

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Reporte de servicio social

Proyecto: Estudio de la utilización de medicamentos en pacientes con
trastorno bipolar.

Alumno: Sergio David González Velasco

Matrícula: 2152033631



Asesora interna: Dra. Norma Angélica Noguez Méndez. No. Eco. 17902

Asesora externa: Dra. Copytzy Cruz Cruz



No. Cedula: 11511286

Lugar de realización: Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (HPFBA)

Fecha de inicio: 09 de diciembre de 2022

Fecha de término: 09 de junio de 2023

Introducción

El trastorno bipolar (TB), conocido como una enfermedad maniacodepresiva, es un trastorno del estado de ánimo común, crónico y episódico, que es una de las causas principales del riesgo de suicidio. Durante 2017, 46 millones de personas en todo el mundo fueron diagnosticadas con TB. En México se estima que la prevalencia del TB es del 1.9%, lo que representa un importante problema de salud para los pacientes y la sociedad. La farmacoterapia forma parte importante del tratamiento integral del trastorno bipolar. Para optimizar la eficacia de los tratamientos farmacológicos en pacientes con TB es importante conocer las características de su uso, así como los determinantes que favorezcan un uso racional.

Para un uso racional de los medicamentos, es fundamental que los pacientes reciban su medicación en las dosis adecuadas al tiempo adecuado, de acuerdo con sus necesidades clínicas. El mal uso de medicamentos en pacientes con trastorno bipolar puede tener consecuencias como el desarrollo de síntomas psicóticos, agresividad, ruptura conyugal, conflictos familiares, pérdidas económicas, deterioro laboral o la más grave de todas, el suicidio. Los antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y los hipnóticos sedantes son los principales fármacos que se utilizan en el tratamiento del TB.

A la fecha, existen escasos estudios sobre los patrones de utilización de medicamentos prescritos en el tratamiento del trastorno bipolar. El conocimiento de este patrón de utilización de medicamentos en la población de un hospital psiquiátrico de tercer nivel, así como la asociación de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con trastorno bipolar y sus patrones de prescripción permitirá conocer los mecanismos para incrementar los resultados positivos en los usuarios de los servicios de salud mental.

Planteamiento del problema y justificación

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental grave, que comúnmente se asocia a un mayor riesgo de suicidio, lo que representa un importante problema de salud para los pacientes y la sociedad. En 2017, 46 millones de personas en todo el mundo fueron diagnosticadas con TB. La prevalencia anual de TB oscila entre el 0,3 % y 1,2 % por país (Vannesa W, et al, 2021). En México se estima que es de 1.9% (INCYTU, 2018). Los tres componentes en el manejo de este trastorno son: farmacoterapia, psicoterapia y rehabilitación psicosocial. La farmacoterapia forma parte importante del tratamiento integral de esta enfermedad. Los antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores del estado de ánimo y los hipnóticos sedantes son los principales fármacos psicotrópicos que actúan sobre los síntomas de los trastornos mentales y del comportamiento (Vanessa W, et al., 2021). Para optimizar la eficacia de los tratamientos farmacológicos en pacientes con TB es importante conocer las características de su uso, así como los determinantes que favorezcan un uso racional.

Para un uso racional de los medicamentos, es fundamental que los pacientes reciban su medicación en las dosis adecuadas al tiempo adecuado, de acuerdo con sus necesidades clínicas. El uso excesivo, uso indebido o desuso de estos medicamentos da como resultado el desperdicio de recursos y riesgos generalizados para la salud del paciente.

El mal uso de medicamentos en pacientes con trastorno bipolar puede tener consecuencias como el desarrollo de síntomas psicóticos, agresividad, ruptura conyugal, conflictos familiares, pérdidas económicas, deterioro laboral o la más grave de todas, el suicidio (Martínez O., 2019). En el caso de la adherencia farmacológica los estudios a nivel mundial reportan que entre el 51% - 70% de pacientes con trastorno bipolar no se adhieren al tratamiento (Burbano L., 2019). La no adherencia en enfermedades crónicas ocasiona una gran preocupación, debido a que el alto costo generado constituye un problema de salud pública. Un estudio realizado señala que el motivo más habitual para abandonar el tratamiento fue la creencia en la falta de eficacia de los medicamentos, seguido de los eventos

adversos. La adhesión del paciente al tratamiento prescrito es un comportamiento deseable, sin embargo, en la práctica se observa que los pacientes presentan algunas dificultades en el seguimiento del tratamiento, como: reacciones adversas, interacción medicamentosa, educación en salud inadecuada para el paciente, entre otras.

