et al., 2012). Tanmateix, cal distingir entre les dificultats reals i les dificultats que es perceben o que s'han exagerat (Malhi et al., 2023). I possiblement l'ús del liti es reserva en aquells on hi ha més possibilitats de respondre correctament i després d'haver assajat altres alternatives farmacològiques.

Per altra banda, segurament és més fàcil prevenir els episodis hipomaníacs que els maníacs i, per tant, la resposta podria ser encara millor en els pacients bipolars tipus II que responguin al tractament amb liti.

Una altra possibilitat a tenir en compte és la que implica el fet que els pacients han estat reclutats mitjançant els criteris diagnòstics del DSM IV i del DSM IV TR, on els pacients amb diagnòstics de Tr. bipolar tipus II, segons la definició diagnòstica, no presentaven episodis mixtos en l'evolució (Colom & Vieta, 2009; Tondo et al., 2022). Els episodis mixtos estan associats a una edat més jove de presentació, a un risc més elevat d'hospitalització, a una major comorbiditat mèdica i psiquiàtrica, a una major freqüència i gravetat dels episodis, a un major risc de suïcidi i a una pitjor resposta al tractament (Yatham et al., 2021). Per aquesta raó, els pacients seleccionats com a tipus II dins de la mostra amb aquests criteris diagnòstics inclourien pacients amb un biaix de selecció amb factors clínics de millor resposta que els que es podrien trobar en la població general.

A l'ajustar l'anàlisi de la resposta i la predominança de polaritat pel subtipus del trastorn bipolar sembla que hi ha una relació entre les variables i no són del tot independents, ja que hi ha una diferència entre les *Odds Ratio*.

## 9.6. Relació entre presentar antecedents familiars de trastorn bipolar i de familiars amb tractament amb liti i la resposta al tractament

No s'han trobat diferències significatives entre grups amb o sense antecedents de familiars amb trastorn bipolar i la resposta al tractament amb liti ni tampoc s'han trobat diferències significatives entre grups amb o sense antecedents de familiars amb tractament amb liti i la resposta al tractament amb liti.

Aquest apartat difereix del que hi ha a la literatura, on es descriu que els subjectes amb antecedents familiars de trastorn bipolar tenen 1,6 probabilitats més de respondre al tractament (OR: 1,61; IC 95%: 1,03 - 2,52; p=0,036) revisat en 1454 pacients en la metaanàlisi de Hui (Hui et al., 2019). A més, en el mateix metaanàlisi es considera que altres possibles variables clíniques que podrien associar-se a la resposta al tractament, però o bé eren variables estudiades en poques publicacions, o tenien una mostra petita o els intervals de confiança no eren suficients i entre elles es troba el fet de tenir història familiar de resposta al liti (N = 79). Només es va estudiar en dos treballs i van tenir estimacions puntuals que suggereixen que una bona resposta al liti en familiars es pot associar amb una bona resposta en el pacient índex, però els intervals de confiança es van superposar amb no efecte (OR: 10,28; IC 95%: 0,66 - 161,26; p=0,097).

El que es veu en la mostra és una tendència a la bona resposta en els subjectes amb antecedents familiars de tractament amb liti (OR: 1,44; IC 95%: 0,97 - 2,13; p=0,072) que d'acord amb les publicacions referides a la genètica de la resposta al liti podrien tenir més sentit. En els estudis de genètica resumeixen les troballes genètiques com a variants de petit efecte que explicarien només una petita part de la variabilitat en la resposta al liti (Goes et al., 2016; Mullins et al., 2021). Per tant, podria explicar que els subjectes amb familiars que hagin respost al liti presentessin més probabilitats de respondre també al mateix tractament. A més es descriu la resposta al tractament amb liti com a tret familiar en una revisió recent de Scott (K. Scott et al., 2023).

El que sorprèn dels resultats és que, quan ajustem l'estudi de la resposta al tractament associada a la predominança de polaritat per l'antecedent familiar de tractament amb liti, la tendència general en tot l'estudi de què la predominança de polaritat maníaca s'associa a una millor resposta en comparació a la resta de grups desapareix i l'associació que esdevé significativa és la del grup que no presenta predominança de polaritat.

El problema principal d'aquest apartat és l'àmplia definició de la categoria en la qual únicament es té en compte la història de familiar en tractament amb liti i no si el familiar ha presentat una bona o mala resposta al tractament. Molt possiblement si la categoria es definís com a antecedents familiars de bona resposta al tractament amb liti, aquesta seria més probable que s'associés a una bona resposta com a l'estudi de Grof (Grof P et al., 2002).

### 9.7. Relació entre presentar o no antecedents de temptativa autolítica i la resposta al tractament amb liti

Els pacients que no presenten antecedents de temptatives autolítiques presenten una millor resposta al tractament amb liti respecte als que en tenen (OR: 0,41; IC 95%; 0,29 - 0,57;  $p < 0,001$ ).

Aquesta relació ja s'havia reportat a la literatura en l'estudi de Lin (Lin et al., 2021), on van observar una relació "dosi-resposta" entre la gravetat de la conducta suïcida i l'augment del risc de fracàs del tractament amb liti. I remarcaven que aquesta troballa no s'ha de prendre com una raó per no prescriure liti als pacients suïcides, perquè s'ha demostrat que el liti és eficaç per reduir el risc de suïcidi (Baldessarini et al., 2006; Cipriani et al., 2013), fins i tot en persones que no experimenten una estabilització total de l'estat d'ànim amb liti (Ahrens & Müller-Oerlinghausen, 2001). També comentaven que les troballes en la seva mostra de 345 subjectes requerien una validació futura per confirmar si aquests marcadors clínics estan associats amb el fracàs del tractament i si

es poden utilitzar clínicament per distingir amb eficàcia la capacitat de predicció de resposta al tractament abans d'iniciar-lo.

En el nostre estudi la mostra és major (828 subjectes). Perquè no és un estudi prospectiu no es pot estudiar causalitat, per tant, es pot asseverar que els antecedents de temptatives autolítiques s'associen a una pitjor resposta al tractament amb liti en comparació als subjectes que no presenten aquest tipus d'antecedents ampliant i replicant resultats de l'estudi de Lin (Lin et al., 2021).

A l'estudiar la relació entre la predominança de polaritat i la resposta en funció dels antecedents de temptatives autolítiques s'observa que es manté la tendència de tot l'estudi amb una millor resposta pel que fa al grup de la predominança de polaritat maníaca respecte als altres grups.

## 10. Limitacions i fortaleces

### 10.1. Limitacions

Les limitacions de l'estudi són inherents al seu disseny i és fonamental tenir-les en compte l'hora d'interpretar els seus resultats.

En ser un estudi multicèntric, hi ha una varietat en la formació i pràctica clínica entre els diferents centres involucrats i a més hi ha una evolució temporal en la recollida de dades que implica un canvi de model classificatori en els subjectes (Canvis de model de DSM al llarg dels anys). També hi poden haver diferències en la qualitat i consistència amb què es registren i recopilen les dades i considerar possibles discrepàncies o variabilitats en els mètodes de cada centre.

La naturalesa observacional de l'estudi permet identificar associacions entre variables, però no es pot establir una causalitat directa. És a dir, encara que es pugui observar que certes variables clíniques estan associades a una resposta millor al liti, no es pot afirmar amb certesa que aquestes variables siguin la causa d'aquesta resposta.

En tot estudi hi poden haver variables confussores no observades o no registrades que puguin influir en els resultats. Tot i que s'han controlat diverses variables clíniques i s'han estudiat les possibles associacions entre elles dins de l'estudi, sempre hi ha factors addicionals (genètics, ambientals, etc.) que podrien estar actuant.

El recull retrospectiu de la Informació inclou biaixos típics d'aquest tipus de recopilació, com el biaix de memòria principalment al qual se li afegeixen les dificultats en l'*insight* pròpies del trastorn bipolar (Grover et al., 2023).

Tot i que la mostra és gran, cal anar amb compte en generalitzar els resultats a totes les poblacions amb trastorn bipolar, especialment a aquelles no representades o sobrepresentades en aquest estudi, com ja s'ha comentat amb el grup de pacients bipolars d'inici tardà.

Aquest estudi aporta valuoses troballes sobre els factors associats a la resposta al tractament amb liti en el trastorn bipolar, però és essencial interpretar els resultats amb cautela i considerar les limitacions esmentades. Les investigacions futures podrien abordar aquestes limitacions i proporcionar una comprensió encara més profunda d'aquest àmbit.

## 10.2. Fortaleses

Aquest és el primer estudi que relaciona la predominança de polaritat amb la resposta al tractament amb liti utilitzant unes definicions objectives i validades per descriure les dues variables. També és l'estudi amb la mostra més gran fins a la data que avalua aquesta relació que s'ha estudiat mitjançant les dues definicions de predominança de polaritat (Baldessarini et al., 2012; Colom et al., 2006) i amb la definició de bona resposta dicotòmica de l'escala Alda (Nunes, et al., 2020).

La profunditat de l'estudi i la rigurositat s'expliquen principalment per la important mida de la mostra, sent una de les principals fortaleses de l'estudi. Una mida mostral tan àmplia permet detectar relacions significatives entre les variables d'interès i facilitar la generalització de les troballes en l'àmbit poblacional d'una manera més acurada. Proporciona una major robustesa estadística, permetent una fiabilitat més gran en els resultats i una reducció del marge d'error en les conclusions extrems.

Les limitacions associades a la definició de resposta al tractament i de predominança de polaritat estan han estat tingudes en compte en el disseny de l'estudi i a diferència dels altres estudis de la literatura que fan recerques similars, en el nostre estan ben definides i valorades amb escales clíniques i definicions validades. Des del ConLiGen es va a dur terme un procés d'entrenament exhaustiu amb els avaluadors i els investigadors involucrats a l'estudi. Tots els avaluadors van rebre formació específica en l'aplicació de l'escala Alda. Aquest entrenament garanteix la uniformitat en la interpretació i l'aplicació dels instruments d'avaluació a tots els centres de reclutament (J. Scott, et al., 2020).

## 11. Futures línies d'investigació

La primera línia que es considera més lògica és la d'ampliar la mostra per poder donar encara més poder estadístic als resultats. L'estudi s'ha realitzat en una mostra molt gran en comparació amb els estudis previs que han estudiat característiques similars però, tot i això, sempre és necessari ampliar la mostra per poder aconseguir una generalització més fiable a la població general.

La segona línia i en la qual ja s'està treballant, és la combinació dels factors clínics estudiats i l'estudi genètic. El treball conjunt amb el ConLiGen facilitarà l'estudi de la combinació d'aquestes dues variables mitjançant el *Polygenic risk score* (PRS). Aquestes puntuacions de risc poligènic, calculades com la suma ponderada dels al·lels de risc del polimorfisme d'un sol nucleòtid (SNP) i identificades pels estudis d'associació a tot el genoma (GWAS), són predictors de la susceptibilitat genètica dels individus a les malalties. Tots els individus tenen variants de risc d'ADN per a totes les malalties comunes, però les diferències de susceptibilitat genètica entre les persones reflecteixen la càrrega acumulada d'aquestes. Les puntuacions de risc poligènic per a un individu es calculen com a recomptes ponderats de milers de variants de risc, on les variants de risc i els seus pesos específics s'han identificat en estudis d'associació a tot el genoma (Wray et al., 2021).

Dins de l'àrea de la genètica, com a estudi complementari de la primera proposta, seria molt interessant l'estudi genètic de marcadors diferencials entre els grups de la predominança de polaritat, ja que en la literatura no hi ha cap estudi d'aquestes característiques. Aquesta part permetria poder aprofundir més en l'estudi de la predominança de polaritat. Una tercera fase d'estudi a escala genètica podria ser la validació de la segregació dels SNPs trobats en els GWAS en famílies grans.

Una tercera línia, molt més costosa en recursos i en temps, però amb una continuïtat lògica, seria la realització d'un estudi prospectiu. En aquest cas s'hauria d'establir un disseny prou robust per estudiar els factors d'associació identificats en l'estudi com a factors predictors i així donar una nova dimensió als factors clínics de cara a la seva



utilització en la pràctica clínica. En una línia similar ja s'ha estat treballant durant aquests darrers anys amb el consorci R-Link (Scott et al., 2019) reclutant pacients per a la iniciativa que com s'ha explicat amb anterioritat realitzarà un estudi prospectiu de cohorts a 300 pacients amb diagnòstic de trastorn bipolar tipus I que iniciaran tractament amb liti. També en aquesta línia s'ha col·laborat amb el grup del professor Martin Alda en un estudi que mitjançant tècniques de *Machine Learning* estudia múltiples factors clínics de bona resposta al tractament amb liti i altres estabilitzadors de l'estat d'ànim (lamotrigina i àcid valproic) per intentar millorar un model predictiu de la resposta (Nunes, et al., 2020), actualment s'està ampliant la mostra de l'estudi per poder ser publicat.

## 12. Extrapolació a la clínica

Aquest estudi aporta dades rellevants a la literatura que no s'havien descrit abans. La troballa principal, el fet de relacionar la bona resposta al tractament amb liti amb la predominança de polaritat maníaca, implica que els clínics tenen suport en l'evidència científica per utilitzar aquesta variable clínica en la seva presa de decisions diària. Sempre tenint en compte que no es pot fer servir com a factor predictor perquè l'estudi no està dissenyat en aquest sentit.

Per altra banda, també dona més consistència a la predominança de polaritat com a possible especificador de cara a la revisió dels criteris diagnòstics dels pròxims materials classificatoris de trastorns mentals.

El perfil de pacient responent que es descriu també dona suport científic als clínics a l'hora d'identificar probables responents en les seves consultes i ajudar en la presa de decisions a l'hora d'escollir el millor tractament per a cada pacient.

Els resultats de l'estudi obren portes i aporten dades importants a altres grups per treballar en la identificació del perfil responent al tractament amb liti i a l'estudi d'un possible model predictiu de resposta.

## 13. Resolució d'hipòtesis

### 13.1. Hipòtesi principal

- En les persones amb diagnòstic de trastorn bipolar, existeix una associació significativa entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti.

La hipòtesi principal és certa i l'estudi permet afirmar que existeix una associació entre la predominança de polaritat maníaca i la bona resposta al tractament amb liti respecte als que no presenten predominança de polaritat i els que presenten una predominança de polaritat depressiva.

### 13.2. Hipòtesis secundàries

1. La resposta al tractament amb Liti serà diferent en funció del gènere.

En aquest cas no és certa, en l'estudi no s'han trobat diferències significatives entre homes i dones pel que fa a la resposta al tractament amb liti.

2. L'edat d'inici tardana del trastorn bipolar es correlacionarà amb una millor resposta al tractament amb liti.

En la nostra mostra no s'observa aquesta correlació, però possiblement no s'ha pogut replicar per falta de mida mostral representativa en el grup de debut de la malaltia en majors de quaranta anys.

3. Els subtipus diagnòstics estaran relacionats amb la resposta al tractament amb liti.

Es confirma la hipòtesi que els subtipus diagnòstics estan relacionats amb la resposta al tractament, concretament el subtipus de trastorn bipolar tipus II que presenten una millor resposta que els del subtipus I.

4. La polaritat del primer episodi estarà relacionada amb la resposta al tractament amb liti.

Es confirma que presentar un debut de característiques maniformes s'associa a una probabilitat de resposta al tractament amb liti més elevada que els que debuten amb un episodi depressiu.

5. La presència d'antecedents de temptatives autolítiques es correlacionarà amb una pitjor resposta al tractament amb liti.

Es confirma que els pacients amb antecedents de temptatives autolítiques presenten menys probabilitats de resposta al tractament amb liti que els que no en presenten.

6. Els pacients que presenten història familiar de trastorn bipolar s'espera que tinguin una millor resposta al tractament.

No es compleix aquesta hipòtesi en la mostra de l'estudi.

7. Els pacients que presenten familiars amb tractament amb liti s'espera que tinguin una millor resposta al tractament.

No es compleix aquesta hipòtesi en l'estudi de la mostra, però en el grup de subjectes amb antecedents familiars amb tractament amb liti sí que s'evidencia una millor resposta en els subjectes del grup que no presenten predominança de polaritat. Es trenca la tendència de la bona resposta en els pacients amb una predominança de polaritat maníaca constant en tot l'estudi.

8. La polaritat del primer episodi i la predominança de polaritat no seran variables del tot independents.

L'estudi de dependència entre variables confirma la hipòtesi i revela que els subjectes amb un debut maníac i una predominança de polaritat maníaca al llarg del trastorn són els que millor resposta presenten.



## 14. Assoliment d'objectius

### 14.1. Objectiu principal:

- Investigar la relació entre la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en pacients amb trastorn bipolar.

Assolit. S'ha realitzat un ampli estudi de la predominança de polaritat i la resposta al tractament amb liti en pacients amb trastorn bipolar i de la seva interacció amb les altres variables.

### 14.2. Objectius secundaris:

- Analitzar l'associació entre diverses variables sociodemogràfiques, d'antecedents familiars i clíniques (com per exemple el tipus de trastorn bipolar, l'edat d'inici del trastorn, el nombre total d'episodis, els antecedents de temptatives autolítiques, el gènere, la polaritat del primer episodi, presentar història familiar de trastorn bipolar o de tractament amb liti) amb la resposta al tractament amb liti.

Assolit. S'ha estudiat l'associació entre les diverses variables sociodemogràfiques, d'antecedents familiars i clíniques amb la resposta al tractament amb liti i s'ha discutit els possibles orígens i causes d'aquestes interaccions.

- Determinar si la polaritat del primer episodi s'associa a la predominança de polaritat i si és un factor independent de la resposta al tractament amb liti.

Assolit. S'ha estudiat l'associació entre les dues variables i l'evolució de la polaritat al llarg del trastorn detectant el fenotip amb més probabilitat de resposta en la interacció de les dues variables (debut maníac i predominança de polaritat maníaca).



## 15. Conclusions

1. La predominança de polaritat maníaca s'associa a una millor resposta al tractament amb liti independentment de la definició que s'utilitzi.
2. Els pacients que debuten amb un episodi de característiques maniformes presenten una millor resposta al tractament amb liti.
3. La polaritat del primer episodi i la predominança de polaritat no són variables independents pel que fa a la resposta al tractament amb liti, l'associació amb una millor resposta es dona amb la combinació de polaritat de debut maníaca i posterior predominança de polaritat maníaca.
4. Els antecedents de temptatives autolítiques s'associen a una pitjor resposta al tractament amb liti.
5. Els subtipus diagnòstics estan relacionats amb la resposta al tractament, concretament el subtipus de trastorn bipolar tipus II presenta una millor resposta que els del subtipus I.
6. No s'ha trobat relació entre el sexe i la resposta al tractament amb liti.
7. No s'ha trobat relació entre l'edat de debut del trastorn bipolar i la resposta al tractament amb liti.
8. No s'ha trobat relació entre presentar o no antecedents familiars de trastorn bipolar i la resposta al tractament amb liti.
9. No s'ha trobat relació entre presentar o no antecedents familiars de tractament amb liti i la resposta al tractament amb liti.





## 16. Projecte 360º

Mentre estava realitzant assistència al CSMA de Santa Coloma de Gramenet, em vaig adonar de diverses situacions que em van impactar.

La primera va ser que hi havia usuaris que havien participat en algun estudi d'investigació i que no sabien en què havien participat i en cap moment no se'ls havia donat un retorn dels resultats o de les conclusions a les quals s'havia arribat a l'estudi on havien participat. Per tant, l'esforç que els usuaris del CSMA estaven fent a l'ajudar-nos en els estudis d'investigació no tenien cap mena de retorn cap als protagonistes de manera directa. Entenem que els resultats dels estudis tenen la finalitat de poder millorar en els coneixements de les malalties mentals i en els tractaments d'aquestes i que els participants es beneficiarien de manera directa o indirecta dels avanços de la ciència gràcies a la seva participació, però és important que aquest esforç es vegi recompensat d'alguna manera més immediata o com a mínim que el pacient sigui plenament conscient que el seu esforç es tradueix en alguna cosa tangible.

Per altra banda, al llarg de tota la meua formació com a metge se m'havia parlat de la importància de treballar en les tres grans àrees de la medicina: l'assistència, la docència i la investigació. Les dues primeres les he anat desenvolupant diàriament sense problemes (sempre en condicions millorables). Quan parlem de la recerca és una història a part. En la pràctica mèdica, fa la sensació que la investigació és una àrea opcional dins de l'acte mèdic, tot i que és la base de totes les decisions mèdiques que s'han de prendre dins de la medicina basada en l'evidència. És difícil trobar lloc per fer recerca dins del dia a dia amb les càrregues assistencials que els professionals de la medicina tenim, però el fet d'estar a l'atenció primària on les agendes saturades són el pa de cada dia, encara ho fa més complicat.

