

Elementos Predictores del Trastorno Bipolar

Predictors of Bipolar Disorder

Laura Mendoza *, José Roberto Galindo **, Juan C. Munguia ***

* Residente de Primer Año del Postgrado de Psiquiatría de Honduras

** Residente de Segundo Año del Postgrado de Psiquiatría de Honduras

*** Médico Psiquiatra

Resumen

El trastorno bipolar (TB) es una alteración del estado de ánimo caracterizada por episodios diferenciados de manía, hipomanía, depresión, o mixtos; tiene un intermedio en el cual el paciente puede estar eutímico. Además de las oscilaciones en el afecto, hay cambios en el nivel de energía, actividad y funcionalidad. Los elementos predictores del TB engloban una variedad de condiciones; entre ellas están los factores de riesgo, el temperamento premórbido y la fase prodrómica. En conjunto estos componentes nos pueden orientar para el diagnóstico prematuro de esta patología. En esta revisión se discutirán los diferentes elementos que se observan previo al TB con el objetivo de identificar precozmente e intervenir y lograr retrasar, disminuir la severidad, y prevenir la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: *Trastorno bipolar, predictores, factores de riesgo, temperamento premórbido, etapa prodrómica*

Abstract

Bipolar disorder is a mood disturbance disorder characterized by manic, hypomanic, depressive or mixed episodes; it has an intermediate period in which the person can be in a euthymic state. Besides the mood swings, there are changes in energy level, activity and functionality. The Bipolar Disorder (BD) predictors include a variety of elements, like risk factors, premorbid temperament, and prodromal phase. These elements can orient us to a premature diagnosis of BD. In this review we will discuss the different elements that can be found previous to BD with the objective of early identification and intervention so we can delay, decrease the severity, and prevent the progression of the disorder.

Keywords: *Bipolar disorder, predictors, risk factors, premorbid temperament, prodromal phase*

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) también conocido como enfermedad maníaco-depresiva, es una alteración del estado de ánimo en el que se

aprecian cambios en el nivel de energía, actividad, y en la habilidad para poder realizar actividades diarias. Se pueden presentar episodios depresivos, maníacos, hipomaníacos, mixtos, o el paciente puede

estar durante tiempos eutímico. Tiene una evolución crónica y recurrente. Los síntomas de este trastorno pueden resultar en daño de las relaciones interpersonales, nivel bajo de funcionamiento en el estudio o en el trabajo, y a veces en el suicidio. Pero los pacientes con esta enfermedad pueden recibir tratamiento y llevar una vida funcional y productiva. ⁽²²⁾

Hay dos tipos principales, son el trastorno bipolar tipo I (TBI) y el tipo II (TBII). El tipo I es caracterizado por episodios de manía y depresión, y el tipo II presenta episodios de hipomanía y depresión. La distinción principal entre ambos es la severidad de los síntomas maníacos. La manía causa impedimento severo en la funcionalidad, incluye síntomas de psicosis, y muchas veces requiere de hospitalización. En contraste, la hipomanía, no es lo suficientemente severa para causar deterioro significativo en la funcionalidad laboral, y social; no es necesaria la hospitalización en estos pacientes. ⁽²³⁾

Es importante mencionar que el TB se manifiesta usualmente en la adolescencia media o tardía o la adultez temprana (15-25 años aproximadamente); en una etapa de gran desarrollo emocional y cognitivo. Es aquí que la persona logra una mejor auto-comprensión, y moldea su interacción social. ⁽²⁴⁾

Muy poco es conocido sobre las fases tempranas del trastorno bipolar y mucho de lo que se conoce deriva de estudios en poblaciones en riesgo (hijos de quienes padecen trastorno bipolar). A pesar que los factores genéticos pueden jugar un rol importante en el desarrollo del trastorno, una proporción significativa de pacientes no tendrán historia familiar de enfermedad bipolar. ⁽²⁵⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil estimar la incidencia de TB. Esto es porque la enfermedad se hace evidente después de un largo periodo. Usualmente en el primer episodio no es diagnosticada debido a que en la mayoría de casos comienza con un episodio depresivo, y el paciente no acude a consulta. Se calcula que alrededor del 10% de personas con depresión desarrollen alguna de las variantes de TB. Hay varios estudios con diferentes cifras de prevalencia e incidencia. Es probable que la prevalencia real de esta enfermedad es mayor de la reportada, ya que hay evidencia de que es infra diagnosticada. ⁽²⁶⁾