El uso de sustancias de abuso puede derivar en desapego al tratamiento e incrementar el riesgo de suicidio. Entre las sustancias de abuso se encuentra principalmente el alcohol, cannabis y algunos opioides. Todos los pacientes con antecedente de abuso de sustancias incrementan el riesgo de suicidio, aunque, los pacientes con trastorno bipolar y específicamente con abuso alcohol pueden llegar a tener más intentos de suicidio (Ostergaard, 2017). Hay pocos datos sobre la clasificación del patrón de medicamentos prescritos en pacientes con trastorno bipolar. El conocimiento de este patrón de utilización de medicamentos en la población de un hospital psiquiátrico de tercer nivel se puede lograr mediante la realización de estudios de utilización de medicamentos.

El hospital Fray Bernardino Álvarez otorga atención en salud mental a personas con problemas psiquiátricos y del comportamiento. Su misión es contribuir a la reducción de la brecha de atención psiquiátrica mediante la prestación de servicios integrales especializados. Así como fortalecer la formación de recursos humanos de excelencia y favorecer el desarrollo de investigación. Dentro de la población a la que brinda atención se encuentran los pacientes con trastorno bipolar. Algunos de ellos presentan comorbilidad con otras enfermedades mentales, por lo que es importante identificar los patrones de prescripción de medicamentos en esta población. Otra variable para estudiar son los grupos farmacológicos a los que pertenecen los medicamentos prescritos. A través de la identificación de los patrones de prescripción se podrán describir las características de la utilización práctica de los medicamentos: fármaco seleccionado, dosis y duración del tratamiento, así como las indicaciones en las que se emplea un fármaco o grupo de fármacos.

Objetivo General

Estimar los factores asociados a los patrones de prescripción de medicamentos utilizados en pacientes con trastorno bipolar hospitalizados en el hospital Fray Bernardino Álvarez.

Objetivos específicos

- Identificar el tipo y grupo farmacológico al que pertenecen los medicamentos prescritos en pacientes con trastorno bipolar.
- Clasificar los patrones de medicamentos prescritos en pacientes con trastorno bipolar.
- Estimar la asociación entre las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con trastorno bipolar y sus patrones de prescripción.
- Comparar el esquema de tratamiento en la práctica clínica habitual contra lo establecido en las guías de práctica clínica.

Antecedentes

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave, que usualmente se asocia a alteraciones del estado de ánimo, autolesiones, irritabilidad y mayor riesgo de suicidio. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el trastorno bipolar ocupa el sexto lugar entre todos los trastornos médicos, constituyendo una de las enfermedades mentales más comunes, severas y persistentes (Martínez et al., 2019). En el ámbito de la psiquiatría, el trastorno bipolar es uno de los temas más discutidos internacionalmente, reconociéndose como un problema de salud global con repercusiones desde el punto de vista sanitario, económico y un gran sufrimiento personal y familiar (Martínez et al., 2019).

El trastorno bipolar se caracteriza por un curso cíclico y distintos cambios. En el trastorno bipolar existe una alteración en el estado de ánimo en el que se aprecian cambios en el nivel de energía, actividad y en la habilidad para poder realizar actividades diarias. La persona con diagnóstico de trastorno bipolar puede cursar

episodios depresivos, maníacos e hipomaníacos, lo cual se traduce en un comportamiento eutímico, alternado por síntomas inter-episódicos, representando un impacto relevante en la vida de la persona (Martínez et al., 2019).

En el trastorno bipolar (TB) se distinguen dos subtipos principales, el trastorno bipolar tipo I (TBI) y el tipo II (TBII). El tipo I está 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 (Sánchez M. et al, 2020). La manía causa impedimento severo en la funcionalidad, incluye síntomas psicóticos, 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; y no es necesaria la hospitalización en estos pacientes (Sánchez M. et al, 2020).