Aquestes dues situacions em van fer veure que calia impulsar d'alguna manera la part de la recerca, tant de cara als usuaris del CSMA com als mateixos professionals i això em va donar l'empenta per dissenyar un pla de promoció de la recerca en salut mental al CSMA de Santa Coloma (vegeu annex 1). Aquest pla de promoció es va acceptar per

part dels caps d'àrea i del servei i es va dur a terme aconseguint un augment de la productivitat investigadora del CSMA amb la participació de diferents professionals en diversos projectes d'investigació dels del grup d'investigació en salut mental de l'Hospital del Mar i en projectes propis de recerca realitzats des del CSMA i presentats a congressos nacionals i internacionals.

Dins del pla de promoció es van dur a terme dues jornades de promoció de la recerca en salut mental a Santa Coloma que van ser un èxit d'assistència i de treball en xarxa amb la comunitat. Posteriorment, l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) va escollir el projecte de la jornada com a un dels representants de la institució als premis *ORION Open Science, Premios de investigación e innovación responsable (RRI) en salud* (vegeu annex 2).

El 2020, el Cap de Servei de l'Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD), el Dr. Víctor Pérez Sola em va demanar que ampliéssim l'abast de la jornada de promoció a tot l'INAD i a causa de la situació de pandèmia per la COVID-19 ho vaig haver d'ajornar al 2021. Finalment, el 08/10/2021 es va realitzar la primera jornada de recerca en salut mental de l'INAD i de nou va ser un èxit d'assistència i de treball amb la xarxa de salut mental (vegeu annex 3). La jornada va ser en format mixt (presencial i en línia) i es pot veure en el següent enllaç <https://www.youtube.com/watch?v=PhzHwxvGhd0&t=1025s> que s'ha visualitzat per més de 400 persones a més dels assistents i les que la van seguir en directe per streaming.

Per altra banda, en treballar amb el liti, es va decidir amb els directors de la tesi fer un material psicoeducatiu sobre la terapèutica del liti en forma de llibre titulat *Las 101 preguntas que usted se debería hacer sobre el litio* que s'ha facilitat a tots els participants en l'estudi i a tots els pacients atesos durant aquests anys mentre s'ha estat realitzant la tesi i oferint-los participar com a lectors beta (vegeu annex 4). La intenció és la publicació del llibre en format digital i gratuït per a qualsevol persona interessada.

Aquest petit apartat del projecte de la tesi, encara que no tingui un valor de recerca per si sol, és una part molt important del treball, ja que aconsegueix equilibrar una mica la

balança de l'esforç desinteressat dels usuaris amb la recompensa acadèmica que els professionals aconseguim gràcies a ells. En finalitzar la tesi, quedarà pendent una nova jornada de promoció a l'INAD on es convidarà a tots els participants de l'estudi per agrair-los la participació i informar-los dels descobriments que s'han fet gràcies a la seva participació.



## 17. Bibliografía

1. Adams F. (1856). *The extant works of Aretaeus, the Cappadocian*. Sydenham Society.
2. Adli, M., Hollinde, D. L., Stamm, T., Wiethoff, K., Tshauridu, M., Kirchheiner, J., Heinz, A., & Bauer, M. (2007a). Response to Lithium Augmentation in Depression is Associated with the Glycogen Synthase Kinase 3-Beta -50T/C Single Nucleotide Polymorphism. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1295–1302.
3. Ahrens, B., & Müller-Oerlinghausen, B. (2001). Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*, 34(4), 132–136.
4. Alamo C, López-Muñoz F, Echániz T, & Cuenca E. (1998). *Fármacos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos. Historia de la Neuropsicofarmacología. Una Nueva Aportación a la Terapéutica Farmacológica de los Trastornos del Sistema Nervioso Central*. (pp. 245–268). Ediciones Eurobook S.L.
5. Allison, J. H., & Stewart, M. A. (1971). Reduced brain inositol in lithium-treated rats. *Nature: New Biology*, 233(43), 267–268.
6. Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Urosevic, S., Walshaw, P. D., Nusslock, R., & Neeren, A. M. (2005). The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clinical Psychology Review*, 25(8), 1043–1075.
7. American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed., rev.).
8. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. (1994). American Psychiatric Association.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5®). (2008). American Psychiatric Pub.
11. Angst, J. (1986). The Course of Affective Disorders. In *Psychopathology* (Vol. 19).
12. Angst, J., Angst, F., Gerber-Werder, R., & Gamma, A. (2005). Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44

- years' follow-up. *Archives of Suicide Research : Official Journal of the International Academy for Suicide Research*, 9(3), 279–300.
13. Angst, J., Weis, P., Grof, P., Baastrup, P. C., & Schou, M. (1970). Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 116(535), 604–614.
  14. Baastrup, P. C., Poulsen, J. C., Schou, M., Thomsen, K., & Amdisen, A. (1970). Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet (London, England)*, 2(7668), 326–330.
  15. BALANCE investigators and collaborators, Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Rendell, J., Azorin, J.-M., Cipriani, A., Ostacher, M. J., Morriss, R., Alder, N., & Juszczak, E. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, 375(9712), 385–395.
  16. Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., Offidani, E., Vázquez, G. H., Marangoni, C., Serra, G., & Tondo, L. (2013). Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, 148(1), 129–135.
  17. Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F. K., & Hennen, J. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorders*, 8(5p2), 625–639.
  18. Baldessarini, R. J., Undurraga, J., Vázquez, G. H., Tondo, L., Salvatore, P., Ha, K., Khalsa, H. M. K., Lepri, B., Ha, T. H., Chang, J. S., Tohen, M., & Vieta, E. (2012). Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 293–302.
  19. Bauer, M., Adli, M., Ricken, R., Severus, E., & Pilhatsch, M. (2014). Role of Lithium Augmentation in the Management of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*, 28(4), 331–342.
  20. Benedetti, F., Serretti, A., Pontiggia, A., Bernasconi, A., Lorenzi, C., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2005). Long-term response to lithium salts in

- bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neuroscience Letters*, 376(1), 51–55.
21. Berk, M., Dodd, S., Kauer-Sant'Anna, M., Malhi, G. S., Bourin, M., Kapczinski, F., & Norman, T. (2007). Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 116(434), 41–49.
  22. Berridge, M. J. (2014). Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia. *Cell and Tissue Research*, 357(2), 477–492.
  23. Berridge, M. J., Downes, C. P., & Hanley, M. R. (1989). Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell*, 59(3), 411–419.
  24. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. *Lithium and the cell: Pharmacology and biochemistry*. London: Academic Press; 1991. August 13, 2023.
  25. Blier, P. (2001). Crosstalk between the norepinephrine and serotonin systems and its role in the antidepressant response. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 26 Suppl(Suppl), S3-10.
  26. Blüml, V., Regier, M. D., Hlavin, G., Rockett, I. R. H., König, F., Vyssoki, B., Bschor, T., & Kapusta, N. D. (2013). Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *Journal of Psychiatric Research*, 47(3), 407–411.
  27. Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 91–121.
  28. Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., Yatham, L. N., Asghar, S. A., Hompland, M., Montgomery, P., Earl, N., Smoot, T. M., & DeVeaugh-Geiss, J. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(4), 392–400.
  29. Brancati, G. E., Nunes, A., Scott, K., O'Donovan, C., Cervantes, P., Grof, P., & Alda, M. (2023). Differential characteristics of bipolar I and II disorders: a retrospective, cross-sectional evaluation of clinical features, illness course, and response to treatment. *International Journal of Bipolar Disorders*, 11(1), 25.



30. Brownstein, M. J. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(12), 5391–5393.
31. Cade, J. F. J. (1949). Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *The Medical Journal of Australia*, 2(10), 349–352.
32. Carlson, G. A., & Glovinsky, I. (2009). The Concept of Bipolar Disorder in Children: A History of the Bipolar Controversy. In *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* (Vol. 18, Issue 2, pp. 257–271).
33. Carvalho, A. F., McIntyre, R. S., Dimelis, D., Gonda, X., Berk, M., Nunes-Neto, P. R., Cha, D. S., Hyphantis, T. N., Angst, J., & Fountoulakis, K. N. (2014). Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: A systematic review. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 163, pp. 56–64). Elsevier B.V.
34. Carvalho, A. F., Quevedo, J., McIntyre, R. S., Soeiro-De-Souza, M. G., Fountoulakis, K. N., Berk, M., Hyphantis, T. N., Vieta, ; Eduard, & Carvalho, A. F. (2015). Treatment Implications of Predominant Polarity and the Polarity Index: A Comprehensive Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1–11.
35. Cearns, M., Amare, A. T., Schubert, K. O., Thalamuthu, A., Frank, J., Streit, F., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Arda, R., Arias, B., Aubry, J. M., Backlund, L., Bhattacharjee, A. K., Bellivier, F., Benabarre, A., Bengesser, S., Biernacka, J. M., Birner, A., ... Baune, B. T. (2022). Using polygenic scores and clinical data for bipolar disorder patient stratification and lithium response prediction: Machine learning approach. *British Journal of Psychiatry* (Vol. 221, Issue 2, p. 494). Cambridge University Press.
36. Cerit, C., Filizer, A., Tural, Ü., & Tufan, A. E. (2012). Stigma: a core factor on predicting functionality in bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 484–489.
37. Chen, C.-H., Lee, C.-S., Lee, M.-T. M., Ouyang, W.-C., Chen, C.-C., Chong, M.-Y., Wu, J.-Y., Tan, H. K.-L., Lee, Y.-C., Chuo, L.-J., Chiu, N.-Y., Tsang, H.-Y., Chang, T.-J., Lung, F.-W., Chiu, C.-H., Chang, C.-H., Chen, Y.-S., Hou, Y.-M., Chen, C.-C., Taiwan Bipolar Consortium. (2014). Variant GADL1 and

- response to lithium therapy in bipolar I disorder. *The New England Journal of Medicine*, 370(2), 119–128.
38. Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spineli, L. M., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 378(9799), 1306–1315.
39. Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346(jun27 4), f3646–f3646.
40. Colom, F., & Vieta, E. (2009). The road to DSM-V. In *Psychopathology* (Vol. 42, Issue 4, pp. 209–218).
41. Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., & Sánchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1–3), 13–17.
42. Corcoran, A. C., Taylor, R. D., & Page, I. H. (1949). Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *Journal of the American Medical Association*, 139(11), 685–688.
43. Coryell, W., Akiskal, H., Leon, A. C., Turvey, C., Solomon, D., & Endicott, J. (2000). Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder. *Biological Psychiatry*, 47(12), 1034–1042.
44. Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 381(9878), 1654–1662.
45. Crossley, N. A., & Bauer, M. (2007). Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(6), 935–940.
46. Daban, C., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., García-Amador, M., & Vieta, E. (2006). Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 47(6), 433–437.
47. Dé Montigny, C., Grunberg, F., Mayer, A., & Deschenes, J. P. (1981). Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-

- responders. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 138, 252–256.
48. Dell’Osso, B., Dobrea, C., Cremaschi, L., Buoli, M., Miller, S., Ketter, T. A., & Altamura, A. C. (2017). Italian Bipolar II vs I patients have better individual functioning, in spite of overall similar illness severity. *CNS Spectrums*, 22(4), 325–332.
49. Díaz-Zuluaga, A. M., Vélez, J. I., Cuartas, M., Valencia, J., Castaño, M., Palacio, J. D., Arcos-Burgos, M., & López-Jaramillo, C. (2023). Ancestry component as a major predictor of lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 332, 203–209.
50. Dilsaver, S. C. (2011). An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *Journal of Affective Disorders*, 129(1–3), 79–83.
51. Dixon, W. J., & Massey, F. J. (1983). Introduction to Statistical Analysis. In *Introduction to Statistical Analysis*. (4th Edition, pp. 105–107). McGraw-Hill.
52. Dmitrzak-Weglarz, M., Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Skibinska, M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Szczepankiewicz, A., & Hauser, J. (2008). Association studies of the BDNF and the NTRK2 gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Pharmacogenomics*, 9(11), 1595–1603.
53. Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52(6), 377–384.
54. Earley, W. R., Burgess, M. V., Khan, B., Reveda, L., Suppes, T., Tohen, M., & Calabrese, J. R. (2020). Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Bipolar Disorders*, 22(4), 372–384.
55. El-Mallakh, R. S. (2004). Ion homeostasis and the mechanism of action of lithium. *Clinical Neuroscience Research*, 4(3–4), 227–231.
56. Etain, B., Lajnef, M., Bellivier, F., Mathieu, F., Raust, A., Cochet, B., Gard, S., M’Bailara, K., Kahn, J. P., Elgrabli, O., Cohen, R., Jamain, S., Vieta, E.,

- Leboyer, M., & Henry, C. (2012). Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry, 73*(4).
57. Etain, B., Mathieu, F., Liquet, S., Raust, A., Cochet, B., Richard, J. R., Gard, S., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Bougerol, T., Henry, C., Leboyer, M., & Bellivier, F. (2013). Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders, 144*(3), 240–247.
58. Ferreira, M. A. R., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., Fan, J., Kirov, G., Perlis, R. H., Green, E. K., Smoller, J. W., Grozeva, D., Stone, J., Nikolov, I., Chambert, K., Hamshere, M. L., Nimgaonkar, V. L., Moskvina, V., Thase, M. E., ... Craddock, N. (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics, 40*(9), 1056–1058.
59. Fico, G., Anmella, G., Sagué-Villavella, M., Gomez-Ramiro, M., Hidalgo-Mazzei, D., Vieta, E., & Murru, A. (2022). Undetermined predominant polarity in a cohort of bipolar disorder patients: Prevalent, severe, and overlooked. *Journal of Affective Disorders, 303*, 223–229.
60. Fieve, R. R., Platman, S. R., & Plutchik, R. R. (1968). The use of lithium in affective disorders. I. Acute endogenous depression. *The American Journal of Psychiatry, 125*(4), 487–491.
61. Forty, L., Jones, L., Jones, I., Smith, D. J., Caesar, S., Fraser, C., Gordon-Smith, K., Hyde, S., & Craddock, N. (2009). Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disorders, 11*(1), 82–88.
62. Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2017). The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 20*(2), 180–195.
63. Fountoulakis, K. N., Tohen, M., & Zarate, C. A. (2022). Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and

- meta-analyses. In *European Neuropsychopharmacology* (Vol. 54, pp. 100–115). Elsevier B.V.
64. García-Jiménez, J., Álvarez-Fernández, M., Aguado-Bailón, L., & Gutiérrez-Rojas, L. (2019). Epidemiological and clinical variables related with the predominant polarity on bipolar disorder: A systematic review. In *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* (Vol. 12, Issue 1, pp. 52–62). Ediciones Doyma, S.L.
65. García-Jiménez, J., Gutiérrez-Rojas, L., Jiménez-Fernández, S., González-Domenech, P. J., Carretero, M. D., & Gurpegui, M. (2020). Features Associated With Depressive Predominant Polarity and Early Illness Onset in Patients With Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 584501.
66. Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007a). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of Affective Disorders*, *104*(1–3), 185–190.
67. Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007b). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of Affective Disorders*, *104*(1–3), 185–190.
68. Garrod AB. (1859). *The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout*. Walton.
69. Geddes, J. R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K., & Goodwin, G. M. (2004). Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Psychiatry*, *161*(2), 217–222.
70. Gershon, S., & Yuwiler, A. (1960). Lithium ion: a specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *Journal of Neuropsychiatry*, *1*, 229–241.
71. Ghaemi, S. N., & Goodwin, F. K. (1999a). Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *19*(4), 354–361.

72. Goes, F. S. (2016). Genetics of Bipolar Disorder: Recent Update and Future Directions. *The Psychiatric Clinics of North America*, 39(1), 139–155.
73. Goes, F. S. (2023). Diagnosis and management of bipolar disorders. In *BMJ*. BMJ Publishing Group.
74. Goes, F. S., Pirooznia, M., Tehan, M., Zandi, P. P., McGrath, J., Wolyniec, P., Nestadt, G., & Pulver, A. E. (2021). De novo variation in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 26(8), 4127–4136.
75. Goikolea, J. M., Colom, F., Martínez-Arán, A., Sánchez-Moreno, J., Giordano, A., Bulbena, A., & Vieta, E. (2007). Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychological Medicine*, 37(11), 1595–1599.
76. Goldberg, J. F., Garno, J. L., Leon, A. C., & Portera, L. (1999). A History of Substance Abuse Complicates Remission From Acute Mania in Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(11), 8284.
77. González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Alonso, M., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Saenz, M., & López, P. (2010). Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder. The Vitoria long-term follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 124(3), 250–255.
78. Goodwin FK, & Jamison KR. (2007). *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Oxford University Press.
79. Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. In *The Lancet* (Vol. 387, Issue 10027, pp. 1561–1572). Lancet Publishing Group.
80. Greenwood AND, Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*. 2nd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 68-73. August 13, 2023.
81. Grof, P. (2010). Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology*, 62(1), 8–16.
82. Grof, P., Alda, M., Grof, E., Fox, D., & Cameron, P. (1993). The challenge of predicting response to stabilising lithium treatment. The importance of patient selection. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 21, 16–19.
83. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, O'Donovan C, & Alda M. (2002). Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*, 63(10), 942–947.

84. Grover, S., Avasthi, A., Chakravarty, R., Dan, A., Chakraborty, K., Neogi, R., Desousa, A., Nayak, O. P., Praharaj, S. K., Menon, V., Deep, R., Bathla, M., Subramanyam, A. A., Nebhinani, N., Ghosh, P., Lakdawala, B., & Bhattacharya, R. (2023). Insight in patients with bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study). *Indian Journal of Psychiatry*, *65*(7), 767–773.
85. Grover, S., Avasthi, A., Chakravarty, R., Dan, A., Chakraborty, K., Neogi, R., Desouza, A., Nayak, O., Praharaj, S., Menon, V., Ramandeep, Bathla, M., Subramanyam, A. A., Nebhinani, N., Ghosh, P., Lakdawala, B., & Bhattacharya, R. (2021). Predominant polarity in bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study). *Comprehensive Psychiatry*, *109*.
86. Hajek, T., Bauer, M., Simhandl, C., Rybakowski, J., O'Donovan, C., Pfennig, A., König, B., Suwalska, A., Yucel, K., Uher, R., Young, L. T., MacQueen, G., & Alda, M. (2014). Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychological Medicine*, *44*(3), 507–517.
87. Hamstra, S. I., Roy, B. D., Tiidus, P., MacNeil, A. J., Klentrou, P., MacPherson, R. E. K., & Fajardo, V. A. (2023). Beyond its Psychiatric Use: The Benefits of Low-dose Lithium Supplementation. *Current Neuropharmacology*, *21*(4), 891–910.
88. Harwood, A. J. (2001). Signal transduction and Dictyostelium development. *Protist*, *152*(1), 17–29.
89. Harwood, A. J., & Agam, G. (2003). Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochemical Pharmacology*, *66*(2), 179–189.
90. Henry, T. R. (2003). The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacology Bulletin*, *37 Suppl 2*(Suppl 2), 5–16.
91. Henssler, J., Bschor, T., & Baethge, C. (2016). Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, *61*(1), 29–43.

92. Herrera-Rivero, M., Gutiérrez-Fragoso, K., Thalamuthu, A., Amare, A. T., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Arda, R., Arias, B., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bellivier, F., Benabarre, A., Bengesser, S., Abesh, B., Biernacka, J., Birner, A., Cearns, M., Cervantes, P., ... Baune, B. (2023). Immunogenetics of lithium response and psychiatric phenotypes in patients with bipolar disorder. *Research Square*.
93. Hirschfeld, R. M. A., & Vornik, L. A. (2003). Perceptions and Impact of Bipolar Disorder: How Far Have We Really Come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of Individuals With Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(2), 14089.
94. Hou, L., Bergen, S. E., Akula, N., Song, J., Hultman, C. M., Landén, M., Adli, M., Alda, M., Arda, R., Arias, B., Aubry, J. M., Backlund, L., Badner, J. A., Barrett, T. B., Bauer, M., Baune, B. T., Bellivier, F., Benabarre, A., Bengesser, S., ... McMahon, F. J. (2016). Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder. *Human Molecular Genetics*, *25*(15), 3383–3394.
95. Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Arda, R., Arias, B., Backlund, L., Banzato, C. E. M., Benabarre, A., Bengesser, S., Bhattacharjee, A. K., Biernacka, J. M., Birner, A., Brichant-Petitjean, C., Bui, E. T., Cervantes, P., Chen, G. B., ... Schulze, T. G. (2016a). Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet (London, England)*, *387*(10023), 1085–1093.
96. Huang, Y., Zhang, Z., Lin, S., Zhou, H., & Xu, G. (2023). Cognitive Impairment Mechanism in Patients with Bipolar Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *19*, 361–366.
97. Hui, T. P., Kandola, A., Shen, L., Lewis, G., Osborn, D. P. J., Geddes, J. R., & Hayes, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *140*(2), 94–115.
98. Jackson SW. (1986). *Melancholia and depression: from Hippocratic times to modern times*. Yale University Press.