En un estudio realizado se calculó que la prevalencia de TB tipo I en la población general es entre el 1-2%. ⁽²⁷⁾ ⁽²²⁾ En un estudio epidemiológico que se llevó a cabo a nivel mundial basado en la Iniciativa de Encuesta sobre la Salud Mental, reportó prevalencia a lo largo de la vida del espectro bipolar de aproximadamente un 2,4%, y estimó 0,6% para el TB tipo I, 0,4% para el TB tipo II y 1,4% para otras formas del TB. ⁽²⁸⁾

Este trastorno normalmente presenta una evolución que se caracteriza por ser recurrente y crónica. ⁽²²⁾ ⁽²⁸⁾ En un estudio realizado concluyen que el número de episodios que presentan los pacientes son muy diferentes de individuo a individuo; pero se ha visto que son aproximadamente 6 episodios. El curso varía también dependiendo de si el paciente recibe tratamiento, si lo toma adecuadamente etc. Los episodios tienen una duración aproximada de 13 semanas. ⁽²⁸⁾

La probabilidad de recuperación depende del número de episodios; entre más episodios,

hay mayor dificultad de recuperación. Los pacientes que son cicladores rápidos tienen peor pronóstico debido a la frecuencia de episodios, ya que presentan 4 o más episodios por año; esto dificulta su recuperación. ⁽²⁸⁾

En general, el retraso en el diagnóstico y el subdiagnóstico del TB es un problema significativo y multifactorial en la práctica psiquiátrica, confundiéndose con esquizofrenia o trastornos depresivos.

NOSOLOGÍA

Manía e hipomanía

Los síntomas maníacos son lo que diferencian al TB, y por lo tanto determinan la condición bipolar. En este trastorno del 12 al 16 % no experimentan los 2 polos de la enfermedad. Estudios prospectivos confirman que la manía unipolar puede durar de 15 a 30 años sin experimentar episodios depresivos. Los síntomas de manía pueden estar durante aproximadamente el 10% del tiempo frente a un 40% del tiempo de los síntomas depresivos. Los pacientes pueden presentar disminución de la necesidad de dormir, verborrea, aceleración del pensamiento, incremento de la actividad, y su capacidad de juicio suele estar comprometida. Estos pacientes exhiben un humor expansivo, que puede ser eufórico o irritable. ⁽²⁸⁾

Depresión

Los pacientes con TB, cambian de polaridad aproximadamente 3 veces al año y pasan la mitad del tiempo con síntomas afectivos, dentro de los cuales los depresivos son 3 veces más frecuentes. Los criterios diagnósticos para los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar son similares a los de la

depresión unipolar. Pero la evidencia nos menciona que los “síntomas atípicos” como la hipersomnia y la hiperfagia, la inhibición psicomotora, las características psicóticas y/o culpabilidad patológica, la labilidad afectiva, así como episodios más cortos, son comunes en la depresión bipolar. ⁽²⁸⁾

En un estudio realizado en pacientes con TB se notó que inicialmente presentaron síntomas depresivos que impactaron su calidad de vida. Perugi et. al. encontró que la depresión es el tipo de comienzo más común en los pacientes con su primer episodio bipolar y sugiere que la depresión podría ser el síntoma clínico reconocible más temprano del TB que lleva a los pacientes en búsqueda de tratamiento. La presencia de depresión y ansiedad en todos los pacientes estudiados, así como taquipsiquia y labilidad afectiva en dos de estos, sugieren que ciertos elementos psicopatológicos que ocurren en el episodio depresivo podrían ser signos de riesgo para evolucionar a un trastorno bipolar. ⁽²⁹⁾