99. Johnson GF. (2014). Mood Stabilizers (I). Discovering of Antimanic Properties of Lithium Salts. In *The Revolution of Psychopharmacology: The Discovery and Development of Psychoactive Drugs*. (Vol. 2, pp. 161–168). NPP Books.
100. Jongsma, H. E., Turner, C., Kirkbride, J. B., & Jones, P. B. (2019). International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Public Health*, 4(5), e229–e244.
101. Jope, R. S. (1979). High affinity choline transport and acetylCoA production in brain and their roles in the regulation of acetylcholine synthesis. *Brain Research*, 180(3), 313–344.
102. Jope, R. S. (2011). Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 4, 16.
103. Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders*, 73(1–2), 123–131.
104. Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Maser, J., Coryell, W., Solomon, D., Endicott, J., & Keller, M. (2003). Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 6(2), 127–137.
105. Kapusta, N. D., Mossaheb, N., Etzersdorfer, E., Hlavin, G., Thau, K., Willeit, M., Praschak-Rieder, N., Sonneck, G., & Leithner-Dziubas, K. (2011). Lithium in drinking water and suicide mortality. *British Journal of Psychiatry*, 198(5), 346–350.
106. Kendler, K. S. (2019). From Many to One to Many-the Search for Causes of Psychiatric Illness. *JAMA Psychiatry*, 76(10), 1085–1091.
107. Kessing, L. V., Hellmund, G., & Andersen, P. K. (2011). Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *International Clinical Psychopharmacology*, 26(6), 323–328.
108. Kessler, R. C., Kazdin, A. E., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Altwaijri, Y. A., Andrade, L. H., Benjet, C., Bharat, C., Borges, G., Bruffaerts, R., Bunting, B., de Almeida, J. M. C., Cardoso, G., Chiu, W. T., Cía,

- A., Ciutan, M., Degenhardt, L., de Girolamo, G., ... WHO World Mental Health Survey collaborators. (2022). Patterns and correlates of patient-reported helpfulness of treatment for common mental and substance use disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 21(2), 272–286.
109. Kingstone, E. (1960). The lithium treatment of hypomanic and manic states. *Comprehensive Psychiatry*, 1(5), 317–320.
110. Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Nomura, I., Hatano, M., & Iwata, N. (2022). Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Molecular Psychiatry*, 27(2), 1136–1144.
111. Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A. E., Albert, M. J., Girardi, P., & Tatarelli, R. (2006). Endogenous and exogenous cyclicality and temperament in bipolar disorder: review, new data and hypotheses. *Journal of Affective Disorders*, 96(3), 165–175.
112. Kraepelin E. (1921). *Manic-depressive insanity and paranoia*. E & S Livingstone.
113. Kupka, R. W., Altshuler, L. L., Nolen, W. A., Suppes, T., Luckenbaugh, D. A., Leverich, G. S., Frye, M. A., Keck, P. E., Mcelroy, S. L., Grunze, H., & Post, R. M. (2007). Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder<sup>1</sup>. *Bipolar Disorders*, 9(5), 531–535.
114. Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Taipale, H., Hoti, F., Vattulainen, P., Vieta, E., & Tiihonen, J. (2018). Real-world Effectiveness of Pharmacologic Treatments for the Prevention of Rehospitalization in a Finnish Nationwide Cohort of Patients With Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, 75(4), 347.
115. Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159–174.
116. Lee, C. H., Dixon, J. F., Reichman, M., Moumami, C., Los, G., & Hokin, L. E. (1992). Li<sup>+</sup> increases accumulation of inositol 1,4,5-trisphosphate and inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate in cholinergically stimulated brain cortex slices in guinea pig, mouse and rat. The increases require inositol

- supplementation in mouse and rat but not in guinea pig. *The Biochemical Journal*, 282 ( Pt 2)(Pt 2), 377–385.
117. Lewitzka, U., Severus, E., Bauer, R., Ritter, P., Müller-Oerlinghausen, B., & Bauer, M. (2015). The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence—a narrative review. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3(1), 15.
118. Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 373(9659), 234–239.
119. Lin, Y., Maihofer, A. X., Stapp, E., Ritchey, M., Alliey-Rodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W. H., Bertram, H., Bhattacharjee, A., Calkin, C. V., Conroy, C., Coryell, W., D’Arcangelo, N., DeModena, A., Biernacka, J. M., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., ... Kelsoe, J. R. (2021). Clinical predictors of non-response to lithium treatment in the Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) study. *Bipolar Disorders*, 23(8), 821–831.
120. Lin, Y.-F., Huang, M.-C., & Liu, H.-C. (2013). Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  gene polymorphisms may be associated with bipolar I disorder and the therapeutic response to lithium. *Journal of Affective Disorders*, 147(1–3), 401–406.
121. Loebel, A., Xu, J., Hsu, J., Cucchiaro, J., & Pikalov, A. (2015). The development of lurasidone for bipolar depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1358(1), 95–104. <https://doi.org/10.1111/NYAS.12965>
122. Looney, S. W., & el-Mallakh, R. S. (1997). Meta-analysis of erythrocyte Na,K-ATPase activity in bipolar illness. *Depression and Anxiety*, 5(2), 53–65.
123. López-Muñoz, F., Álamo, C., & García-García, P. (2011). The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(4), 554–562.
124. López-Muñoz, F., Ucha-Udabe, R., & Alamo, C. (2005). The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1(4), 329–343.

125. Maes, M., Goossens, F., Scharpé, S., Calabrese, J., Desnyder, R., & Meltzer, H. Y. (1995). Alterations in plasma prolyl endopeptidase activity in depression, mania, and schizophrenia: effects of antidepressants, mood stabilizers, and antipsychotic drugs. *Psychiatry Research*, *58*(3), 217–225.
126. Malhi, G. S., Bell, E., Boyce, P., Hazell, P., Murray, G., Bassett, D., Bryant, R. A., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R. J., Singh, A., & Gershon, S. (2020). Make lithium great again! *Bipolar Disorders*, *22*(4), 325–327.
127. Malhi, G. S., Bell, E., Jadidi, M., Gitlin, M., & Bauer, M. (2023). Countering the declining use of lithium therapy: a call to arms. *International Journal of Bipolar Disorders*, *11*(1), 30.
128. Malhi, G. S., Outhred, T., Morris, G., Boyce, P. M., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Hopwood, M. J., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R. J., Singh, A. B., & Fritz, K. (2018). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. *The Medical Journal of Australia*, *208*(5), 219–225.
129. Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., & Berk, M. (2012). The science and practice of lithium therapy. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(3), 192–211.
130. Manchia, M., Adli, M., Akula, N., Arda, R., Aubry, J. M., Backlund, L., Banzato, C. E. M., Baune, B. T., Bellivier, F., Bengesser, S., Biernacka, J. M., Brichant-Petitjean, C., Bui, E., Calkin, C. V., Cheng, A. T. A., Chillotti, C., Cichon, S., Clark, S., Czerski, P. M., ... Alda, M. (2013). Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. *PLoS ONE*, *8*(6).
131. Manji, H. K., Moore, G. J., & Chen, G. (1999). Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biological Psychiatry*, *46*(7), 929–940.
132. Mármol, F. (2006). Litio: 55 Años de historia en el tratamiento del trastorno bipolar. In *Medicina Clínica* (Vol. 127, Issue 5, pp. 189–195). Ediciones Doyma, S.L.

133. Marners A., & Angst J. (2000). *Bipolar disorders: 100 anys after manic depressive insanity*. Kluwer Academic Publishers.
134. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Brugué, E., Daban, C., & Salamero, M. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, 6(3), 224–232.
135. Marwaha, S., Durrani, A., & Singh, S. (2013). Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 179–193.
136. Massot, O., Rousselle, J. C., Fillion, M. P., Januel, D., Plantefol, M., & Fillion, G. (1999). 5-HT<sub>1B</sub> receptors: a novel target for lithium. Possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 21(4), 530–541.
137. Masui, T., Hashimoto, R., Kusumi, I., Suzuki, K., Tanaka, T., Nakagawa, S., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Kato, T., Takeda, M., Kunugi, H., & Koyama, T. (2008). A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(1), 204–208.
138. Mazzarini, L., Pacchiarotti, I., Colom, F., Sani, G., Kotzalidis, G. D., Rosa, A. R., Sanna, L., De Rossi, P., Girardi, N., Bonnin, C. M., Sanchez-Moreno, J., Vazquez, G. H., Gasto, C., Tatarelli, R., & Vieta, E. (2009). Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 119(1–3), 28–33.
139. McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Bottas, A., Bordbar, K., Konarski, J. Z., & Kennedy, S. H. (2006). Anxiety disorders and bipolar disorder: a review. *Bipolar Disorders*, 8(6), 665–676.
140. Mendels, J. (1976). Lithium in the treatment of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 133(4), 373–378.

141. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241.
142. Miller, J. N., & Black, D. W. (2020). Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Current Psychiatry Reports*, 22(2), 6.
143. Mitjans, M., Arias, B., Jiménez, E., Goikolea, J. M., Sáiz, P. A., García-Portilla, M. P., Burón, P., Bobes, J., Vieta, E., & Benabarre, A. (2015). Exploring Genetic Variability at PI, GSK3, HPA, and Glutamatergic Pathways in Lithium Response: Association With IMPA2, INPP1, and GSK3B Genes. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(5), 600–604.
144. Montlahuc, C., Curis, E., Grillault Laroche, D., Bagoë, G., Etain, B., Bellivier, F., & Chevret, S. (2019). Response to Lithium in Patients with Bipolar Disorder: What are Psychiatrists' Experiences and Practices Compared to Literature Review? *Pharmacopsychiatry*, 52(2), 70–77.
145. Morain, P., Lestage, P., De Nanteuil, G., Jochemsen, R., Robin, J.-L., Guez, D., & Boyer, P.-A. (2002). S 17092: a prolyl endopeptidase inhibitor as a potential therapeutic drug for memory impairment. Preclinical and clinical studies. *CNS Drug Reviews*, 8(1), 31–52.
146. Mori, S., Zanardi, R., Popoli, M., Smeraldi, E., Racagni, G., & Perez, J. (1996). Inhibitory effect of lithium on cAMP dependent phosphorylation system. *Life Sciences*, 59(9), PL99-104.
147. Mørk, A., Klysner, R., & Geisler, A. (1990). Effects of treatment with a lithium-imipramine combination on components of adenylate cyclase in the cerebral cortex of the rat. *Neuropharmacology*, 29(3), 261–267.
148. Müller-Oerlinghausen, B., Ahrens, B., Grof, E., Grof, P., Lenz, G., Schou, M., Simhandl, C., Thau, K., Volk, J., Wolf, R., & Wolf, T. (1992). The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86(3), 218–222.

149. Müller-Oerlinghausen, B., Felber, W., Berghöfer, A., Lauterbach, E., & Ahrens, B. (2005). The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients. *Archives of Suicide Research : Official Journal of the International Academy for Suicide Research*, 9(3), 307–319.
150. Müller-Oerlinghausen, B., Wolf, T., Ahrens, B., Schou, M., Grof, E., Grof, P., Lenz, G., Simhandl, C., Thau, K., & Wolf, R. (1994). Mortality during initial and during later lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(4), 295–297.
151. Mullins, N., Forstner, A. J., O’Connell, K. S., Coombes, B., Coleman, J. R. I., Qiao, Z., Als, T. D., Bigdeli, T. B., Børte, S., Bryois, J., Charney, A. W., Drange, O. K., Gandal, M. J., Hagenaars, S. P., Ikeda, M., Kamitaki, N., Kim, M., Krebs, K., Panagiotaropoulou, G., ... Andreassen, O. A. (2021). Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nature Genetics*, 53(6), 817–829.
152. Nierenberg, A. A., Agustini, B., Köhler-Forsberg, O., Cusin, C., Katz, D., Sylvia, L. G., Peters, A., & Berk, M. (2023). Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *JAMA*, 330(14), 1370–1380.
153. Nivoli, A. M. A., Colom, F., Pacchiarotti, I., Murru, A., Scott, J., Valentí, M., Mazarini, L., Del Mar Bonnin, C., Sánchez-Moreno, J., Serretti, A., & Vieta, E. (2013). Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: a principal component analysis of lifetime pharmacological and biophysics treatment options. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(4), 263–275.
154. Nivoli, A. M. A., Murru, A., & Vieta, E. (2010). Lithium: Still a Cornerstone in the Long-Term Treatment in Bipolar Disorder? *Neuropsychobiology*, 62(1), 27–35.
155. Nivoli, A. M. A., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C. M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., & Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*, 133(3), 443–449.

156. Noack, C. H., & Trautner, E. M. (1951). The lithium treatment of maniacal psychosis. *The Medical Journal of Australia*, *2*(7), 219–222.
157. Nunes, A., Arda, R., Berghöfer, A., Bocchetta, A., Chillotti, C., Deiana, V., Garnham, J., Grof, E., Hajek, T., Manchia, M., Müller-Oerlinghausen, B., Pinna, M., Pisanu, C., O'Donovan, C., Severino, G., Slaney, C., Suwalska, A., Zvolsky, P., Cervantes, P., ... Alda, M. (2020). Prediction of lithium response using clinical data. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *141*(2), 131–141.
158. Nunes, A., Trappenberg, T., & Alda, M. (2020). Asymmetrical reliability of the Alda score favours a dichotomous representation of lithium responsiveness. *PLoS ONE*, *15*(1).
159. Nurnberger, J. I., Koller, D. L., Jung, J., Edenberg, H. J., Foroud, T., Guella, I., Vawter, M. P., Kelsoe, J. R., Sklar, P., Ripke, S., Scott, L. J., Andreassen, O. A., Cichon, S., Craddock, N., Rietschel, M., Blackwood, D., Corvin, A., Flickinger, M., Guan, W., ... Purcell, S. M. (2014). Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *71*(6), 657–664.
160. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., & Jönsson, B. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, *19*(1), 155–162.
161. On the Use of Bromide of Lithium. (1870). *Chicago Medical Examiner*, *11*(12), 764.
162. Pacchiarotti, I., Nivoli, A. M. A., Mazzarini, L., Kotzalidis, G. D., Sani, G., Koukopoulos, A., Scott, J., Strejilevich, S., Sánchez-Moreno, J., Murru, A., Valentí, M., Girardi, P., Vieta, E., & Colom, F. (2013). The symptom structure of bipolar acute episodes: in search for the mixing link. *Journal of Affective Disorders*, *149*(1–3), 56–66.
163. Pal, A. (2019). Predominant Polarity in Bipolar Affective Disorder: A Scoping Review of Its Relationship with Clinical Variables and Its Implications. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *41*(1), 9–17.
164. Pallaskorpi, S., Suominen, K., Ketokivi, M., Valtonen, H., Arvilommi, P., Mantere, O., Leppämäki, S., & Isometsä, E. (2017). Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: A 5-year follow-up study. *Bipolar Disorders*, *19*(1), 13–22.



165. Palmer, D. S., Howrigan, D. P., Chapman, S. B., Adolfsson, R., Bass, N., Blackwood, D., Boks, M. P. M., Chen, C.-Y., Churchhouse, C., Corvin, A. P., Craddock, N., Curtis, D., Di Florio, A., Dickerson, F., Freimer, N. B., Goes, F. S., Jia, X., Jones, I., Jones, L., ... Neale, B. M. (2022). Exome sequencing in bipolar disorder identifies AKAP11 as a risk gene shared with schizophrenia. *Nature Genetics*, *54*(5), 541–547.
166. Perugi, G., Vannucchi, G., Barbuti, M., Maccariello, G., De Bartolomeis, A., Fagiolini, A., & Maina, G. (2018). Outcome and predictors of remission in bipolar-I patients experiencing manic episode and treated with oral antipsychotics and/or mood stabilizers: a prospective observational study in Italy. *International Clinical Psychopharmacology*, *33*(3), 131–139.
167. Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet (London, England)*, *381*(9878), 1663.
168. Pisanu, C., Meloni, A., Severino, G., & Squassina, A. (2022). Genetic and Epigenetic Markers of Lithium Response. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(3).
169. Polgár, L. (2002). The prolyl oligopeptidase family. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, *59*(2), 349–362.
170. Pompili, M., Berardelli, I., Sarubbi, S., Rogante, E., Germano, L., Sarli, G., Erbutto, D., & Baldessarini, R. J. (2023). Lithium treatment versus hospitalization in bipolar disorder and major depression patients. *Journal of Affective Disorders*, *340*, 245–249.
171. Poolsup, N., Li Wan Po, A., & de Oliveira, I. R. (2000). Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *25*(2), 139–156.
172. Popovic, D., Reinares, M., Goikolea, J. M., Bonnin, C. M., Gonzalez-Pinto, A., & Vieta, E. (2012). Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *22*(5), 339–346.

173. Popovic, D., Torrent, C., Goikolea, J. M., Cruz, N., Sánchez-Moreno, J., González-Pinto, A., & Vieta, E. (2014). Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: A naturalistic study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *129*(5), 366–374.
174. Riedinger, M. A., van der Wee, N. J. A., Giltay, E. J., & de Leeuw, M. (2023). Lithium in bipolar depression: A review of the evidence. *Human Psychopharmacology*, *38*(5), e2881.
175. Rosa, A. R., Andreatza, A. C., Kunz, M., Gomes, F., Santin, A., Sanchez-Moreno, J., Reinares, M., Colom, F., Vieta, E., & Kapczinski, F. (2008). Predominant polarity in bipolar disorder: Diagnostic implications. *Journal of Affective Disorders*, *107*(1–3), 45–51.
176. Rybakowski, J. (2020). Lithium treatment-the state of the art for 2020. *Psychiatr. Pol*, *54*(6).
177. Rybakowski, J. K. (2014). Response to lithium in bipolar disorder: clinical and genetic findings. *ACS Chemical Neuroscience*, *5*(6), 413–421.
178. Rybakowski, J. K. (2020). Lithium—past, present, future. In *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* (Vol. 24, Issue 4, pp. 330–340). Taylor and Francis Ltd.
179. Rybakowski, J. K., Czerski, P., Dmitrzak-Weglarz, M., Kliwicki, S., Leszczynska-Rodziewicz, A., Permoda-Osip, A., Skibinska, M., Suwalska, A., Szczepankiewicz, A., & Hauser, J. (2012). Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *26*(3), 368–373.
180. Rybakowski, J. K., & Ferencztajn-Rochowiak, E. (2023). Updated perspectives on how and when lithium should be used in the treatment of mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *23*(2), 157–167.
181. Rybakowski, J. K., & Suwalska, A. (2010). Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*(5), 617–622.
182. Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Skibinska, M., Szczepankiewicz, A., Leszczynska-Rodziewicz, A., Permoda, A., Czerski, P. M., & Hauser, J. (2005).

- Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry*, 38(4), 166–170.
183. Rybakowski, J., & Matkowski, K. (1992). Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 2(2), 161–165.
184. Samalin, L., de Chazeron, I., Vieta, E., Bellivier, F., & Llorca, P.-M. (2016). Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 164–173.
185. Sanacora, G., Zarate, C. A., Krystal, J. H., & Manji, H. K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(5), 426–437.
186. Schou, M., Juel-Nielsen, N., Stromgren, E., & Voldby, H. (1954). The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 17(4), 250–260.
187. Schou, M., & Thompsen, K. (1975). Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. In F. N. Johnson (Ed.), *Lithium research and therapy* (pp. 63–84). Academic Press.
188. Schubert, K. O., & Wisdom, A. (2018). Should the Australian Therapeutic Goods Administration recommend rapid dosing of lithium carbonate in acute mania? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(4), 387.
189. Schulze, T. G., Alda, M., Adli, M., Akula, N., Arda, R., Bui, E. T., Chillotti, C., Cichon, S., Czerski, P., Del Zompo, M., Detera-Wadleigh, S. D., Grof, P., Gruber, O., Hashimoto, R., Hauser, J., Hoban, R., Iwata, N., Kassem, L., Kato, T., ... McMahon, F. J. (2010). The international consortium on lithium genetics (ConLiGen): An initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. In *Neuropsychobiology* (Vol. 62, Issue 1, pp. 72–78).
190. Schürhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Siméoni, M. C., Bouvard, M., Allilaire, J. F., & Leboyer, M. (2000). Early and late onset bipolar

- disorders: two different forms of manic-depressive illness? *Journal of Affective Disorders*, 58(3), 215–221.
191. Scott, J., Bellivier, F., Manchia, M., Schulze, T., Alda, M., Etain, B., Cervantes, P., Garnham, J., Nunes, A., O'Donovan, C., Slaney, C., Bauer, M., Pfennig, A., Reif, A., Kittel-Schneider, S., Veeh, J., Zompo, M. del, Arda, R., Chillotti, C., ... Kelso, J. (2020). Can network analysis shed light on predictors of lithium response in bipolar I disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141(6), 522–533.
192. Scott, J., Etain, B., Manchia, M., Brichant-Petitjean, C., Geoffroy, P. A., Schulze, T., Alda, M., Bellivier, F., Amare, A., Arda, R., Backlund, L., Baune, B., Barboza, A., Benabarre, A., Chaumette, B., Chen, H., Chillotti, C., Clark, S., Colom, F., ... Witt, S. (2020). An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar Disorders*, 22(3), 255–265.
193. Scott, J., Hidalgo-Mazzei, D., Strawbridge, R., Young, A., Resche-Rigon, M., Etain, B., Andreassen, O. A., Bauer, M., Bennabi, D., Blamire, A. M., Boumezbeur, F., Brambilla, P., Cattane, N., Cattaneo, A., Chupin, M., Coello, K., Cointepas, Y., Colom, F., Cousins, D. A., ... Bellivier, F. (2019). Prospective cohort study of early biosignatures of response to lithium in bipolar-I-disorders: overview of the H2020-funded R-LINK initiative. *International Journal of Bipolar Disorders*, 7(1), 20.
194. Scott, K., Nunes, A., Pavlova, B., Meier, S., & Alda, M. (2023). Familial traits of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 148(2), 133–141.
195. Serretti, A., Lilli, R., Mandelli, L., Lorenzi, C., & Smeraldi, E. (2001). Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *The Pharmacogenomics Journal*, 1(1), 71–77.
196. Severus, E., Taylor, M. J., Sauer, C., Pfennig, A., Ritter, P., Bauer, M., & Geddes, J. R. (2014). Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Bipolar Disorders*, 2(1), 15.

197. Shinozaki, M., Yasui-Furukori, N., Adachi, N., Ueda, H., Hongo, S., Azekawa, T., Kubota, Y., Katsumoto, E., Edagawa, K., Goto, E., Miki, K., Kato, M., Nakagawa, A., Kikuchi, T., Tsuboi, T., Watanabe, K., Shimoda, K., & Yoshimura, R. (2022). Differences in prescription patterns between real-world outpatients with bipolar I and II disorders in the MUSUBI survey. *Asian Journal of Psychiatry*, *67*, 102935.
198. Shorter, E. (2009). The history of lithium therapy. *Bipolar Disorders*, *11 Suppl 2*(Suppl 2), 4–9.
199. Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, *123C*(1), 48–58.
200. Song, J., Kuja-Halkola, R., Sjölander, A., Bergen, S. E., Larsson, H., Landén, M., & Lichtenstein, P. (2018). Specificity in Etiology of Subtypes of Bipolar Disorder: Evidence From a Swedish Population-Based Family Study. *Biological Psychiatry*, *84*(11), 810–816.
201. Spitzer RL, Endicott J, & Robins E. (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, *35*(6), 773–782.
202. Stokes, P. E., Shamoian, C. A., Stoll, P. M., & Patton, M. J. (1971). Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet (London, England)*, *1*(7713), 1319–1325.
203. Storosum, J. G., Wohlfarth, T., Schene, A., Elferink, A., van Zwieten, B. J., & van den Brink, W. (2007). Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. *Bipolar Disorders*, *9*(8), 793–798.
204. Strakowski, S. M., Adler, C. M., Holland, S. K., Mills, N. P., DelBello, M. P., & Eliassen, J. C. (2005). Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(9), 1697–1705.
205. Swann, A. C. (2010). The strong relationship between bipolar and substance-use disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1187*(1), 276–293.

206. Szalach, Ł. P., Lisowska, K. A., Cubala, W. J., Barbuti, M., & Perugi, G. (2023). The immunomodulatory effect of lithium as a mechanism of action in bipolar disorder. *Frontiers in Neuroscience*, *17*, 1213766.
207. Todman, D. (2008). William Alexander Hammond (1828-1900). *Journal of Neurology*, *255*(5), 777–778.
208. Tondo, L., Baldessarini, R. J., & Floris, G. (2001). Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *41*, s184-90.
209. Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., & Floris, G. (1998). Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *155*(5), 638–645.
210. Tondo, L., Miola, A., Pinna, M., Contu, M., & Baldessarini, R. J. (2022a). Differences between bipolar disorder types 1 and 2 support the DSM two-syndrome concept. *International Journal of Bipolar Disorders*, *10*(1).
211. Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2017). Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Current Neuropharmacology*, *15*, 353–358.
212. Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2021). Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *23*(1), 14–23.
213. Tundo, A., Musetti, L., Benedetti, A., Berti, B., Massimetti, G., & Dell’Osso, L. (2015). Onset polarity and illness course in bipolar I and II disorders: The predictive role of broadly defined mixed states. *Comprehensive Psychiatry*, *63*, 15–21.
214. Ucha-Udabe R, López-Muñoz F, & Alamo C. (2014). Sedatives and Hypnotics (II): The Relevant Historical and Pharmacological Role of the Barbiturates. In *History of Psychopharmacology* (Vol. 2, pp. 235–260). NPP Books.
215. Undurraga, J., Sim, K., Tondo, L., Gorodischer, A., Azua, E., Tay, K. H., Tan, D., & Baldessarini, R. J. (2019). Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, *33*(2), 167–176.
216. Verdolini, N., Hidalgo-Mazzei, D., Del Matto, L., Muscas, M., Pacchiarotti, I., Murru, A., Samalin, L., Aedo, A., Tohen, M., Grunze, H., Young, A. H.,

- Carvalho, A. F., & Vieta, E. (2021). Long-term treatment of bipolar disorder type I: A systematic and critical review of clinical guidelines with derived practice algorithms. *Bipolar Disorders*, *23*(4), 324–340.
217. Vieta, E., Berk, M., Wang, W., Colom, F., Tohen, M., & Baldessarini, R. J. (2009). Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, *119*(1–3), 22–27.
218. Vieta, E., Günther, O., Locklear, J., Ekman, M., Miltenburger, C., Chatterton, M. Lou, Åström, M., & Paulsson, B. (2011). Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(8), 1029–1049.
219. Vieta, E., & Suppes, T. (2008). Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disorders*, *10*(1p2), 163–178.
220. Williams, R. S. B., Cheng, L., Mudge, A. W., & Harwood, A. J. (2002). A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*, *417*(6886), 292–295.
221. Williams, R. S., Eames, M., Ryves, W. J., Viggars, J., & Harwood, A. J. (1999). Loss of a prolyl oligopeptidase confers resistance to lithium by elevation of inositol (1,4,5) trisphosphate. *The EMBO Journal*, *18*(10), 2734–2745.
222. Woo, Y. S., Yoon, B. H., Song, J. H., Seo, J. S., Nam, B., Lee, K., Lee, J., Jung, Y. E., Kim, M. D., Lee, J. G., Wang, S. M., Kwon, Y. J., & Bahk, W. M. (2020). Clinical correlates associated with the longterm response of bipolar disorder patients to lithium, valproate or lamotrigine: A retrospective study. *PLoS ONE*, *15*(1).
223. World Health Organization. (1973). *Report of the International Pilot Study of Schizophrenia*.
224. Wray, N. R., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., Murray, G. K., & Visscher, P. M. (2021). From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer. *JAMA Psychiatry*, *78*(1), 101–109.

225. Yatham, L. N., Chakrabarty, T., Bond, D. J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J.-M., Kauer-Sant'Anna, M., ... Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disorders*, *23*(8), 767–788.
226. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *20*(2), 97–170.
227. Yazici, O., Kora, K., Üçok, A., Tunalı, D., & Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *55*(2–3), 133–142.
228. Yoldi-Negrete, M., Fresán-Orellana, A., Jiménez-Tirado, M., Martínez-Camarillo, S., Palacios-Cruz, L., Vieta, E., Ortega-Ortiz, H., Becerra-Palars, C., Gutiérrez-Mora, D., & Camarena Medellín, B. (2021). Ten-year course of treated bipolar I disorder: The role of polarity at onset. *Brain and Behavior*, *11*(11).
229. Yoon, I. S., Li, P. P., Siu, K. P., Kennedy, J. L., Macciardi, F., Cooke, R. G., Parikh, S. V., & Warsh, J. J. (2001). Altered TRPC7 gene expression in bipolar-I disorder. *Biological Psychiatry*, *50*(8), 620–626.





## 18. Annexos

### 18.1. Annex 1: Pla de promoció sobre la recerca al CSMA Martí i Julià

# Pla de promoció sobre la recerca al CSMA Martí i Julià

## Introducció

El sistema sanitari actual es basa en tres branques fonamentals: l'assistència, la docència i la recerca. El centre de salut mental d'adults (CSMA) s'encarrega de donar cobertura assistencial a la població de la ciutat de Santa Coloma de Gramenet de 117.597 habitants. Es tracta d'una zona on hi ha una presència notable de trastorns mentals greus.

Pel que fa a la docència, cada any realitzen estades formatives al CSMA diversos tipus de estudiants/professionals. Acudeixen estudiants de sisè de medicina de la unitat docent de l'Hospital Germans Trias i Pujol de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 3-4 residents de Medicina de Família de la Unitat Docent Multiprofessional d'Atenció Familiar i Comunitària Metropolitana Nord, 2 residents de l'especialitat de Psiquiatria de Medicina i un resident de l'especialitat de Psiquiatria de Infermeria del Parc de Salut Mar de Barcelona. Es realitzen sessions formatives específiques per aquests estudiants i metges en formació i se'ls integra a les dinàmiques de l'equip des del primer dia.

Referent a la recerca, el sector té un gran potencial tant en capacitat investigadora per part dels professionals com pel fet de disposar d'una àmplia població de pacients amb trastorns psiquiàtrics. Malgrat això, el centre no aprofita tota la capacitat que té. En l'anàlisi de les causes es detecten diversos factors com: l'elevada pressió assistencial, l'escassa tradició en participació en projectes d'investigació, la inestabilitat en els membres de la plantilla de professionals i la manca de planificació d'espais dedicats a la recerca dins de l'horari laboral entre d'altres. Recentment hem constatat una millora en les condicions esmentades amb anterioritat que ens ha portat a intentar fer un salt qualitatiu en la recerca al CSMA. D'aquí neix la decisió de plantejar aquest projecte de promoció de la recerca.

## Objectius

L'objectiu d'aquest pla d'accions és el d'aconseguir augmentar la productivitat en l'investigació al CSMA, optimitzant al màxim els recursos disponibles del dispositiu i promocionant l'interès per a la recerca per part dels professionals. Per altra banda, ha de promoure la implicació dels usuaris i les seves famílies fent-los partícips dels projectes i fent-los conscients dels beneficis potencials que pot tenir la recerca per a ells mateixos.

## Material i mètodes

Es realitzaran accions amb la finalitat de promocionar la investigació dins de l'àmbit del CSMA (promoció interna) i del territori, dirigides tant a professionals com a usuaris, familiars i institucions (promoció externa). A continuació es detallen les mesures a aplicar.

### Accions de promoció interna

Aquestes accions estan dirigides a incentivar l'interès i la dedicació de tots els professionals que desenvolupen la seva activitat assistencial al CSMA. Inclou les diverses branques d'activitats laborals (administratius, treball social, infermeria, psicologia i psiquiatria) promocionant l'activitat interdisciplinària i el treball en equip. Principalment es basaran en responsabilitzar i apropar als professionals l'activitat investigadora del centre, intentant generar un increment de l'interès pels projectes en marxa i buscant la manera de treure'n un profit a nivell personal i/o professional.

Creiem que aquest punt és vital dins del pla de promoció de la investigació, ja que si els professionals del centre no tenen la motivació suficient, serà impossible incrementar l'activitat investigadora.

#### *Accions internes:*

- Designació d'un responsable de recerca al CSMA que es coordini dins del centre i amb la resta del Parc de Salut Mar (Estanislao Mur i Milà). Aquesta figura serà l'encarregada de les següents funcions:

- Acudir a les reunions periòdiques del grup d'investigació del Parc de Salut Mar que es realitzen el primer dimarts de cada mes a l'IMIM.
- Transmetre a l'equip del CSMA de manera periòdica la informació tractada en les reunions del grup d'investigació del Parc de Salut Mar.
- Organitzar l'activitat investigadora dins del CSMA. Això inclou els projectes propis del CSMA i els estudis en els que el CSMA participa com a centre reclutador.
- Incloure en l'horari laboral la realització d'una reunió mensual de 1 hora de durada sobre aspectes de recerca amb tot l'equip del CSMA. En aquesta reunió s'actualitzaran de manera periòdica, els estudis en marxa per cada grup de professionals (estudis, comunicacions, pòsters, articles, etc.), es realitzaran recordatoris dels estudis en marxa al Parc de Salut Mar i serà punt de trobada per noves idees i projectes.
- Assignació d'un investigador referent al CSMA per a cada estudi en el que es vulgui fer participar al CSMA. Aquest professional serà l'encarregat de coordinar-se amb l'investigador principal (IP) del estudi i dur a terme les següents tasques:
  - Realitzar una presentació o convidar a un ponent extern per a exposar l'estudi als altres companys del CSMA.
  - Fer arribar al responsable d'investigació del CSMA els criteris d'inclusió de l'estudi per tal de fer-ne difusió entre la resta dels professionals.
  - Actualitzar l'estat de l'estudi i del reclutament a la resta de l'equip en les reunions mensuals de investigació.
  - Els responsables de l'estudi i l'investigador referent d'aquest al CSMA acordaran la participació/representació d'aquest últim en els resultats de les publicacions derivades de l'estudi, sempre respectant les decisions de l'IP de l'estudi.
- Es facilitarà un espai amb el responsable d'investigació del CSMA on els professionals del CSMA podran acudir a presentar possibles idees d'estudis de recerca i facilitar totes les eines possibles per poder realitzar-los.
- S'enviaran e-mails mensuals amb la informació principal dels estudis en marxa dels criteris d'inclusió i de l'investigador referent.

- Espais de presentació a tot l'equip del CSMA de nous estudis que es posaran en marxa.
- Presència mensual a la sessió d'investigació del grup de recerca del Parc de Salut Mar i actualització posterior a l'equip del CSMA.
- Actualització mensual dels projectes de recerca actius al CSMA.
- Facilitació de formació i recursos relacionats i necessaris en la investigació:
  - Facilitar programes imprescindibles en un ordinador del CSMA com poden ser l'SPSS o el Microsoft Office.
  - Formació en cursos d'estadística, d'escriptura científica i en altres temes relacionats amb la recerca.
  - Tenir un consultor referent a nivell estadístic amb el que poder consultar/planificar l'anàlisi estadístic dels estudis.
- Assignació dels metges en formació als diversos projectes actius al dispositiu.
  - Considerem que els residents de psiquiatria del Parc de Salut Mar haurien d'estar implicats en els diversos projectes d'investigació que es realitzin al CSMA. També n'haurien de realitzar un de propi dins dels 9 mesos que dura la rotació. En cas d'arribar a un acord amb l'IP de l'estudi i amb l'investigador referent al CSMA, es valorarà el reconeixement de la participació/representació del resident en els resultats de les publicacions derivades de l'estudi entre ells.
  - Amb els metges residents de l'especialitat de família de la Unitat Docent Multiprofessional d'Atenció Familiar i Comunitària Metropolitana Nord, s'intentarà incloure'ls dins dels projectes de producció pròpia del CSMA en la mesura de la seva integració, participació i dedicació.

### Accions de promoció externa

Aquestes accions tenen l'objectiu de promocionar la participació dels pacients en els diversos estudis. L'objectiu és el de desmitificar o evitar l'estigmatització de la recerca en els pacients, familiars i associacions relacionades amb la salut mental.

Les classificarem en dos tipus: les passives i les actives. Les passives no requeriran d'una actuació planificada i constant per part dels professionals del CSMA tret del seu disseny i la seva distribució. Les actives si requeriran de la participació activa dels professionals del CSMA, però creiem que seran a l'hora les més atractives.

#### *Accions externes passives*

- Tríptics informatius sobre "què és la recerca en salut mental":
  - Dirigits a usuaris, familiars i associacions
  - Repartits al CSMA, ABS i associacions
- Pòsters informatius sobre "què és la recerca en salut mental":
  - Dirigits a usuaris, familiars i associacions
  - Repartits al CSMA, ABS i associacions
- Pantalla informativa dels estudis en marxa al CSMA
  - Pantalla de televisió activa situada a la sala d'espera on s'informarà de manera clara i concisa dels estudis en marxa i dels criteris de selecció juntament amb el psiquiatre referent de l'estudi al CSMA.

#### *Accions externes actives*

- Jornades sobre recerca en psiquiatria
  - Dirigides a usuaris, familiars, associacions i altres professionals
  - L'objectiu serà el de fer arribar als assistents informació objectiva i desmitificar la recerca en psiquiatria
  - Participaran professionals del CSMA, altres departaments del Parc de Salut Mar i pacients que ja hagin participat en estudis d'investigació al CSMA.
- Difusió dels resultats dels estudis
  - A nivell dels professionals i dels usuaris
  - Exposició dels pòsters i dels treballs originals del CSMA a congressos nacionals i internacionals
- S'oferirà a les associacions de pacients i familiars la possibilitat d'acudir i participar en la presentació dels estudis al CSMA per fer-los més partícips dels projectes.

## Revisió de la efectivitat del pla

Anualment es revisarà la productivitat del CSMA tenint com a objectiu la producció global del CSMA en 5 anys. Es valorarà la producció científica en aquest període.

Per altra banda es realitzarà un estudi en el qual s'administrarà un qüestionari en una mostra de usuaris, familiars i professionals sobre la percepció de la investigació al CSMA abans i després de posar en marxa el pla de promoció. El qüestionari es realitzarà abans i després de l'any de iniciar el pla d'acció en el que hi hauria preguntes per valorar la percepció sobre la recerca en els usuaris, els familiars i els professionals. S'administraria a 100 pacients i a 100 familiars aleatoris de la sala d'espera abans d'iniciar el pla i repetiríem la mostra aleatòria de la sala d'espera (100 pacients i els 100 familiars) a l'any de haver iniciat el pla, i ho aniríem repetit cada any fins a 5 anys. També es passarà un qüestionari als assistents de les Jornades sobre recerca en psiquiatria abans i després de les xerrades.



18.2. Annex 2: Memòria presentada als premis ORION Open Science, Premios de investigación e innovación responsable (RRI) en salud.



This Project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under Grant Agreement (GA) No 741527 and runs from May 2017 to April 2021.



**RRI EN SALUD  
MEMORIA DE LA ACCIÓN  
2020**

Expediente N°

**TITULO:** Rompiendo las barreras entre la investigación científica y los usuarios en salud mental.

**RESPONSABLE DE LA ACCIÓN Y/O ACTIVIDAD:** Estanislao Mur Milà

**RESUMEN DEL PROYECTO EN UNA FRASE (250 caracteres)**

Realizamos una jornada de promoción de la investigación dirigida a la población de Santa Coloma para explicar qué es la investigación, qué proyectos se realizan, cual es su utilidad y fomentar la colaboración entre usuarios e investigadores.

**RESUMEN (Ajustese al espacio disponible)**

Desde el Centro de Salud Mental de Santa Coloma hemos organizado una jornada para promocionar la investigación en salud mental. La principal idea es acercar la investigación a la población general y a los usuarios del Centro de Salud Mental para hacerles ganar protagonismo. Para ello, hemos escogido cuidadosamente siete ponencias sobre investigación en salud mental dirigidas a desestigmatizar, formar, informar y facilitar la participación en las investigaciones del IMIM. La participación activa de los usuarios del CSM ha sido un punto fuerte en el diseño y la realización de la jornada.

**Palabras clave:**

Investigación, educación sanitaria, psiquiatría, salud mental.

**ABSTRACT (Please only use the space provided below)**

From the Center for Mental Health we have organized a conference to promote mental health research. The main idea is to bring the research closer to the general population and to the users of the Mental Health Center and to make them to have more prominence. We have carefully chosen seven speeches on mental health research aimed at de-stigmatizing, training, informing and facilitating participation in IMIM research. The active participation of CSM users has been a strong point in the design and realization of the conference.

**Keywords:**

Research, health education, psychiatry, mental health.



GOBIERNO DE ESPAÑA  
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES



This Project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under Grant Agreement (GA) No 741527 and runs from May 2017 to April 2021.



RRI EN SALUD  
MEMORIA DE LA ACCIÓN  
2020

Expediente N°

RESPONSABLE DE LA ACCIÓN Y/O ACTIVIDAD: Estanislao Mur Milà

**Justificación y objetivos (3.300 caracteres)**

A lo largo de los años la salud mental ha estado estigmatizada por la sociedad e incluso dentro del mundo de la medicina. A día de hoy, este problema sigue siendo uno de los más importantes inconvenientes que padecen los usuarios del Centro de Salud Mental (CSM) y sus familiares. Si le añadimos los prejuicios de la sociedad asociados a la investigación médica, no se nos ofrece un panorama muy optimista al hablar de la investigación en salud mental. Creemos necesario que la relación del usuario con la investigación en medicina, evolucione como lo ha hecho la relación médico-paciente (renunciando al clásico sistema paternalista). La responsabilidad de la investigación en medicina, y concretamente en la salud mental, debe ser compartida entre el equipo médico y el usuario. ¿Por qué no ampliar este cambio de paradigma a la investigación?

El objetivo principal de la jornada es el de acercar y dar mayor protagonismo al usuario del CSM en la investigación en psiquiatría. Para ello debemos empezar por formar y preparar a los usuarios para poder participar de manera activa en la investigación sobre sus patologías, como ya están haciendo con su tratamiento. Para que el usuario pueda entender los proyectos de investigación y/o poder participar en ellos, es importante que tenga una base de conocimiento básico en investigación como, por ejemplo, conocer las características de los estudios, los beneficios e inconvenientes de participar, los derechos como participante, qué es el consentimiento informado, etc. Esta base de conocimiento le permitirá decidir con criterio sobre su participación y su nivel de implicación en los estudios.

Otros objetivos que nos hemos marcado son los de informar sobre qué proyectos se están llevando a cabo en el IMIM y cómo participar en ellos. Hemos seleccionado dos charlas informativas de proyectos concretos del CSM y una en la que se explica como se puede entrar en un proyecto del IMIM. En esta última se pretende generar una base de datos de usuarios, familiares y voluntarios sanos interesados en participar en investigación para facilitar la accesibilidad en el reclutamiento.

Por último, creemos que es nuestro deber hacer llegar los resultados de los estudios realizados en el IMIM a nuestra población, fomentando así la bidireccionalidad en la investigación y devolver el favor a los verdaderos protagonistas de la investigación.

En resumen, los objetivos principales de la jornada son:

- Desestigmatizar la investigación en salud mental acercándola al usuario.
- Proporcionar educación básica en investigación para que el usuario pueda ser partícipe de ésta en el grado que desee.
- Dar feedback informativo a los usuarios sobre los estudios realizados en el CSM para fomentar la interacción entre usuarios y profesionales.



GOBIERNO DE ESPAÑA  
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES



This Project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under Grant Agreement (GA) No 741527 and runs from May 2017 to April 2021.



RRI EN SALUD  
MEMORIA DE LA ACCIÓN  
2020

Expediente N°

RESPONSABLE DE LA ACCIÓN Y/O ACTIVIDAD: Estanislao Mur Milà

Metodología (3.300 caracteres)

Hemos realizado una jornada abierta a toda la población de Santa Coloma de 7 ponencias de 10 minutos de duración, cada una.

1. Presentación por el Dr. Víctor Perez (Director del Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones del Hospital del Mar y Director del Grupo de Investigación en Salud Mental del IMIM). Se hizo hincapié en el éxito de la jornada del 2018, se mostraron las comunicaciones al congreso nacional de psiquiatría que se publicaron tras la jornada y en la necesidad de extender el alcance a de la iniciativa al resto de CSM de la institución.
2. “Introducción a la investigación”: Por Sandra Castillo (Coordinadora del CSMA de Santa Coloma). Se describen conceptos básicos en el ámbito de la investigación de manera sencilla y amena.
3. Estudios en marcha en el CSM:
  - a. “Investigación de la Salud Mental de Mujeres que sufrieron Abusos Sexuales en la Infancia (ASI)” por Rosario Ventosa (Psicóloga clínica del CSM). Se exponen las características y los resultados del estudio y que una parte del mismo fue diseñada por las participantes.
  - b. “Estudio de los factores predictores de respuesta al tratamiento con litio en el trastorno bipolar” por Estanislao Mur-Milà (Psiquiatra del CSM). Breve explicación de las características del trastorno bipolar, de su tratamiento con litio, en qué consiste el estudio y cuáles pueden llegar a ser sus futuras implicaciones.
4. Turno de preguntas de 10-15 minutos.
5. Descanso de 30 minutos en el que se ofreció un desayuno que, a su vez, sirvió como espacio común de intercambio de ideas y propuestas.
6. “Nuevas técnicas: las proneuronas” por Marta Pérez (Coordinadora de enfermería de la Unidad de Investigación Clínica del IMIM). Se describió de manera sencilla las características de la técnica de cultivo de las células del neuroepitelio olfativo y sus posibles aplicaciones en el futuro.
7. “Grupo de usuarios colaboradores y consentimiento informado”. Ponencia realizada por el Dr. Francesc Colom (Coordinador del grupo de salud mental del IMIM, y del grupo de salud mental online). Se informó a los asistentes de dos iniciativas desarrolladas por el grupo de investigación en salud mental del Hospital del Mar. La de un grupo formado por usuarios que participaran de manera activa en la evaluación y el diseño de los protocolos de los estudios y la de la posibilidad de firmar un consentimiento informado para formar parte de una base de datos de usuarios interesados en participar en estudios de investigación.
8. “La experiencia del usuario”. Realizada por una usuaria que participó en el estudio “Investigación de la Salud Mental de Mujeres que sufrieron Abusos Sexuales en la Infancia (ASI)”. La usuaria transmitió su experiencia al participar en el estudio de manera pasiva y activa.
9. “Taller participativo” por Xènia Lara (Psicóloga clínica del CSMA de Santa Coloma) y Júlia Moreno (Psiquiatra del CSMA de Santa Coloma). Se exponía un escenario ficticio en el que había una situación a investigar y mediante preguntas con respuesta múltiple se hacía participar a los asistentes con un sistema de cartulinas de colores.
10. Turno de preguntas de 10-15 minutos.





GOBIERNO DE ESPAÑA  
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES



This Project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under Grant Agreement (GA) No 741327 and runs from May 2017 to April 2021.



RRI EN SALUD  
MEMORIA DE LA ACCIÓN  
2020

Expediente N°

RESPONSABLE DE LA ACCIÓN Y/O ACTIVIDAD: Estanislao Mur Milà

**Desarrollo e integridad científica (8.000 caracteres)**

La organización empezó a mediados de setiembre con una reunión de todo el equipo del CSM donde, conjuntamente con los resultados y las opiniones de los usuarios que acudieron a la jornada del 2018, diseñamos en equipo la jornada del 2019. Se decidió la fecha y el lugar de realización. Durante el mes de octubre se contactó con los ponentes y se les informó de los objetivos de la acción. Cuando tuvimos la confirmación de los ponentes empezamos a diseñar el póster y el díptico publicitario y a contactar con el ayuntamiento para que nos ayudara en la difusión. Un mes antes empezamos con la publicitación del acto y lo realizamos el 29 de noviembre del 2019. La localización ha sido en un espacio público con capacidad para unas 100 personas cedido por el Ayuntamiento de Santa Coloma. La difusión ha sido un esfuerzo conjunto entre Ayuntamiento, asociaciones de usuarios y familiares (Amame y Activament), medios corporativos del IMIM y todo el personal del CSM. El acceso ha sido libre y sin necesidad de reservar plaza con anterioridad, para facilitar la asistencia a todo tipo de asistentes.

Se ha facilitado, aleatoriamente, a los asistentes 50 carpetas con cuestionarios totalmente anónimos sobre aspectos relacionados con la investigación científica en psiquiatría para evaluar su opinión antes y después de la jornada. También se ha facilitado una copia del consentimiento informado para poder estar en la base de datos del grupo de investigación en salud mental del Hospital del Mar y los interesados han podido firmarlo y hacérselo llegar a los profesionales del CSM. En la jornada del 2018 se hizo el mismo proceso y con la información se presentaron dos posters en el Congreso Nacional de Psiquiatría.

Se ha tenido muy en cuenta la participación activa de la sociedad en la investigación en todos los aspectos y fases del proyecto. En su diseño, se tuvo muy en cuenta toda la información y sobre todo las recomendaciones que se recabaron en la edición del 2018 mediante cuestionarios a los asistentes. Se han seleccionado ponencias sobre estudios en los que los usuarios han tenido un papel fundamental en su diseño como en el de "Investigación de la Salud Mental de Mujeres que sufrieron Abusos Sexuales en la Infancia (ASTI)". En él se consultó a un grupo de usuarias para diseñar las preguntas que se utilizarían en un test de detección de psicopatología en mujeres abusadas. Se consideró muy importante la opinión de las usuarias para poder diseñar preguntas sensibles sobre los abusos y que fueran ellas mismas la que propusieran maneras de preguntar sobre este aspecto. También se ha informado y fomentando la posibilidad de participar en el grupo de usuarios que evaluarán los proyectos de investigación en salud mental mediante la ponencia "Grupo de usuarios colaboradores y consentimiento informado". Así como de la posibilidad de firmar un consentimiento informado para formar parte de una base de datos de usuarios interesados en participar en estudios de investigación. Además se le ha dado protagonismo a los usuarios en la presentación "La experiencia del usuario", pudiendo exponer la experiencia en primera persona de una usuaria que ha participado de manera activa y pasiva en un estudio, y en el taller participativo -donde se hacía partícipes a los asistentes en el teórico diseño de un estudio repasando los conceptos básicos de la ponencia inicial-. Esta última ponencia es clave en la iniciativa y representa, en resumen, el alma de la jornada: todos debemos participar en el proceso de la investigación pero para poder hacerlo, debemos partir de una base de formación.

El acceso abierto a la información y la educación científica han sido puntos clave de la jornada. La ponencia formativa "Introducción a la investigación" es esencial en la formación del usuario para entender muchos de los aspectos en la investigación. El objetivo es que los usuarios tengan una base de conocimientos amplia y



This Project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under Grant Agreement (GA) No 741527 and runs from May 2017 to April 2021.



RRI EN SALUD  
MEMORIA DE LA ACCIÓN  
2020

así poder participar en todos los niveles de la actividad investigadora. Además de hacer difusión de diferentes estudios realizados en el centro y de técnicas novedosas. Creemos que es muy importante que el usuario entienda el porqué de los estudios, su necesidad y la importancia de poder participar. Además, esta información no esta sólo dirigida a usuarios y familiares del CSM, sino que se quiere hacer llegar a toda la población para hacerles ver que también es su responsabilidad participar. La necesidad de voluntarios sanos en los estudios es un mensaje transmitido durante la ponencia del Dr. Colom, además de explicar cómo uno puede llegar a participar de este modo.

Se han seleccionado las presentaciones de los estudios poniendo de relevancia aspectos sociales sensibles como el abuso sexual y el trastorno bipolar. Se han tratado con mucho tacto y se ha transmitido la necesidad de seguir investigando en estos aspectos para poder mejorar en su atención y tratamiento. También se ha buscado que los ponentes representen todos los tipos de profesionales dedicados a la salud mental (psicología, enfermería y psiquiatría) para resaltar la idea de que la investigación es responsabilidad de todos, independientemente de la función desempeñada. Entre los ponentes hemos podido contar con el Dr. Víctor Pérez Sola (Director del Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones del Hospital del Mar y Director del Grupo de Investigación en Salud Mental del IMIM) o con el Dr. Francesc Colom (Coordinador del grupo de salud mental del IMIM, y del grupo de salud mental online), los dos referentes nacionales e internacionales en el campo de la investigación de la psiquiatría y la psicología. Al proponerles participar, los dos nos felicitaron por la iniciativa y nos facilitaron todos los recursos necesarios para poder llevar a cabo la jornada.

Otro punto fuerte ha sido el aspecto ético. Primero, se ha formado a los asistentes en conceptos éticos básicos como qué es la ética en la investigación, el consentimiento informado, las funciones de los comités de ética y el riguroso proceso que pasan todos los estudios de investigación, antes de poder empezar a llevarlos a cabo. En la ponencia del Dr. Colom se volvió a hacer hincapié en el consentimiento informado y se informó y se facilitó una copia del consentimiento informado para poder estar en la base de datos del grupo de investigación en salud mental del Hospital del Mar. Consideramos de extrema necesidad que el usuario sea consciente de la gran rigurosidad ética que requieren todos los estudios de investigación para que la sensación de ser “utilizado para experimentar” (que es la habitual, debido al estigma) desaparezca y sea sustituida por la de “estoy participando para mejorar y ayudar a todos los que padecen mi enfermedad”, con todas las garantías posibles.

A nivel de financiación, la iniciativa es realmente barata. Los ponentes del Parc de Salut Mar han acudido todos de manera voluntaria al considerar la iniciativa muy necesaria y útil para la actividad investigadora de la institución. La usuaria que ha presentado su testimonio también ha querido participar de manera voluntaria. El espacio nos lo ha cedido el ayuntamiento gratuitamente al considerar la actividad de interés público y muy positiva por la sinergia entre el CSM y la población. Los canales de publicidad cedidos por el ayuntamiento y la institución, así como el material de los carteles y los dípticos, también han sido cedidos por la institución de manera voluntaria. El único aspecto que ha requerido financiación ha sido la organización del desayuno en el descanso. El coste total ha sido de 100 €, destinado a la comida y la bebida. La preparación del catering ha sido a cargo de enfermería del CSM, conjuntamente con los estudiantes de medicina y los administrativos, haciendo todavía más evidente la colaboración de todo el personal del CSM en la organización del evento.





GOBIERNO DE ESPAÑA  
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES



Instituto de Salud Carlos III



This Project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under Grant Agreement (GA) No 741527 and runs from May 2017 to April 2021.



RRI EN SALUD  
MEMORIA DE LA ACCIÓN  
2020

Expediente N°

RESPONSABLE DE LA ACCIÓN Y/O ACTIVIDAD: Estanislao Mur Milà

**Impacto. Reseñar especialmente aquellos reflejados a nivel de ciencia, sociedad e institución (15.700 caracteres)**

El alcance del proyecto a nivel científico es muy destacable. Primero, porque es una acción de promoción científica enfocada directamente a la sociedad. La jornada es esencialmente un canal de difusión científica dirigido a la sociedad en general y, concretamente, hacia los usuarios del CSM. No podemos entender una jornada exclusiva teniendo en cuenta únicamente a los usuarios del CSM, porque sería ir en contra de la misma identidad del CSM, que es la de integrar a sus usuarios en la comunidad. Por esta razón, el objetivo es la población en general y llegar a impactar en su manera de ver la investigación y la salud mental.

En segundo lugar, es un cambio de paradigma en la ciencia, en diferentes aspectos. Primero en la manera de enfocar la investigación en sí misma, donde la idea de una ciencia estanca concentrada entre los científicos e inaccesible para la sociedad cambia radicalmente. Aquí es dónde la sociedad se da cuenta de que la investigación debe formar parte de ella y que ella misma es su protagonista principal (no únicamente de un grupo específico). Se le propone a la sociedad diferentes maneras de asumir este reto: participando como sujeto en estudios de investigación o participando de manera activa en la creación y el diseño de los estudios. Así, le ofrecemos la posibilidad de formar parte de la ciencia, de hacerla suya, y fomentamos el acercamiento entre ciencia y sociedad. La otra manera de llevar esto a cabo es realizando formación e informando. Habitualmente, los resultados suelen compartirse con la comunidad científica y pocas veces llegan a la población general, si no es mediante estudios muy noticiables en los medios de comunicación. En este caso, se busca devolver a la sociedad el favor de participar en la investigación con una jornada que tiene, entre sus objetivos, que esta información les llegue de vuelta.

Como la jornada ha sido a nivel de la ciudad de Santa Coloma, consideraremos el impacto dentro de esta población. Para entender un poco la situación, deberíamos informar de algunas peculiaridades de la ciudad. Santa Coloma es una ciudad de la periferia de Barcelona de unos 120.000 habitantes. El CSM da cobertura a toda la población y en la ciudad existe desde 1977 el psiquiátrico Centre Asistencial Emili Mira i López (CAEMiL). La relación de la ciudad con la salud mental ha sido siempre complicada ya que el estigma asociado a los pacientes y a las instituciones psiquiátricas ha sido históricamente un lastre. En los últimos años, uno de los objetivos desde el CSM y desde el CAEMiL ha sido intentar acercar a las dos partes con iniciativas conjuntas entre el ayuntamiento y los centros (diferentes mesas de salud mental, formaciones en espacios públicos, etc.). Esto ha mejorado la imagen de la salud mental en la ciudad pero todavía estamos lejos de lograr nuestro propósito final: erradicar el estigma.

Para la institución ha sido una muy buena noticia poder contribuir a la realización de esta jornada porque es una manera de modernizar la relación con la sociedad y porque así puede dar a conocer su actividad y la manera de poder participar en ésta. A principios del 2019 se nos pidió que participáramos en unas ponencias organizadas por la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya* (AQuAS) en las que se hablaba de proyectos en los que la ciudadanía había sido la protagonista principal. Expusimos la jornada realizada en 2018 y nuestros planes de la realización de la jornada del 2019 teniendo en cuenta la opinión de los usuarios. La idea fue muy bien considerada por el público y la institución. Después de la realización y del éxito de la jornada del 2019, el Dr. Víctor Perez Sola (Director del Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones del Hospital del Mar y Director del Grupo de Investigación en Salud Mental del IMIM) nos ha propuesto realizar las primeras jornadas de promoción de la investigación dirigidas a todo el Instituto de Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD) del Hospital del Mar que tendrá lugar el día 9/10/2020. La idea es exportar el modelo de la jornada a una escala mayor y llegar a todos los CSM del Parc de Salut

Mar (Sant Martí Nord, Sant Martí Sud i La Mina), así como al mayor número de población del área de Barcelona.

Cuando los asistentes entraron a la jornada, se les facilitó una carpeta con material para participar de ella. El material consistía en:

- Una copia de la hoja del consentimiento informado para poder formar parte de la base de datos del INAD para poder ser contactados en caso de ser candidatos a participar en un estudio de investigación
- Dos formularios que se debían rellenar: uno al principio de la jornada y otro al terminar. Nos permiten valorar de manera objetiva aspectos relacionados con el objetivo de la jornada, antes y después de haber asistido.
- Tres cartulinas de color rojo, azul y amarillo para poder participar a mano alzada en el taller participativo de la última conferencia.

Se recogieron 50 carpetas de manera aleatoria para realizar el estudio mediante los formularios. Una vez analizados, podemos valorar la eficacia de la jornada en diferentes aspectos. Hemos subdividido los resultados en usuarios atendidos en el CSM (usuarios), familiares de los usuarios (familiares) y el resto de asistentes que no pertenecen a ninguno de los otros grupos (otros).

Los cuestionarios que se debían rellenar antes de la jornada, nos dan información sobre la opinión de los asistentes sin haber recibido información previa sobre la investigación en psiquiatría.

- Hacemos una pregunta sobre si eran conscientes de que en el CSM se realizaban estudios de investigación antes de oír hablar de esta jornada y sólo un 50% de los asistentes eran conscientes de esta tarea del CSM. El grupo menos informado son los familiares (35%), les siguen los usuarios del CSM (44%) y parece que los más informados son los otros (80%).
- Hicimos la pregunta: “¿estarían dispuestos a participar ustedes mismos o a que participara un familiar en un estudio?” antes y después de la jornada para ver si la jornada fomenta la participación de los asistentes en los estudios de investigación. Antes de la jornada el 78% de los asistentes aceptaría participar él o que un familiar participara (66% de los usuarios, 78% de los familiares y 100% de los otros). Después de la jornada el porcentaje de asistentes dispuestos a participar subió a un 85% a expensas de los usuarios y de los familiares (93% de los usuarios, 92% de los familiares y 63% de los otros).
- Preguntamos si estarían interesados en recibir más información sobre los estudios que se realicen en el CSM antes y después de la jornada. Inicialmente la respuesta fue afirmativa en un 90% de los asistentes (78% en los usuarios, 100% en los familiares y 100% en los otros). Al acabar la jornada, el porcentaje subió al 94% (93% en los usuarios, 100% en los familiares y 88% en los otros).
- Al terminar la jornada preguntamos si aconsejarían a otras personas acudir a la jornada en una nueva edición y la respuesta fue positiva en un 97% (100% en los usuarios y los familiares y 86% en los otros).
- Hicimos la pregunta de qué percepción tenían los usuarios antes de la jornada sobre los estudios de investigación en psiquiatría, antes y después de la jornada. La pregunta debía responderse con un número del 0 al 10 (siendo 0 el extremo negativo “pienso que es perjudicial para el paciente” y siendo 10 el extremo positivo “pienso que puede ser beneficioso para el paciente”). La nota media de la percepción que tenían los asistentes antes de presenciar la jornada era de 7.5 (8.6 por parte de los usuarios, 9.5 de los familiares y 4.9 de los otros). Después de la jornada se incrementó muy ligeramente hasta el 7.6 de media (7.9 de los usuarios, 7.9 de los familiares y 6.5 de los otros).
- También les pedimos que pusieran una nota del 0 al 10 a la jornada y dejamos un espacio de anotación libre para que nos hicieran llegar su opinión sobre ella. La nota media fue de 8.5 (8.5 de los usuarios, 9 de los familiares y 7.9 de los otros).