ETIOPATOGENIA

Más del 50% de pacientes con TB tienen un familiar de primer grado con un trastorno del estado de ánimo, y los descendientes de este grupo de pacientes tienen un riesgo 5-10 veces mayor de desarrollar la enfermedad que es resto de la población. Sin embargo, aún no existe un patrón hereditario simple, apoyándose en una herencia poli génica, dentro de la cual se incluyen variantes de los genes CACNA1C, ODZ4 y NCAN. Hay anomalías neurohormonales en el TB; se ha observado una disfunción del eje hipotalámico-pituitario-adrenal en todas las

etapas de la enfermedad, incluso durante los periodos asintomáticos. En estudios neuronatómicos del TB han encontrado una dilatación de los ventrículos y anomalías en los lóbulos frontales y temporales. También se ha encontrado un menor volumen de la sustancia gris y anomalías funcionales en la actividad neuronal de la circunvolución frontal superior izquierda, la circunvolución frontal medial, y la ínsula izquierda.⁽²⁸⁾

ELEMENTOS PREDICTORES

Los elementos predictores de TB engloban una variedad de condiciones; entre ellas, están los factores de riesgo, fase premórbida y la fase prodrómica. En conjunto estos componentes nos pueden orientar para el diagnóstico prematuro de esta patología.⁽³⁰⁾

La identificación precoz del TB, especialmente en adultos jóvenes ha generado gran interés. El deterioro relevante y la severidad asociada con esta enfermedad le da énfasis a la importancia del reconocimiento e intervención precoz de ella. El concepto de un estado precursor que consiste en Síntomas subsindrómicos (exhibición de síntomas que no son lo suficientemente severos para cumplir criterios diagnósticos de un episodio en este caso afectivo) es todavía considerado un tema controversial para el TB. Ha habido muchas propuestas para determinar cuáles personas están en mayor riesgo de desarrollar este trastorno.⁽³¹⁾

La detección temprana e intervención tiene el potencial de retrasar, disminuir la severidad, y prevenir la progresión de la enfermedad. Hay varios conjuntos de síntomas y factores de riesgo que pueden estar presentes previo al TB, por lo tanto, existen características clínicas que incluyen rasgos de personalidad,

riesgo genético, y factores como síntomas prodrómicos que nos pueden ayudar a captar personas que están en riesgo de TB.⁽³⁰⁾

FACTORES DE RIESGO

Para reconocer e identificar los factores de riesgo para el desarrollo de TB debemos verlo desde una perspectiva longitudinal. Estos factores comienzan desde los orígenes de la persona, su niñez y adolescencia. Hay varios factores de mucha relevancia para analizar el curso del trastorno afectivo; incluyendo los trastornos mentales durante la niñez y adolescencia, síntomas afectivos durante la adolescencia, síntomas somáticos, eventos adversos traumáticas durante estas etapas, rasgos ciclotímicos, abuso de sustancias y la historia familiar.⁽²⁵⁾

El marcador temprano mejor estudiado es la historia familiar. Este elemento ha tenido mucha aceptación en la práctica clínica. El antecedente familiar es un predictor de mucho valor. Los adolescentes con hipomanía o trastorno depresivo mayor, quienes tienen un familiar de 1er o 2do grado de consanguinidad con TB tienen mayor probabilidad de desarrollarlo en comparación con los que no tienen este antecedente.⁽³²⁾

Strakowski reportó la presencia de otros diagnósticos psiquiátricos antes de la ocurrencia del trastorno bipolar y demostró que los pacientes con trastornos ansiosos, depresivos o con problemas de conducta durante la adolescencia, tiene un riesgo elevado de desarrollar trastorno bipolar clínico o subclínico durante la adultez temprana.⁽²⁹⁾

Hay señales tempranas que se pueden observar durante la adolescencia, como la fluctuación del humor, ansiedad, hiperexcitación, síntomas somáticos, desregulación en la conducta, problemas de atención, y conflictos escolares.⁽³²⁾

Los trastornos psiquiátricos de la niñez y adolescencia relacionados con TB son diversos, entre ellos está la ansiedad de separación, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, síndrome de estrés postraumático, trastornos del comportamiento (ej. Trastorno disocial desafiante y oposicionista), síndrome de déficit de atención e hiperactividad, y abuso de sustancias.⁽³²⁾