La interpretación de la información es la siguiente:





MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES



This Project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under Grant Agreement (GA) No 741527 and runs from May 2017 to April 2023.



RRI EN SALUD  
MEMORIA DE LA ACCIÓN  
2020

- La parte de asistentes que llamamos “otros” está formada principalmente por profesionales de la salud que trabajan en la institución del Hospital del Mar, donde la misma empresa hizo un trabajo de difusión excelente y la iniciativa causó mucho interés. Hacer difusión en medios fuera del ámbito de la salud mental es difícil y costoso y el presupuesto era limitado. Esto nos genera un sesgo de asistencia, facilitando que acudan a la jornada asistentes relacionados con la salud mental y la institución. Este sesgo nos limita la información que podamos extraer sobre el resto de la sociedad excluyendo a los usuarios del CSM y a sus familiares. Es un punto débil de la jornada que se intentará subsanar en nuevas ediciones intentando llegar a más áreas de la sociedad, siempre y cuando dispongamos de medios económicos suficientes.
- Hay una desinformación de las actividades investigadoras en el CSM. Ni la mitad de los usuarios del dispositivo ni sus familiares son conscientes de dicha actividad y es esencial para poder hacer investigación que se conozca. Esto nos invita a plantearnos la necesidad de realizar un plan global de marketing sobre la investigación en salud mental que no sólo incluya las jornadas y que consiga difundir el conocimiento de las iniciativas investigadoras del CSM entre sus usuarios.
- La intención de participación en la investigación es alta, hasta un 78%, pero después de la jornada sube hasta el 85% a expensas de los usuarios y de los familiares que pasan del inicial 66% de los usuarios y del 78% de los familiares a un 93% de los usuarios y un 92% de los familiares.
- La curiosidad de los asistentes en recibir más información también se incrementa (hasta un 94%), siendo ésta muy alta previamente a la jornada (90%).
- La percepción sobre los estudios de investigación en los asistentes se mantuvo en una buena nota en general (pasó del 7.5 al 7.6 sobre 10). Es posible que la pregunta haya generado algún malentendido porque en la escala se pide responder sobre si los estudios son perjudiciales o beneficiosos para el paciente y se puede llegar a responder sobre el efecto de los estudios en el sujeto y no de los estudios de investigación en global. Se tendrá en cuenta de cara a nuevas ediciones, posiblemente separando la pregunta en dos.
- La jornada es de interés para la población y muy ha sido muy bien valorada por los usuarios. Un 97% de los asistentes la recomendaría a otras personas y la nota media sobre 10 ha sido de un 8.5.

18.3. Annex 3: Pòster de la Jornada de promoció de la recerca en salut mental “Tu tens la paraula” realitzada per l’INAD a l’octubre del 2021.



Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions. INAD

# Jornada de promoció de la recerca en salut mental

## Tu tens la paraula



T'interessa conèixer com funciona i com participar en la recerca en salut mental?

### 8/10/21

Sala Josep Marull  
Hospital del Mar  
c/ Dr. Aiguader 80

Aforament limitat. Cal inscripció a:  
[promocio.investigacio@psmar.cat](mailto:promocio.investigacio@psmar.cat)

Jornada en streaming a:



**10:00**  
Benvinguda i dinàmica de la jornada

**10:05**  
Inauguració.  
**Magda Casamitjana**, directora del programa d'abordatge integral dels casos de salut mental d'elevada complexitat del departament de salut de la Generalitat de Catalunya

**10:10**  
Introducció a la recerca.  
**Estanis Mur**, psiquiatre de l'Hospital del Mar

**10:35**  
Estudi immigració i trastorn psicòtic. **Amira Trabsa**, psiquiatra de l'Hospital del Mar

**11:00**  
Descans

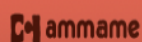
**11:30**  
Estudi el sentit de l'humor com a eina terapèutica. **Sergi Piñar**, infermer de l'Hospital del Mar

**11:50**  
Estudi Activa't. **Cristina Conejo**, psicòloga coordinadora del projecte Activa't per la salut mental i **Carlos Garcia**, testimoni en primera persona.

**12:10**  
Activitat participativa: fem un estudi tots junts.  
**Anna Guerrero** i **Laura Cano**, residents de Psicologia i Psiquiatria de l'Hospital del Mar

**12:25**  
Cloenda.  
**Victor Pérez**, director de l'INAD, i **Francesc Colom**, coordinador del grup de recerca de salut mental de l'INAD

Entitats col·laboradores:



18.4. Annex 4: Material psicoeducatiu en format de llibre titulat:  
*“Las 101 preguntas que usted se debería hacer sobre el litio”*



# Las 101 preguntas que usted se debería hacer sobre el litio

Estanislao Mur Milà

Francesc Colom

Víctor Pérez Sola

## Introducción

El objetivo de este es un libro es el de responder todas las dudas que pueda tener una persona que empieza o que se encuentra en tratamiento con litio. La primera pregunta que nos deberíamos hacer es: ¿por qué hacer un libro que únicamente hable del litio? Habitualmente nuestro médico nunca nos ha recomendado leernos un libro que hable sobre el Paracetamol o sobre el Ibuprofeno para saber más sobre nuestra medicación. ¿Por qué es necesario para el litio?

La respuesta breve a esta pregunta es que el litio es muy buen fármaco pero requiere una educación previa para entender como tomarlo y porque debemos hacer un seguimiento específico cuando estamos tomándolo. Hay otros ejemplos de fármacos que necesitan un control especial como por ejemplo la insulina o los anticoagulantes. Qué cantidad de sal tomar, con qué medicaciones debemos tener cuidado y porqué debemos hacer un seguimiento analítico cada cierto tiempo son aspectos importantes para estar en tratamiento con Litio de forma segura. La respuesta larga sería escribiendo un libro sobre todo lo que deberíamos saber del litio (y por qué).

La próxima pregunta que nos viene rápido a la cabeza después de leer el motivo de éste libro es ¿Tan complicado es el litio? Realmente no lo es. Y si se nos permite un poco de humor en el prólogo, podríamos decir que es un ion “simple”. Todo lo que lleva una pastilla de litio es... sales de litio. No es un fármaco diseñado en un laboratorio, es un producto natural: una sal, el carbonato de litio ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ). Muy parecida a la sal de mesa, el famoso cloruro sódico o NaCl.

En este documento intentaremos hacerle llegar la información básica y necesaria para que usted pueda tomar el tratamiento de la manera más eficiente y segura. Además si le interesa tener más información sobre el litio, podrá saber qué es el litio, para qué sirve, por qué se deben hacer controles analíticos periódicos, cada cuánto tiempo, y qué efectos secundarios puede llegar a tener.

El litio, como producto natural que es, no puede ser patentado. Y aunque lo pudiera ser, la patente ya habría expirado si tenemos en cuenta que en 2019 hizo exactamente 70 años de su descubrimiento. Además es un compuesto tan abundante que, por ejemplo, en Sudamérica, donde están los salares de litio más grandes del mundo, se utiliza para esparcirlo por la carretera cuando hay riesgo de nieve o hielo. No hay ninguna compañía que se encargue de campañas comerciales para aumentar la venta de litio. Y aún así, sigue siendo, de largo, el estabilizador del estado de ánimo que más se vende (al menos en España).

Probablemente su psiquiatra le haya recetado litio porque considera que es una muy buena opción para mejorar los síntomas de su enfermedad, pero la decisión de tomarlo, es suya. Uno de los factores más decisivos que hacen que el litio a veces no alcance todo el efecto deseado es el siguiente: si no se toma, es mucho menos efectivo. Casi la mitad de la gente afectada de Trastorno Bipolar decide no tomar la medicación tal y como se la prescribe el psiquiatra. En la mayoría de los casos, no tomar la medicación o tomarla en menor dosis o de forma irregular, está relacionado con el miedo, el prejuicio o la desinformación. Este libro es, en este sentido, un antídoto contra todos los temores que usted tiene acerca del litio.

Esperamos que este libro le sirva para cambiar sus dudas por certezas y su miedo por optimismo, y se permita dar una oportunidad a un viejo fármaco, tan viejo como el planeta, que ha salvado muchas vidas: el litio.

¡Muchas gracias por leernos!

Los autores.



## 1. ¿Qué es el litio?

El litio es un elemento químico perteneciente al grupo de los metales alcalinos. Su símbolo es  $\text{Li}^+$  y su peso atómico es 3. El nombre viene del griego *lithos* y significa literalmente “piedra”. Lo encontramos en la naturaleza en forma de sal en la tierra.

## 2. ¿Es solamente una medicación?

No sólo se usa como fármaco. También es muy conocida su presencia en las baterías de dispositivos electrónicos como los teléfonos móviles y, como ya hemos comentado, su uso para prevenir que las carreteras se congelen con el frío. Curiosamente, para los dos primeros usos hablaremos de miligramos o incluso microgramos, mientras que en el tercer uso el litio se maneja por toneladas. Ello nos da una idea de lo común que es este elemento.

## 3. ¿Cómo se descubrió como tratamiento?

El descubrimiento del efecto eutimizante (estabilizador del estado del ánimo) fue una mezcla de errores metodológicos, perseverancia y suerte. Es, por lo tanto, uno de esos hallazgos que encajan en la categoría de “serendipia”, en los que la casualidad juega un papel muy relevante.

El Dr. John Cade (1912-1980) fue un psiquiatra australiano. En la Segunda Guerra Mundial, el Dr. Cade fue enviado a la 2a/9a ambulancia de Campo en Singapur en 1941 para trabajar como cirujano en el frente bélico. Desafortunadamente fue hecho prisionero por el ejército japonés, quedando preso entre febrero de 1942 y septiembre de 1945 en un campo de concentración en Changi. Allí, según cuentan sus biógrafos, pudo observar muchos cuadros de psicosis orgánicas, de agitación y de manía, empezando a interesarse por estos fenómenos.

Al terminar la guerra trabajó en el Hospital de Bundoora donde, usando como laboratorio una cocina abandonada, desarrolló experimentos basados en observaciones de cuadros maníacos que había hecho durante sus experiencia como prisionero de guerra. El Dr Cade, tenía la teoría de que la psicosis y la agitación estaban causadas por una toxina que se eliminaba por la orina (una hipótesis que hoy sabemos que es errónea). Por

ello, estaba muy interesado en estudiar el ácido úrico de los pacientes psiquiátricos. En estos estudios, en los que pretendía inyectar ácido úrico de pacientes psiquiátricos a cobayas, se vio obligado a usar las sales de litio para aumentar la solubilidad del ácido úrico y al hacerlo comprobó que las cobayas que recibían altas dosis de litio estaban “más tranquilas” (en realidad estaban aletargadas debido a una intoxicación por el propio litio). A partir de ahí concluyó, erróneamente, que si el litio era un calmante en los animales, también podía serlo para los humanos. Para buscar una dosis inicial no tóxica para los humanos, Cade necesitaba contar con un voluntario sano para no experimentar directamente con sus pacientes, y para ello decidió inyectarse una dosis de sales de litio a sí mismo. Por suerte no resultó letal. Posteriormente, ensayó con distintas dosis en varios pacientes con cuadros de manía.

Su estudio en el Medical Journal of Australia en 1949, con ocho sujetos, fue el primero en demostrar la eficacia del litio como antimaníaco y abrió el camino a que más tarde los estudios del danés Mögens Schou (quién tenía un hermano que padecía trastorno bipolar) con muestras mucho mayores, demostrarían la capacidad del litio para funcionar como eutimizante.

#### **4. ¿Qué efectos tiene el litio en la población?**

El carbonato de litio tiene un importante efecto sobre la conducta humana: reduce las variaciones del estado de ánimo, la irritabilidad y la impulsividad. Algunos estudios demuestran que en regiones con concentraciones elevadas de litio en el agua (algunos pueblos del Desierto de Atacama en Chile o del Altiplano Boliviano), los registros de suicidio y crímenes son menores comparadas con otras regiones con concentraciones inferiores.

#### **5. ¿Qué es el litio en relación al trastorno bipolar?**

El litio es a día de hoy (setenta años después del descubrimiento de su eficacia), el tratamiento más usado en el trastorno bipolar. A pesar de no contar con el respaldo de ninguna farmacéutica y competir con fármacos que cuentan con millones de dólares en marketing. Habitualmente los fármacos menos eficaces acaban por desaparecer del

uso habitual y los fármacos más eficaces terminan siendo los más usados, con independencia de su precio o de otros factores.

## 6. ¿Para qué utilizamos el litio en el trastorno bipolar?

Se usa principalmente como tratamiento estabilizador del estado del ánimo y como antimaniaco pero tiene otras propiedades importantes como el efecto antidepresivo y su capacidad para reducir el riesgo de suicidio.

## 7. ¿Qué funciones tiene el litio?

La cuatro grandes funciones del litio son:

1. **Eutimizante** (estabilizador del estado del ánimo)
2. **Antimaniaco** (tratamiento de las fases maníacas)
3. **Antidepresivo** (tratamiento de las fases depresivas)
4. **Protector sobre el suicidio** (disminución del riesgo de suicidio)

## 8. ¿Qué es un eutimizante?

El efecto eutimizante o estabilizador del estado del ánimo consiste en la capacidad que tiene el fármaco de disminuir las oscilaciones o cambios de estado de ánimo que caracterizan las descompensaciones del trastorno bipolar. Cuando se utiliza con esta finalidad, se está realizando un tratamiento preventivo o profiláctico. Esto significa que se está tomando la medicación para intentar evitar descompensaciones futuras. Lo que se intenta conseguir con ésta función es que las descompensaciones maníacas y/o depresivas sean menos frecuentes, menos graves y tengan una menor duración.

## 9. ¿Cómo conseguir el mayor efecto eutimizante?

Para conseguir este efecto, es muy importante tomar la medicación correctamente cada día con independencia de si estamos sufriendo síntomas o no. Porque el fármaco necesita estar en el cuerpo para poder prevenir las nuevas descompensaciones. Sería una inversión a largo plazo.

Para empezar a observar el efecto estabilizador y antiimpulsivo debemos mantener el tratamiento un tiempo relativamente largo de, como mínimo, 8 semanas. Pero el

verdadero efecto profiláctico del litio no alcanza sus cotas más altas hasta los seis meses de estar tomarlo correctamente. Algunos usuarios incluso comentan que, a medida que pasan los años tomando litio, sienten que éste les resulta más eficaz.

## **10. ¿Qué es un antimaníaco?**

Hablamos de la capacidad que tiene el fármaco de tratar las fases maníacas. Las manías o episodios maníacos son periodos de tiempo en los que el paciente presenta euforia, sensación de incremento de energía, aumento de actividades, disminución de las necesidades del sueño, disminución de la percepción del riesgo, hipersexualidad y que pueden estar acompañadas de sensación de grandes capacidades o delirios megalomaníacos, incluso de irritabilidad o disforia.

## **11. ¿Cómo conseguir el mayor efecto antimaniaco?**

Existen más de 20 ensayos clínicos desde 1954 que demuestran la eficacia del litio. Se necesitan dosis más altas para que pueda actuar como antimaníaco que para que el litio desarrolle su función eutimizante. De hecho, podemos ver resultados significativos en el tratamiento de la manía en una semana.

## **12. ¿Cómo se tratan las manías?**

Hay diferentes tratamientos para estas fases, como por ejemplo los antipsicóticos, pero el litio también es un fármaco eficaz para tratar estos estados. El Litio y los antipsicóticos son un 25% más efectivos si se toman combinados que si se toman por separado.

Lo cierto es que en nuestro medio rara vez damos únicamente litio si queremos combatir un cuadro de manía, y lo más común es darlo en combinación con antipsicóticos para que el efecto antimaníaco aparezca al cabo de 1-2 días.

## **13. ¿Qué es un antidepresivo?**

El litio también es capaz de tratar y prevenir recaídas depresivas, pero con menor efectividad de la que es capaz de prevenir las recaídas maníacas. Las fases depresivas son las que más malestar suelen generar en el paciente y más preocupación en el clínico. Los síntomas van desde bajo estado de ánimo, disminución de la energía, de las

actividades, de la capacidad de disfrutar de las cosas, de la funcionalidad hasta la irritabilidad e incluso ideas de muerte o intentos de suicidio.

## **14. ¿Cómo se tratan las depresiones?**

La depresiones bipolares son difíciles de tratar y muchas veces hay que realizar combinaciones de fármacos como por ejemplo con antipsicóticos o antidepresivos. En ese sentido, debemos esperar algunos meses de tratamiento con litio para ver este efecto en los pacientes.

## **15. ¿Qué relación hay entre el litio y el suicidio?**

Los pacientes bipolares que no reciben tratamiento, presentan una tasa de suicidio entre 20 y 30 veces mayor que la población general. Los estudios sobre la capacidad de evitar el suicidio que tiene el litio (que suman más de 10,000 pacientes) han demostrado que no sólo tiene esta capacidad, sino que este efecto es mayor cuanto más tiempo se toma la medicación. Si un paciente toma de manera correcta el tratamiento con litio durante un año, la tasa de riesgo suicida se reduce a casi la de la población general.

## **16. ¿El litio es capaz de curar el trastorno bipolar?**

No. Es importante tener en cuenta que el litio no cura la enfermedad. Desgraciadamente, la medicina no es una ciencia exacta ni perfecta y en psiquiatría no hemos conseguido curar la mayoría de enfermedades de nuestra especialidad. Por otro lado, si que hemos sido capaces de encontrar medicaciones que estabilizan la mayoría de los trastornos para que las personas que los padecen puedan tener la mayor calidad de vida posible. Con el litio hemos conseguido tratar las descompensaciones y prevenir la aparición de nuevas recaídas futuras.

## **17. ¿Cómo funciona el litio?**

No lo sabemos. Ésta es una muy buena pregunta pero no tiene una buena respuesta. El mecanismo exacto del funcionamiento del litio todavía nos resulta desconocido.

Recordemos que el litio no es un producto diseñado para tratar las enfermedades psiquiátricas, sino que es un producto natural cuya eficacia se descubrió casi por

casualidad. Por ese motivo los científicos han tenido que estudiar porqué y cómo funciona después de saber que funciona. Algo impensable en los fármacos de hoy en día.

## **18. ¿Cómo se piensa que funciona el litio?**

Hay diversas teorías sobre cómo puede estar actuando a el litio en el cerebro y el sistema nervioso central. Las más importantes son:

1. Aumenta los niveles de neurotransmisores relacionados con el estado del ánimo como la serotonina.
2. Actúa a nivel de la plasticidad neuronal, es decir, de la capacidad de adaptarse a los cambios que tiene el cerebro.
3. Incrementa los niveles de hormonas y proteínas encargadas de hacer crecer y reparar daños en las neuronas, como el BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor).
4. Protege y repara estructuras del cerebro, sobretodo la conexión entre la amígdala y el lóbulo prefrontal que se encarga de hacer de “regulador” emocional.
5. Afecta positivamente al mecanismo de lectura de los genes, haciendo a las células más resistentes y duraderas en épocas de estrés.

## **19. ¿Qué hace el litio cuando entra en el cuerpo?**

Todas las medicaciones que tomamos tienen que circular por el cuerpo y llegar donde interesa que actúen, hacer su función y después desaparecer del cuerpo. El litio no es una excepción.

Vamos a repasar el camino que sigue el litio dentro del cuerpo: Primero lo ingerimos y pasa de la boca al esófago y luego al estómago e intestinos donde se disuelve y empieza a absorberse (pasa del tubo digestivo a la sangre). Una vez en la sangre, llega a tener una concentración máxima a las 2-4 horas después de ser ingerido y es distribuido por todo el cuerpo por la sangre, llegando al cerebro donde hace la función que nos interesa. También llega a otras partes del cuerpo en las que no nos interesa que actúe y en las que quizás provoca efectos indeseados, pero no podemos hacer que solo actúen en un lugar

concreto. Después el litio es eliminado cuando llega a los riñones y se expulsa del cuerpo por la orina.

Ahora que sabemos qué le pasa al litio a lo largo de su camino dentro del cuerpo, ya podemos empezar a entender el motivo de los posibles problemas que podemos tener con la medicación. Cualquier factor que interfiera en algún punto del metabolismo del litio que acabamos de explicar, hará que se altere su función. A lo largo del libro iremos viendo cuáles son las situaciones que pueden hacer que el litio no funcione como esperamos o los efectos secundarios que puede llegar a tener.

## **20. ¿Y si no se toma el litio como se recomienda?**

Es posible que no llegue a funcionar todo lo bien que debería. Para que el litio funcione debe ingerido. Esto parece una obviedad, pero hasta un 40% de los pacientes con un trastorno bipolar no toma la medicación como se la ha prescrito su psiquiatra. Y sólo el 10% de los pacientes en tratamiento con litio se lo toma el 90% del tiempo. Eso significa que la gran mayoría lo toma de manera irregular. Esto se traduce en una menor eficacia y en un mayor número de efectos secundarios. Así que el principal factor de la no respuesta al tratamiento con litio es su mal cumplimiento.

## **21. ¿Es suficiente tomar un poco de litio para que funcione?**

No. Es muy importante saber que además de ingerirlo, el litio solo funciona si se encuentra en una determinada cantidad en la sangre. Si se toma en menor cantidad y su concentración es más baja de la terapéutica, no es eficaz. Saber esto es muy importante porque si usted decide tomar menos dosis y está por debajo del límite de funcionamiento del litio, estará tomando la medicación en vano y no disfrutará de los beneficios del tratamiento y si podrá sufrir los posibles efectos secundarios.

## **22. ¿Por qué hay que hacer las analíticas**

Para ver que la dosis que estamos tomando es la correcta para que el litio funcione y no esté intoxicándome. Debemos saber que el litio sólo funciona si se encuentra en un rango de concentración concreto. Eso significa que debemos tener una cantidad de litio en sangre lo suficientemente alta para que funcione pero no tan alta como para que nos

intoxique, por ello debemos medir con cierta frecuencia la concentración de litio en sangre o litemia.

### **23. ¿Cuál es la concentración en sangre recomendada para el litio?**

El rango terapéutico varía según el procedimiento utilizado por el laboratorio, pero generalmente se encuentra entre 0,4 y 1,2 mEq/l (miliequivalentes por litro de sangre). La concentración de litio en el líquido cefaloraquídeo (que es el líquido que tenemos en el cerebro y la médula espinal) es el 40% de su concentración en el plasma. Esto significa que si la concentración en sangre es menor de 0,4 mEq/l, el litio no llega al cerebro, no está funcionando y todo el esfuerzo que estamos haciendo en tomarnos la medicación no está sirviendo.

Es muy importante entender esta parte para evitar confusiones como por ejemplo pensar que tomando menos dosis de litio funcionará un poco menos o que estando tomando mal la medicación todavía estará haciendo algo. En ese sentido, las analíticas son la única manera de conocer si la dosis que estamos tomando es la correcta para nosotros porque nos dirá si tenemos la concentración en sangre correcta.

### **24. ¿Qué dosis de litio debo tomar?**

La dosis dependerá de la concentración en sangre que presentemos. Normalmente se encuentra entre 400 y 1.200 mg/día. Los niveles en sangre determinan si la dosis es correcta y puede que necesitemos más o menos dosis a lo largo de la vida y en función del momento de la enfermedad en el que nos encontremos.

### **25. ¿Todas las personas tratadas con litio deben tomar la misma dosis?**

No. Los niveles de litio, y por lo tanto la dosis necesaria, varían bastante de persona a persona sin que sean importantes factores tan aparentes como la talla, el peso o el sexo de la persona. La edad puede influir en el sentido en que los ancianos suelen necesitar dosis menores.



## **26. ¿Cómo elimino el litio de mi cuerpo?**

Los riñones son los encargados de filtrar la sangre y hacer salir el Litio del cuerpo mediante la orina. Para hacer salir el litio en la orina es necesario implicar al sodio que forma parte de la sal que ingerimos con la comida. Para éste paso es fundamental que la función del riñón esté en buenas condiciones y que la cantidad de sodio en el cuerpo sea la adecuada. Cualquier aspecto que pueda alterar el estado del riñón o de la cantidad de sodio en la sangre puede afectar a los niveles de litio en sangre, que como ya sabemos, son fundamentales para que el litio funcione. A las 22 horas de la ingestión, el cuerpo ha eliminado la mitad del litio ingerido.

Ahora que sabemos esto, podemos hacernos dos preguntas muy importantes:

## **27. ¿Puedo tomar otras medicaciones estando en tratamiento con litio?**

Sí, pero no todas. Éste “pero” tiene su origen en el paso del litio por el riñón. Todos los fármacos que alteran la función renal pueden afectar a la concentración de litio en sangre y con ello a su función.

## **28. ¿Qué debo hacer si necesito empezar una medicación nueva y estoy en tratamiento con litio?**

Es muy importante que antes de empezar a tomar algún fármaco nuevo, consulte con su médico o su psiquiatra si hay que tomar alguna consideración especial al estar en tratamiento con Litio. Muchas veces sólo es necesario ajustar un poco la dosis o hacer los controles más seguidos para acabar de adecuar la medicación a las variaciones de los niveles causadas por los nuevos fármacos.

## **29. ¿Qué medicaciones son las que debo tener en cuenta?**

Cualquiera que pase por el riñón o que afecte a su función. Las más habituales son los antiinflamatorios no esteroideos que incluyen la aspirina, el ibuprofeno y el diclofenaco por ejemplo. O también los antihipertensivos que son muy habituales y realmente

pueden ser muy peligrosos si se toman en combinación con el litio y no se han tomado las medidas pertinentes antes de iniciarlos.

Ante el inicio de cualquier fármaco, hay que avisar de que se está en tratamiento con litio y consultar al médico de familia o al psiquiatra.

### **30. ¿Puedo tomar productos naturales?**

Sí, pero no todos. Estamos en la misma situación que con los fármacos. Hay productos naturales que afectan a la función del riñón, y en consecuencia, a la concentración del Litio. Antes de iniciar diuréticos de cualquier tipo se debe informar al psiquiatra, ya que es posible que se deban intensificar los seguimientos analíticos para ver que no alteran los niveles de Litio

### **31. ¿Porqué debo ir con cuidado con la sal de la dieta?**

Porque puede alterar la concentración de litio en sangre. Como hemos explicado antes, la eliminación del litio de la sangre depende de un mecanismo en el que interviene el sodio. La sal que tomamos es la principal fuente de sodio del cuerpo, así que si modificamos la cantidad de sal de la dieta modificaremos la cantidad de litio en sangre.

### **32. ¿Cómo afecta la sal de la dieta a la eliminación del litio?**

Cuanta menos sal incluyamos en la dieta, menos litio eliminaremos y más alta será la concentración en sangre. Por eso se recomienda comer siempre con la misma cantidad de sal, para que influya lo menos posible en las variaciones de concentración de litio en sangre. Esto no significa que si es necesario para su salud, una persona que tome litio no pueda llegar a hacer una dieta con poca sal o sin sal. Para eso deberemos informar al psiquiatra referente y hacer una disminución muy progresiva de la cantidad de sal en la dieta junto con algunas litemias a lo largo del proceso para asegurarse que los niveles de litio siguen por debajo del nivel de toxicidad.

Uno de los escenarios habituales es que en un control rutinario de la tensión, se detecte una hipertensión no conocida. Lo habitual sería recomendar comer con menos sal o

iniciar un tratamiento anti-hipertensivo, pero en el caso de estar tomando litio se debe informar al psiquiatra para hacerlo de la manera más segura posible.

### **33. ¿Es el litio el mejor tratamiento para mi enfermedad?**

Los estudios científicos dicen que el litio es el tratamiento de referencia para mantener estables a las personas con un trastorno bipolar. Eso no significa que no haya otras opciones, entre otras cosas porque no todo el mundo responde o tolera el litio de la misma forma: hay personas que no mantienen una buena estabilidad o que tienen demasiadas molestias y no pueden tomarlo. Aun así, el litio es considerado por muchos psiquiatras como el primer fármaco que debe probarse en el caso de un trastorno bipolar siempre que no existan contraindicaciones como, por ejemplo, enfermedades del riñón previas, psoriasis grave, etc.

La capacidad del litio para estabilizar el estado de ánimo en un trastorno bipolar ha sido estudiada en múltiples ensayos clínicos contra placebo. En estos estudios se comparan dos grupos de estudio, el primero recibe el tratamiento con litio y el segundo recibe una cápsula con una sustancia inocua para ver realmente la efectividad del tratamiento sin saber si se toma o no. En los que se ha visto que el litio es capaz de reducir las recaídas en la enfermedad. Este efecto es mayor como prevención en las recaídas maníacas, pero también en las depresivas. También se puede combinar con otros fármacos para aumentar su efectividad como por ejemplo el valproato, la carbamazepina, la lamotrigina, la quetiapina y un largo etcétera.

### **34. ¿En qué se basa mi psiquiatra para decir que el litio es el mejor tratamiento para mí?**

Cada paciente es un caso individual y su psiquiatra debe valorar de forma personalizada el tratamiento acorde con las características particulares de cada caso. Hay variables como la edad, el sexo, las características de las descompensaciones, el estado de la función renal o tiroidea y, sobre todo, las experiencias previas de cada paciente con cada tratamiento que determinarán que el tratamiento sea distinto entre pacientes. La decisión final es del paciente, pero la opinión del psiquiatra de proponer el tratamiento con litio es el resultado de valorar las características individuales de cada persona y las

propiedades fundamentales del tratamiento con litio que han estado demostradas en múltiples estudios científicos y a lo largo de muchos años.

### **35. ¿Cuánto tiempo tarda el litio en hacer efecto?**

Cada función tiene su tiempo de aparición. Los estados maníacos necesitan niveles de concentración de litio en sangre altos, y con ellos suele bastar una semana para que empiecen a remitir los síntomas. Para el efecto eutimizante suelen ser necesarias unas 8 semanas, sin que se requieran niveles en sangre tan altos. A nivel antidepresivo hablamos de meses para que pueda apreciarse el efecto y para el de protección contra el suicidio ya hemos dicho que hasta un año de tratamiento es necesario.

### **36. ¿El litio Puede tener efectos secundarios?**

Sí. En todos los fármacos hay riesgo de padecer efectos secundarios. Todas las medicaciones tienen efectos deseados o terapéuticos con los que esperamos tratar las enfermedades y además pueden aparecer efectos no deseados o efectos secundarios.

### **37. ¿Los efectos secundarios aparecen en todas las personas tratadas con litio?**

No. No todas las personas tratadas con litio van a desarrollar efectos secundarios. Estos efectos ocurren porque todavía no sabemos diseñar fármacos mejores que sólo hagan lo que deseamos y no interfieran con otros mecanismos del cuerpo.

### **38. ¿Qué se debe hacer si aparecen efectos secundarios?**

En ocasiones los efectos secundarios pueden hacer que retiremos el tratamiento con litio porque pueden llegar a ser muy molestos o graves. Hay algunos que mejoran con el tiempo porque el cuerpo empieza a tolerarlos mejor y otros que con alguna medida pueden mejorar o desaparecer. Es muy importante tener confianza con el psiquiatra y comentarle todas las dudas o síntomas que puedan aparecer con el tratamiento y evitar así sufrir molestias innecesarias o llegar al límite de abandonarla medicación al no tolerarla.

### **39. ¿Debo retirar el tratamiento si tengo efectos secundarios?**

Depende. El objetivo del tratamiento es el bienestar de la persona que lo toma. Entre usted y su psiquiatra deben valorar beneficios y riesgos a lo largo de todo el tratamiento y decidir de manera conjunta el tratamiento y el camino a seguir. Es muy importante tener en cuenta que lo habitual es no tener efectos secundarios o tenerlos muy leves. Los más habituales son leves o temporales y que los describimos a modo de información para que usted pueda identificarlos lo antes posible y pueda comentarlo en la consulta con su psiquiatra para valorar como afrontarlos.

Para que usted pueda saber todos los posibles efectos secundarios que puede llegar a tener, vamos a dedicar las siguientes preguntas a describirlos.

### **40. ¿Cuáles son los efectos secundarios más comunes en el tratamiento con litio?**

Hablamos de efectos secundarios **comunes** cuando estos aparecen como mínimo en un paciente de cada diez y entre ellos se encuentran temblor, sed, alteración de la función renal, diabetes insípida, náuseas, diarrea, sabor metálico en la boca y aumento de peso.

### **41. ¿Puede producir temblor?**

Sí. El temblor de manos es el efecto secundario más característico en el tratamiento con litio. Suele presentarse en forma de temblor que empeora al estar cansado o estresado y con los movimientos dirigidos a hacer alguna actividad concreta, por ejemplo escribir o usar un tenedor. Es más habitual en hombres (54%) que en mujeres (26%) y puede llegar a ser muy molesto.

Suele asociarse a elevadas concentraciones de litio en sangre, empeora con el consumo de cafeína, si se toma en combinación con ácido valpróico o antidepresivos, es más frecuente si en la familia ya había habido personas afectadas de temblor y en hombres.

## **42. ¿Se puede mejorar el temblor producido por el litio?**

Hay algunos trucos útiles cómo coger las tazas o vasos con las dos manos, no llenar en exceso los vasos, etc. pero es importante comentarlo con el psiquiatra para valorar una posible reducción de dosis o añadir algún fármaco para mejorarlos como un beta-bloqueante, gabapentina o vitamina B6.

## **43. ¿Puede dar sed?**

Sí. El tratamiento con litio suele hacer que tengamos más sed. Es habitual casi duplicar la cantidad de agua que solíamos beber. Eso no tiene que conllevar ningún problema siempre que saciemos nuestra sed sobre todo con agua y no recurramos ni a las bebidas alcohólicas, ni a refrescos con cafeína que aumentarán nuestra ansiedad y pueden provocar insomnio o tomar bebidas refrescantes con azúcar que nos pueden hacer aumentar de peso. Evidentemente, ingerir más líquido va a hacer que necesitemos orinar con mayor frecuencia y puede afectar nuestro sueño haciendo que tengamos que levantarnos a orinar por la noche.

## **44. ¿Puede afectar a la función renal?**

A lo largo de los años, el uso continuado de litio puede llegar a afectar el funcionamiento de los riñones. Se calcula que después de 15 años de tratamiento con litio, 1 de cada 5 personas tratadas presentará leves alteraciones de la función renal. Es otro de los motivos por los que se hace un control periódico con analíticas. En ellas el médico solicita además de los niveles de litio en sangre otros parámetros relativos a la salud renal. Precisamente tener unos niveles estables de litio sin que en ningún momento haya habido litemias por encima de 1 mEq/l en dos analíticas distintas es la mejor manera de asegurar que el riñón no va a quedar alterado. Curiosamente, ello no depende de los años de tratamiento ni de la dosis tomada durante estos.

## **45. ¿Qué es la diabetes insípida?**

Se llega a producir en un 12% de los pacientes y se produce por afectación directa de la función del riñón a la hora de concentrar la orina o por afectación de la liberación de la hormona ADH. La alteración de la capacidad de concentrar la orina se da de manera habitual con el tratamiento con litio (del 20-54%), pero con un seguimiento analítico es

suficiente para su control y evolución y se puede mejorar tomando una única dosis de litio al día si el psiquiatra lo considera oportuno.

#### **46. ¿Qué efectos secundarios a nivel digestivo pueden aparecer?**

El mismo hecho de tomar las pastillas ya puede generar náuseas. Si la pastilla es demasiado grande, puede partirla por la ranura y tomar dos medias pastillas. Presentar malestar estomacal o diarrea es otro efecto secundario habitual. La diarrea suele ser intermitente y empeorar con comidas grasas o picantes.

#### **47. ¿Puede aparecer un sabor metálico en la boca?**

Sí, puede aparecer un sabor metálico en la boca, sobretodo al inicio del tratamiento, que desaparece en unas semanas. Puede aparecer en dosis altas o con aumentos de la dosis.

#### **48. ¿Puedo aumentar de peso con el tratamiento?**

Un ligero aumento de peso es uno de los efectos secundarios más comunes del litio. Se da en casi la mitad de mujeres tratadas y en uno de cada cinco hombres, pero no debe llegar ser un problema si hacemos ejercicio regularmente y una dieta equilibrada. De media, los pacientes que inician tratamiento con litio aumentan de 4 a 7 Kg y es más habitual con dosis altas. Una parte del aumento de peso puede deberse a la retención de líquidos que se da al principio del tratamiento. Otras causas pueden ser una alteración del metabolismo y/o de la función tiroidea.

#### **49. ¿El aumento de peso se debe únicamente al litio?**

No siempre. En el tratamiento del trastorno bipolar se utilizan otro tipo de fármacos para poder realizar tratamientos más intensivos o cuando el litio por sí sólo no es suficiente. Los fármacos más utilizados suelen ser los antipsicóticos que también suelen tener como efecto secundario el aumento de peso.

## **¿Cuáles son los efectos secundarios poco comunes en el tratamiento con litio?**

Estos efectos se producen entre 1 y 10 pacientes de cada 100 y son retención de líquidos y alteración de la función tiroidea.

### **50. ¿El litio puede generar retención de líquidos?**

Sí. Ya hemos comentado la interacción del riñón con el litio: afecta a la cantidad de orina producida y a la capacidad de concentrarla. La retención de líquidos es común, pero es poco común que sea la causa principal del aumento de peso. Cuando la retención de líquido es muy grave, pueden aparecer edemas: llamamos así a la hinchazón de pies, tobillos, cara o estomago y la ganancia de peso debidas a la acumulación de agua. El edema es un efecto secundario infrecuente. Aunque exista esta retención de líquidos, en ningún caso debemos tomar ningún tipo de diurético, aunque sea natural, a no ser que lo recete y lo controle muy estrictamente un médico y su psiquiatra esté informado.

### **51. ¿Debo tomar diuréticos cuando tenga retención de líquidos?**

No sin consultar al especialista. El consumo de diuréticos puede provocar una intoxicación por litio. El medico que prescribe el diurético debe de estar informado de la toma del litio y debe comunicar al psiquiatra referente el inicio del nuevo tratamiento para valorar un control más estrecho de la litemia con éste tipo de fármacos

### **52. ¿Cómo puede afectar el litio al tiroides?**

El litio puede interactuar con la glándula tiroides y llegar a causar hipotiroidismo subclínico. En éste caso se debe realizar un seguimiento analítico y ver la evolución. Cuando ya no es subclínico y presenta síntomas, el hipotiroidismo es una enfermedad en la que las hormonas tiroideas no pueden llegar a regular el metabolismo como la hacen habitualmente y es necesario hacer un tratamiento con medicación para volver a regular su función habitual. En la mayoría de casos, este hipotiroidismo está presente sólo en la analítica y no suele dar síntomas. Aún así, es un efecto secundario importante y permanente, pero que no nos obliga a dejar el litio, sobre todo si éste está siendo eficaz



para prevenir las recaídas. Se puede dar a las semanas de iniciar el tratamiento o después de años de estar tomándolo.

En menos del 1% de los pacientes hay un incremento de la hormona tiroidea (hipertirodismo), en este caso puede tratarse de una enfermedad autoinmune independiente del trastorno bipolar y que haya empeorado por el tratamiento con litio. Requerirá de un tratamiento especializado.

Por estos motivos, en los controles analíticos que se realizan para el seguimiento del tratamiento con litio, su psiquiatra solicitará también los parámetros relativos a su perfil tiroideo, al menos una vez al año.

### **53. ¿Cómo podemos tratar las alteraciones del tiroides producidas por el litio?**

El hipotiroidismo puede corregirse con el tratamiento con levotiroxina que es la propia hormona tiroidea producida artificialmente y no es motivo de retirada del tratamiento si este esta siendo efectivo a nivel de las recaías del trastorno bipolar.

### **54. ¿Cuáles son los efectos secundarios raros en el tratamiento con litio?**

Estos efectos se producen entre 1 y 10 pacientes de cada 1000 y suelen ser problemas en la visión, lesiones en la piel, arritmias, tener la orina oscura, fallos renales, problemas de memoria y convulsiones.

### **55. ¿Me puede afectar a la visión?**

En casos en los que los niveles de litio en sangre son demasiado altos puede aparecer visión borrosa, pero este efecto secundario es realmente infrecuente con niveles dentro de la normalidad. De todos modos, cuando nos estemos haciendo unas gafas o lentillas debemos informar al optometrista que estamos en tratamiento con litio. También se ha descrito incremento de la sensibilidad a la luz (fotofobia) que se puede paliar con el uso de gafas de sol para evitar lesiones de retina.