Un elemento importante de considerar es el papel del trauma durante la infancia. Se han realizado varios estudios sobre este tema en específico; y se ha observado que el trauma infantil es frecuente en pacientes con TB. En los subtipos de trauma (emocional, físico y sexual), el abuso emocional es el que más afecta a los pacientes con TB. Se ha observado una asociación importante entre el abuso sexual y las personas con TBI. En el TBII se ha visto mucha negligencia y abandono emocional en la niñez.⁽³³⁾

El trauma infantil está asociado a varias características del TB, incluyendo inicio más temprano de la enfermedad, el ciclaje rápido, y características psicóticas en el trastorno. También está relacionado con un número mayor de episodios afectivos, ideación e intento suicida, y a la comorbilidad de uso de sustancias.⁽³³⁾

TEMPERAMENTO PREMÓRBIDO

Cuando hablamos de Temperamento premórbido nos referimos al período anterior al comienzo de los síntomas de la enfermedad. El temperamento es el comportamiento estable de manera temporal con una fuerte reacción afectiva y se asocia con la base psicobiológica de la personalidad, por ejemplo, el nivel de actividad, ritmo, ánimo y la cognición. Podría ser descrito como la disposición que tiene el individuo a determinados patrones de respuesta emocional, labilidad afectiva y nivel de sensibilidad ante los estímulos. Cloninger refiere que el temperamento está compuesto por cuatro elementos: la búsqueda de lo novedoso, la evitación del daño o peligro, la dependencia de la recompensa y la perseverancia. El describió cuatro tipos de temperamento: evasivo, impulsivo, dependiente y persistente y su relación con los trastornos de personalidad.⁽³⁴⁾

La desregulación temperamental es la patología fundamental de los trastornos del estado del ánimo. Akiskal propuso 5 diferentes tipos de temperamento: depresivo, ciclotímico, hipertímico, irritable y ansioso. En el temperamento ciclotímico hay rápidos cambios en el humor, e inestabilidad en la energía y auto-estima. Las personas con temperamento irritable son particularmente críticos, escépticos, y se quejan, sobre todo. Los temperamentos ciclotímicos, irritable, e hipertímico son más frecuente en el TB que en pacientes con otros tipos de patología psiquiátrica.⁽³⁵⁾

Según Emil Kraepelin, la enfermedad psiquiátrica surge a partir una predisposición individual que afecta a los factores genéticos.

El refiere que los pacientes con TB suelen tener una personalidad previa muy parecida al cuadro clínico, pero de menor intensidad. Describe este temperamento como irritable y cambiante. Es así que define al temperamento como un estado premórbido de la patología psiquiátrica y considera estos temperamentos afectivos como las formas leves del TB. Considera la distimia y la ciclotimia como una expresión precursora del TB y de la depresión mayor.⁽³⁴⁾

AMBIENTE

El TB afecta y está afectado por el ambiente. Altos niveles de emoción expresada (hostilidad, crítica), estilos de comunicación afectiva negativa y bajos niveles de cuidado maternal se han asociado con síntomas afectivos más severos. Las dimensiones del funcionamiento familiar, extraída de la teoría sistémica de la familia (especialmente conflicto familiar, adaptabilidad, cohesión) se correlacionan con la severidad de síntomas en los adolescentes con TB. Las familias con TB reportan menos cohesión y adaptabilidad y niveles más altos de conflicto. La farmacoterapia parece ser más efectiva en aquellos que tienen familias menos conflictivas. Quienes estaban en familias con menor cohesión tenían tasas más altas de comorbilidades con déficit de atención, trastorno oposicionista desafiante y otros trastornos que se relacionan en el continuum del TB.⁽³⁵⁾

ETAPA PRODRÓMICA

La etapa prodrómica es el período de tiempo que precede la enfermedad, son los signos y síntomas precoces que preceden a las manifestaciones agudas y características en

este caso del trastorno bipolar; se consideran predictores longitudinales de corto plazo.⁽³⁷⁾ Se refiere a las manifestaciones clínicas, atenuadas, generalmente inespecíficas, que preceden a la instauración de síntomas francos. El concepto premórbido es útil porque nos proporciona con un esquema para comprender el desarrollo del trastorno.⁽²⁴⁾