## **56. ¿Qué problemas en la piel puede generar el litio?**

Puede ser que seamos alérgicos a algún componente del fármaco y nos genere una reacción alérgica como un sarpullido en la piel. El litio suele empeorar el acné y la psoriasis, por lo que no sería el tratamiento de elección en personas que los padezcan. Entre los efectos secundarios muy infrecuentes encontramos picor, úlceras o caída del cabello.

## **57. ¿Puedo tomar el sol tomando el litio?**

En muchas personas también va a empeorar la reacción de la piel ante la exposición continuada al sol. Dicho de otro modo: es común que aparezcan manchas en la piel similares a las que suelen aparecer con la vejez cuando tomamos el sol. Por ello, es poco recomendable tomar el sol o los rayos UV durante mucho rato y si lo hacemos debemos usar el protector solar más alto posible.

## **58. ¿El litio puede dar pérdida de pelo?**

La caída del cabello se asocia a la alteración de los niveles de la hormona tiroidea y se puede corregir con el tratamiento del hipotiroidismo.

## **59. ¿Puede alterar el ritmo del corazón?**

Si sentimos que el corazón nos late de manera irregular, demasiado rápido o lento, debemos consultar a con el especialista. Debemos revisar la concentración de litio en sangre, pero sobre todo consultar urgentemente con un médico para valorar la realización de un electrocardiograma. Tener una frecuencia cardiaca más baja de lo habitual, o bradicardia, se debe a un efecto secundario muy raro que afecta a las células encargadas del ritmo del corazón. Si aparece este efecto secundario se debe retirar el tratamiento. Por el otro lado, que el corazón nos vaya más rápido o taquicardia, se debe probablemente a una elevación de la concentración de calcio en sangre y es tremendamente infrecuente.

## **60. ¿Qué significa si se presenta la orina oscura?**

El oscurecimiento de la orina es un síntoma de que el riñón no está trabajando como debería y si en algún momento del tratamiento presentamos oscurecimiento de la orina, debemos acudir a urgencias para valorar la función renal.

## **61. ¿Qué es el fallo renal?**

El fallo renal es un efecto secundario raro pero muy grave y es uno de los principales motivos por los que se realiza el seguimiento analítico. Se asocia a intoxicaciones con litio. El riesgo comparado con la población general es seis veces más para los tratados con litio. La clínica puede ser aguda, el riñón deja de producir orina, o crónica y se detecta en las analíticas de seguimiento.

## **62. ¿Puede el litio afectar a la memoria?**

Es difícil atribuir la afectación de la memoria directamente al tratamiento con litio, ya que el propio trastorno bipolar puede dar afectación de la memoria, sobre todo si persiste un estado de ánimo bajo, aunque no llegue a depresión. Distintos estudios demuestran que la mayoría de los problemas de memoria que padecen las personas con trastorno bipolar se asocian o bien a la presencia constante de sintomatología depresiva leve, a elevada ansiedad o insomnio, o bien a un número muy alto de episodios maníacos graves (más de 14-15 episodios), pero raramente al litio.

## **63. ¿Puede afectar al habla?**

Sí, es cierto que, especialmente en los primeros meses de tratamiento, pueden existir dificultades para encontrar palabras a la hora de expresarse, pero este efecto secundario suele mejorar con el paso del tiempo.

## **64. ¿Qué son las convulsiones?**

Las convulsiones son un efecto secundario grave muy poco frecuente) y que requiere de una asistencia médica inmediata urgente. Pueden ocurrir en el caso de niveles tóxicos de litio.

## **65. ¿Qué se debe hacer si se cree que se tiene algún efecto secundario causado por el litio?**

Primero, explicárselo a su psiquiatra. Él sabrá valorar mejor que nadie si aquella molestia a la que usted se refiere es o no debida al litio. En ocasiones podemos asociar de manera errónea síntomas al tratamiento que en realidad no tienen su origen en él.

## **66. ¿Se pueden solucionar los efectos secundarios?**

Es probable que el psiquiatra nos pueda ayudar a atenuar alguna de las molestias. Algunos efectos secundarios van a desaparecer a lo largo del tiempo sin necesidad de realizar ninguna acción, ya que el cuerpo va a ir creando tolerancia a los mismos. Otras molestias van a hacer necesario un cambio de forma de tomar la medicación.

Algunos efectos secundarios son subsanables añadiendo una segunda medicación. Obviamente esta decisión la debe tomar el psiquiatra de forma consensuada con el paciente, ya que debemos pensar que esa segunda medicación también va a poder tener sus propios efectos secundarios.

## **67. ¿Es lo mismo tomar la dosis en varias tomas que en una sola toma?**

Hay una gran diferencia entre realizar una sola toma de medicación que acumule toda la dosis diaria o tomar la dosis repartida en dos o más tomas. Teóricamente, la mejor manera de tomar el litio sería con tres o cuatro tomas al día, ya que así evitamos grandes concentraciones en sangre al cabo de dos horas de tomar la pastilla, lo que generalmente se asocia a mayores molestias. El gran inconveniente de repartir tanto la dosis es que va a ser mucho más probable que olvidemos tomar parte de la medicación. Al realizar menos tomas tendremos menos probabilidades de olvidar la medicación, pero los efectos secundarios podrían ser más molestos.

## **68. ¿Cómo se decide qué hacer con la medicación si se presenta algún efecto secundario?**

La alianza médico-paciente es fundamental para valorar de manera conjunta los riesgos y beneficios que supone el tratamiento con litio porque ante algunos efectos secundarios no va a quedar otro remedio que el de aprender a convivir con ellos. Sobre todo si los beneficios que aporta el litio superan de largo a las molestias.

En definitiva, es imprescindible preguntarle al psiquiatra cualquier duda que se tenga respecto al tratamiento.

## **69. ¿Puede ser malo el Litio?**

No. Las medicaciones no son buenas ni malas. Antes de que una medicación pueda ser indicada para un tratamiento, debe pasar por muchos procesos que aseguran que ésta es segura y aporta un beneficio.

## **70. ¿Cómo se sabe que el litio es seguro?**

Es obligatorio realizar estudios sobre la la eficacia del fármaco, su tolerabilidad y su seguridad. Mediante estos estudios se procede a la aprobación o no del fármaco. Vamos a poner un ejemplo, un fármaco que presentara mucha eficacia pero tuviera muchos efectos indeseados o problemas médicos graves claramente asociados no sería aceptado para su venta. Tampoco lo serían fármacos que no dieran ninguna molestia pero tampoco tuvieran ningún efecto terapéutico.

El litio, aunque empezó a comercializarse cuando las legislaciones sobre aprobación de fármacos eran algo menos exigentes, ha pasado posteriormente por infinidad de estudios. Precisamente por ser un fármaco disponible desde hace más de sesenta años, tenemos muchísima información acerca de él.

## **71. ¿Hay algunas situaciones médicas con las que se debe tener cuidado con el Litio?**

Sí. Después de haber pasado todos los estudios de seguridad, hay algunas situaciones que debemos tener en cuenta con el tratamiento con Litio.

## **72. ¿Se puede tomar litio si se tienen problemas de corazón?**

Depende. La mayoría de problemas del corazón no imposibilitan el tratamiento con litio, pero tenemos que considerar que los efectos secundarios de tipo cardíaco pueden ser importantes en las arritmias. Distintos estudios señalan que las personas con un diagnóstico de trastorno bipolar tienen mayor riesgo de padecer una patología cardíaca. Ello no se debe a ninguna implicación genética o fisiológica de las dos enfermedades. Se trata de una relación más simple y que podemos evitar. La mayor frecuencia de enfermedades del corazón en personas con trastorno bipolar se debe principalmente a la mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular. Estamos hablando de no llevar una vida activa, el sobrepeso, las dietas inadecuadas o el consumo de tabaco.

## **73. ¿Con que problemas de corazón no es recomendable el tratamiento con litio?**

No es recomendable iniciar tratamiento con litio si se padecen alteraciones del ritmo cardíaco graves como alargamiento del QT o el Síndrome de Brugada.

## **74. ¿Se puede tomar litio si se tienen problemas de riñón?**

En este caso existen otras alternativas como tratamiento que pueden estar más indicadas. Como ya hemos visto, el litio tiene metabolismo renal y eso significa que su eliminación del cuerpo depende principalmente de que la función del riñón este conservada. Si el riñón presenta algún tipo de problema, el psiquiatra priorizará otro tipo de tratamiento estabilizador que por ejemplo se metabolice por el hígado.

## **75. ¿Puede el litio dañar el cerebro?**

En principio no, pero depende de si los niveles de litio en sangre son los adecuados. El litio no solamente no daña el cerebro sino que lo protege y facilita el crecimiento de

nuevas neuronas. Por ello, los especialistas consideran al litio como un fármaco neuroprotector que incluso ha sido probado como tratamiento para la demencia sin éxito.

Por el contrario, si se da una intoxicación por litio, esta puede causar afectaciones graves que pueden persistir en el tiempo. Cuando las concentraciones de litio en sangre sobrepasan los 2 o 3 mmol/L se considera una intoxicación muy grave y se pueden producir lesiones en el cerebelo que pueden ser permanentes. Dado que una de las funciones del cerebelo es coordinación del movimiento, las lesiones del cerebelo pueden causar pérdida de precisión del movimiento y descoordinación.

## **76. ¿Existe la intoxicación por litio?**

Sí. La intoxicación por litio es potencialmente grave y debe tratarse a nivel hospitalario. La intoxicación se produce cuando los niveles de litio sobrepasan los 2.0 mmol/L, aunque hay gente que puede presentar síntomas de intoxicación con niveles más bajos.

## **77. ¿Cuáles son los síntomas de una intoxicación por litio?**

La aparición súbita de muchos efectos secundarios o el empeoramiento repentino de los que ya sufríamos pueden indicar el inicio de una intoxicación. Los síntomas que debemos tener en cuenta son:

- Agravamiento de la diarrea, vómitos o malestar físico general.
- Debilidad muscular, falta de coordinación, convulsiones.
- Fatiga repentina, problemas de equilibrio, mareos y vértigos.
- Dificultades para caminar y/o hablar.
- Ruidos o zumbidos en los oídos.
- Visión borrosa.

## **78. ¿Qué se debe hacer si se presenta alguno de estos síntomas?**

Acudir inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano y explicar que toma litio, ya que una intoxicación por litio es una circunstancia médica potencialmente muy grave.

Es importante acudir lo antes posible. Si se trata de una verdadera intoxicación por litio, cada hora cuenta. Dada la clínica tan llamativa que provoca, es difícil pasar por alto una intoxicación por Litio.

### **79. ¿Puede darse una intoxicación aún tomando siempre la misma dosis?**

Sí. Un motivo muy común es estar tomando más medicación por error. No es poco frecuente el equivocarse en la preparación del pastillero o de tipo de comprimido. Todos nos equivocamos y esta es una de las principales causas de intoxicación. La deshidratación también es una causa muy habitual.

### **80. ¿Se debe ir con cuidado con la hidratación?**

Sí. Otra causa muy común de aumento súbito de la litemia es la deshidratación. Si por algún motivo (una intoxicación o intolerancia alimentaria, una gastroenteritis por infección vírica, bacteriana o parasitaria, etc.) presentamos abundantes vómitos y/o diarreas durante al menos dos días tenemos un alto riesgo de deshidratación. En este caso, el litio puede aumentar su presencia relativa en nuestro cuerpo, con el agravante que el aumento de litio puede por sí mismo provocar aún más diarrea y vómitos. Por ello, cualquier persona que tome litio debe contactar rápidamente con su psiquiatra en el caso de que presente un cuadro de gastroenteritis, para que reduzca las tomas de litio durante unos días.

### **81. ¿En épocas de mucho calor se debe extremar la precaución?**

Sí. Otro motivo clásico de deshidratación es la sudoración excesiva, bien sea por alguna medicación, por el calor extremo o por un esfuerzo físico importante. Si el episodio de sudoración es aislado no se debe tomar ninguna medida (un día caloroso, una actividad física puntual) más que reponer líquidos. Si la sudoración es repetida en el tiempo como por ejemplo un verano muy caluroso, debemos consultar con el psiquiatra.

### **82. ¿La sauna está indicada tomando litio?**

Precisamente por este motivo, una práctica como la sauna está del todo desaconsejada para las personas que toman litio.



### **83. ¿Debo ir con cuidado con la sal de la dieta?**

Otra causa habitual ya comentada del aumento de la litemia es reducir bruscamente los niveles de sal en las comidas: si se debe reducir la sal, se hará de un modo progresivo, lento y escalonado.

### **84. ¿Puede el litio interactuar con otras medicaciones?**

Sí. Cuando estamos tomando litio y vamos a empezar algún medicamento nuevo por cualquier otro motivo, debemos informar al médico de que estamos tomando litio para que valore si pueden interactuar.

### **85. ¿Cuáles son las medicaciones que incrementan los niveles de litio?**

Medicamentos que pueden incrementar los niveles de litio:

- Metronidazol
- AINE's (AAS, Ibuprofeno, Naproxeno, etc.)
- Inhibidores delectivos de la COX2
- Diureticos
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Corticoides
- Trtraciclinas

### **86. ¿Cuáles son las medicaciones que disminuyen los niveles de litio?**

Medicamentos que pueden disminuir los niveles de litio:

- Xantinas
- Productos con bicarbonato sódico
- Diuréticos
- Urea

## **87. ¿Cuáles son las medicaciones que pueden ser tóxicas en combinación con el litio?**

Medicamentos que en raras ocasiones pueden producir toxicidad en el sistema nervioso central en combinación con el litio:

- Antipsicóticos (sobre todo haloperidol a dosis altas)
- Flupentixol
- Diazepam
- Tioridazina
- Flufenacina
- Clorpromacina
- Clozapina

## **88. ¿Puedo tomar litio durante el embarazo?**

Sí. Lo ideal sería que se pudiera planificar el embarazo con su psiquiatra y decidir si se hacen cambios de medicación antes de empezar a buscar un embarazo. A veces y dependiendo de cada caso se puede valorar la retirada del tratamiento durante el periodo de embarazo o hacer algún cambio para minimizar riesgos para el feto. Otras veces no es posible y se puede tener un embarazo con el tratamiento con litio teniendo en cuenta alguna información sobre los riesgos que implica.

En las mujeres con recaídas frecuentes se recomienda mantener el tratamiento durante el embarazo e intentar disminuir la dosis de litio durante el primer trimestre. Hay que realizar un seguimiento analítico más intensivo durante el embarazo para valorar los posibles cambios en la concentración de litio en sangre que se pueden dar por los cambios fisiológicos que el embarazo implica.

## **89. ¿Qué debo saber sobre el litio y el embarazo?**

Los tres primeros meses de embarazo son los que tienen más riesgo de afectar al feto si se está tomando litio. El litio atraviesa la placenta con el flujo sanguíneo umbilical y también se encuentra en elevadas concentraciones en el líquido amniótico. Los riesgos para el feto van desde malformaciones cardíacas o del ritmo cardíaco hasta nacimientos

prematureros. La anomalía cardíaca más característica es la de Ebstein que aparece en uno de cada 20.000 nacimientos en la población general y que tomando tratamiento con litio el riesgo aumenta hasta tener una prevalencia de uno de cada 1.000 - 2.000 nacimientos. Se puede detectar ésta anomalía por ecografía a partir de la semana 18-20 y en la mayoría de casos tiene tratamiento quirúrgico.

Los hijos de madres en tratamiento con litio presentan un desarrollo normal.

### **90. ¿Le puedo dar el pecho a mi hijo si estoy tomando litio?**

No. Las concentraciones de litio en la leche materna llegan a ser del 40% de la presente en la sangre materna. Esta concentración es suficiente para poder generar alteraciones en la glándula tiroides y afectar de manera permanente al recién nacido (cretinismo). Hay que decidir junto con el psiquiatra si no damos el pecho o si damos el pecho y dejamos de tomar la medicación. Es muy importante tener en cuenta que el periodo después del parto es de elevado riesgo para presentar descompensaciones en el estado del ánimo antes de tomar una decisión en éste aspecto.

### **91. ¿Me puedo quedar embarazada tomando litio?**

Sí. El litio no afecta a la menstruación ni a la funcionalidad ovárica.

### **92. ¿El litio puede afectar a la efectividad del tratamiento contraceptivo?**

No directamente. No se ha visto que el litio reduzca la efectividad de la medicación contraceptiva, pero si se han presentado vómitos o diarrea como resultado de la toma del litio, deberemos tomar otras medidas anticonceptivas adicionales en ese momento.

### **93. ¿Qué pasa cuando me hago mayor y sigo tomando litio?**

A medida que nos hacemos mayores aumentan las posibilidades de presentar algún efecto secundario del litio. Por eso es importante el seguimiento clínico y analítico por parte de su psiquiatra y su medico de cabecera. Es posible que tengamos que reducir dosis en función de la evolución o valorar otras medicaciones.

## **94. ¿Cuánto tiempo debo tomar litio?**

Es probable que el tratamiento con litio sea para toda la vida. Cuanto más tiempo sea posible tomarlo, mejor estabilidad podremos presentar. La evolución y la aparición de efectos secundarios, sobretodo la afectación de la función renal, nos determinaran la continuidad del tratamiento.

## **95. ¿Puedo dejar el litio cuando quiera?**

No es recomendable. Primero porque siempre que uno quiere tomar una decisión respecto a la medicación, lo debe consultar con el psiquiatra y e intentar llegar a un acuerdo o en su defecto seguir las indicaciones para retirar de forma segura la medicación. Una retirada brusca de muchas medicaciones puede dar efectos indeseados y en ocasiones graves. Segundo porque si dejamos el tratamiento de golpe, hay mucho riesgo de hacer una descompensación maniaca. Y tercero, porque una vez retirado el litio, si se vuelve a reintroducir, en ocasiones se ha visto que su efectividad disminuye comparado con la época en que se ha tomado anteriormente.

## **96. ¿Me puedo volver adicto/a al litio?**

No. El litio no tiene capacidad de generar tolerancia ni dependencia que son las características que tienen los fármacos y las drogas que pueden llegar a ser adictivas.

## **97. ¿Puedo conducir si tomo litio?**

Sí. Se debe informar al médico de la revisión para el carnet de conducir de su enfermedad y el tratamiento en el momento de solicitar el carnet o de renovarlo y deberá pedir un informe clínico a su psiquiatra para presentarlo en la visita médica para los trámites del carnet. Ni el trastorno bipolar ni su tratamiento son un impedimento para la conducción si están estables, tratados y realiza el seguimiento con su psiquiatra.

## **98. ¿Puedo beber alcohol tomando litio?**

No está recomendado. El litio puede aumentar los efectos del alcohol en el cerebro por eso se recomienda no consumir alcohol. Hoy en día sabemos que las personas que tienen un trastorno bipolar y consumen alcohol a diario van a sufrir una peor evolución de la enfermedad, con mayor tendencia a la depresión.

## **99. ¿Hay alguna comida o bebida que no deba tomar con el tratamiento con litio?**

No. No hay comidas ni bebidas, a excepción de bebidas alcohólicas que interaccionen con el litio. Las bebidas estimulantes que contienen elevadas cantidades de cafeína no interaccionan con el Litio directamente, pero no están recomendadas debido a que pueden afectar al estado del ánimo. Recordemos que deberíamos mantener siempre la misma cantidad de sal en la dieta para evitar cambios en la concentración de litio en sangre.

## **100. ¿Qué hago si me he olvidado una toma de litio?**

Si han pasado menos de 12 horas desde la última toma, se debe tomar la dosis que se ha saltado y luego seguir tomando la dosis que tenía pautada. Si han pasado más de 12 horas desde la última toma, debemos tomarnos la próxima dosis que nos tocaría según la pauta y no tomar la que nos hemos saltado.

Y ahora a los autores nos gustaría regalarle una pregunta...

## **101. ¿Hay estudios en marcha que investiguen sobre el litio?**

¡Claro que sí!

Aunque es un fármaco muy antiguo, todavía hay muchos aspectos que deben ser estudiados. Por ejemplo porqué hay personas que responden muy bien al tratamiento y otras que no. O porque algunas tienen efectos secundarios graves y otras nunca los van a tener. Para todo eso hay muchos estudios en todo el mundo que intentan esclarecer estas incógnitas y muchas más.

Los autores de este libro están en algunos de éstos proyectos y si usted quiere ayudar a que la ciencia siga avanzando en el terreno del litio y el trastorno bipolar, no dude en contactarnos.