El pródromo inicial es el período en que se puede identificar inicialmente los signos y síntomas; y se subdivide en pródromo distal o temprano y pródromo proximal o tardío. El distal se observa en la adolescencia y el proximal se percibe en la adultez temprana.⁽²⁴⁾

Hasta la fecha, hay pocos estudios que caracterizan el pródromo del TB en detalle. Las características que se han asociado más frecuentemente previo al primer episodio, o al episodio recurrente de manía: humor depresivo, alteración en el nivel de energía, cambios en el patrón de sueño, discuten fácil y frecuentemente, irritabilidad, fluctuaciones anímicas, conducta de riesgo, hipersensibilidad emocional, labilidad emocional, disminución en la concentración, alteraciones psicomotoras, aislamiento social, deterioro en la funcionalidad, ansiedad, ideación y/o intento suicida. Todos estos síntomas se presentan con una intensidad leve; no tan intensos como para ser considerados criterios diagnósticos; son más atenuados.⁽³¹⁾

Hay investigaciones que sugieren que aproximadamente el 40-50% de individuos con trastorno depresivo mayor (TDM) exhiben características prodrómicas hipomaníacas durante su vida. Los pacientes con trastorno depresivo mayor y con historia de características hipomaníacas tienen más

incapacidad en su vida y más probabilidad de conversión a TBI en comparación con los que no tienen características hipomaniacas. Los niños, adolescentes, y jóvenes adultos ciclotímicos son caracterizados por ser irritables, agresivos, presentan ira explosiva, son emocionalmente hipersensibles, y tienen labilidad efectiva.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

El periodo prodrómico también es descrito como un periodo en el que la persona presenta ánimo expansivo, y éste le ha causado problemas y/o alteración en el funcionamiento, irritabilidad que se hace evidente porque la persona inicia discusiones, o puede gritarle o incluso golpear a las demás personas, puede presentar otros síntomas adicionales, pero no cumple criterios para hipomanía o para manía. El inicio agudo del cuadro clínico es frecuente en los pacientes con TB de inicio temprano o tardío, que es la presentación más común en comparación con el patrón insidioso o subagudo. Refiriéndose a la progresión de síntomas, hay aumento de la frecuencia de ellos con la edad. Los síntomas de irritabilidad/descontrol han permitido distinguir precozmente a los pacientes con TB de los pacientes con patologías similares como el déficit de atención e hiperactividad.⁽³⁸⁾

Algunas técnicas de psicoeducación incluyen la identificación temprana de síntomas de descompensación para episodios maníacos y depresivos. Pese a que algunos estudios han reportado que 3l 28-50% de los pacientes no reconocen signos tempranos. Dentro de los más comúnmente reportados para manía son cambios en la energía y la actividad (aumento), alteraciones en el patrón del sueño y para depresión cambios en el pensamiento, pérdida de energía y ánimo bajo. Otros

estudios incluyen locuacidad, irritabilidad, pensamiento acelerado como signos tempranos para manía/hipomanía mientras que hipersomnia y aislamiento para depresión. La población joven tiene mayor probabilidad de detectar estos signos tempranos, comparados con la población de mayor edad.⁽³⁹⁾

CONCLUSIÓN

Es de suma importancia ver al trastorno bipolar con una perspectiva longitudinal, no con una perspectiva puramente transversal; es un continuum. Se debe indagar en la historia del individuo desde la niñez hasta el momento en que llegan al consultorio. Que eventos ha habido en su vida, como ha sido la dinámica familiar, en qué condiciones ha vivido su vida, como ha sido su temperamento, cuáles han sido eventos negativos en su vida, qué estresores han desencadenado el episodio; es ver al paciente como un todo, no solo como la parte que observamos en el presente. Al hacer la evaluación de esta manera podemos darnos cuenta de cuales personas tienen factores de riesgo, predisposición, estados subsindrómicos, lo cual nos llevaría a la prevención o a la detección temprana. También es de ayuda diagnóstica. Los predictores no solo nos ayudan para prevención del primer episodio de la enfermedad, sino que también se usan como factores que nos pueden orientar a las recaídas del paciente, como por ejemplo los síntomas subsindrómicos. Podemos utilizar estas señales de inicio de recaída o descompensación para psicoeducar al paciente y a los familiares para buscar ayuda de una manera precoz, previniendo que inicie

el cuadro franco; de esta manera podemos y que en el momento propicio se dé el manejo adecuado, intervención, y así evitamos la hospitalización, y deterioro de la vida y funcionalidad del individuo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin DJ, Smith DJ. Is there a clinical prodrome of bipolar disorder? A review of the evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2014; 13(1):89-98.
2. Jann M. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders in Adults: A Review of the Evidence on Pharmacologic Treatments. *Am Health Drug Benefits* 2014; 7(9):489-99. Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296286/>.
3. Malhi GS, Bargh DM, Coulston CM, Das P, Berk M. Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: Implications for prevention and early intervention. *Bipolar Disord* 2014; 16(5):455-70.
4. Conus P, Ward J, Lucas N, Cotton S, Yung AR, Berk M et al. Characterisation of the prodrome to a first episode of psychotic mania: Results of a retrospective study. *Journal of Affective Disorders* 2010; 124(3):341-5.
5. Gómez-Restrepo, Carlos, Hernández, Guillermo, Rojas, Alejandro, Santacruz, Hernán, Uribe Miguel. *Psiquiatría Clínica: Diagnóstico Y Tratamiento En Niños, Adolescentes Y Adultos*. 3rd ed. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2008.
6. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of

bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2013; 148(2-3):161-9.

7. García-Blanco AC, Sierra P, Livianos L. Nosología, epidemiología y etiopatogenia del trastorno bipolar: Últimas aproximaciones. *Psiquiatría Biológica* 2014; 21(3):89-94.
8. Thompson KN, Conus PO, Ward JL, Phillips LJ, Koutsogiannis J, Leicester S et al. The initial prodrome to bipolar affective disorder: Prospective case studies. *Journal of Affective Disorders* 2003; 77(1):79-85.
9. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton S, Nelson B, Betts J, Bingmann T et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study 2014; 16:493-504. Available from: URL:doi: 10.1111/bdi.12205.
10. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord* 2014; 16(5):478-92.
11. Päären A, Bohman H, Knorrning L von, Olsson G, Knorrning A von, Jonsson U. Early risk factors for adult bipolar disorder in adolescents with mood disorders: A 15-year follow-up of a community sample. *BMC Psychiatry* 2014; 14(1):996.
12. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord* 2016; 4(1):12.
13. bordalejo, daniela, 1, Boullosa, Oscar, Hadid, Eliana, Puricelli, Martín, Romero, Ester, Tannenhaus, Lucila Vieitez, Alejandra, Vázquez, Gustavo. Factores de carácter y temperamento según el modelo psicobiológico de personalidad de Cloninger en una muestra de pacientes bipolares eufímicos de la ciudad de Buenos Aires; 2014.

Available from:
URL:http://www.alcmeon.com.ar/18/72/04_bordalejo.pdf.

14. Zeschel E, Bingmann T, Bechdorf A, Krüger-Oezguerdal S, Correll CU, Leopold K et al. Temperament and prodromal symptoms prior to first manic/hypomanic episodes: Results from a pilot study. *Journal of Affective Disorders* 2015; 173:39-44.

15. Sullivan AE, Judd CM, Axelson DA, Miklowitz DJ. Family Functioning and the Course of Adolescent Bipolar Disorder. *Behavior Therapy* 2012; 43(4):837-47.

16. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Bender RE, Wagner CA. Longitudinal Predictors of Bipolar Spectrum Disorders: A

Behavioral Approach System (BAS) Perspective. *Clinical Psychology* 2009; 16(2):206-26. Available from:
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2758649/>.

17. Nusslock R, Frank E. Subthreshold bipolarity: Diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disorders* 2011; 13(7-8):587-603.

18. Perich T, Mitchell PB, Loo C, Hadzi-Pavlovic D, Roberts G, Frankland A et al. Clinical and demographic features associated with the detection of early warning signs in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2013; 145(3):336-40.