La estimación de la incidencia de TB es compleja ya que dicha enfermedad se hace evidente clínicamente después de un largo periodo. Usualmente en el primer episodio no es diagnosticada debido a que en la mayoría de los casos comienza con un episodio depresivo. Por otro lado, la prevalencia de TB es variable y depende de las características de la muestra de estudio. Un estudio epidemiológico reciente a nivel mundial basado en la Iniciativa de Encuesta sobre la Salud Mental propuesta por la OMS reveló que la prevalencia a lo largo de la vida del espectro bipolar es de aproximadamente un 2,4%, concretamente del 0,6% para el TB tipo I, del 0,4% para el TB tipo II y del 1,4% para otras formas subclínicas del TB (Sánchez M. et al, 2020). En 2017, 46 millones de personas en todo el mundo fueron diagnosticadas con TB con una prevalencia de 12 meses que varía del 0,3 % al 1,2 % por país (Vannesa W, et al, 2021). No obstante, se han utilizado diferentes criterios y metodologías de diagnóstico, por lo que resulta complicado comparar los resultados directamente entre estudios.

El inicio del TB tiene lugar entre la adolescencia tardía y la adultez joven, alrededor de los 25 años, aunque se plantea que es una enfermedad habitualmente sub-diagnosticada, ya que en principio se puede diagnosticar como depresión lo que conlleva a una importante demora diagnóstica (Vieta E, et al., 2018). Los pacientes

con un TB de inicio más temprano presentan un retraso en el comienzo del tratamiento, síntomas depresivos más graves y comorbilidad con otros trastornos como los de ansiedad y los relacionados con el consumo de sustancias (Vieta E, et al., 2018). Los síntomas de TB pueden causar daño a las relaciones interpersonales, bajo desempeño en el estudio o en el trabajo, pérdida de interés en las actividades diarias y puede culminar con el suicidio. No obstante, los pacientes con esta enfermedad y un diagnóstico oportuno pueden recibir tratamiento y llevar una vida funcional y productiva, con una disminución de la frecuencia, gravedad y duración de los episodios, así como disminución del número de ingresos (Vieta E, et al., 2018).

El objetivo del tratamiento de TB se centra en evitar la recurrencia de episodios depresivos y maníacos, la reducción de síntomas y la reducción del riesgo del suicidio. Adicionalmente, los objetivos terapéuticos se centran en lograr el funcionamiento máximo del paciente, disminución de la inestabilidad del estado de ánimo y los efectos adversos del tratamiento (Baldessarini, et al., 2019)

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos del trastorno bipolar se conocen como estabilizadores del estado de ánimo (Baldessarini, et al., 2019). Sin embargo, en contra de lo que implica el término “estabilizador del estado de ánimo”, no hay pruebas de que estos fármacos, o de cualquier otro fármaco con este propósito, normalice de forma específica las respuestas emocionales o “estabilice” el estado de ánimo. Desde una perspectiva centrada en el fármaco, todos los estabilizadores tienen efectos sedantes; por tanto, es probable que reduzcan o atenúen las reacciones emocionales de forma general (Baldessarini, et al., 2019). Hoy en día los estabilizadores del estado de ánimo incluyen a un grupo diverso de fármacos con diferente actividad farmacológica. Los efectos adversos varían dependiendo del tipo de fármaco. Los fármacos sedantes de cualquier tipo parecen útiles para suprimir las manifestaciones del estado maníaco agudo. Los fármacos recomendados son los neurolépticos, litio, anticonvulsivantes, además, benzodiacepinas que se usan de forma generosa junto a todos ellos, a pesar de que

su principal efecto adverso es el desarrollo de tolerancia a sus efectos, lo que supone necesitar dosis cada vez mayores (Chawla S, et al., 2017).

El litio es altamente tóxico para el sistema nervioso, el sistema digestivo y los riñones. Esto significa que niveles en sangre tan solo un poco más altos que los niveles asociados a las dosis habituales pueden causar un estado tóxico agudo que conduce de forma rápida a la muerte si la toma de litio no se suspende inmediatamente (Moncrieff J, 2018). El ácido valproico es un medicamento que se ha usado en el tratamiento de la epilepsia durante muchos años. Este medicamento es conocido por causar insuficiencia hepática, y tiene complicaciones peligrosas como pancreatitis y trastornos hematológicos como trombocitopenia y pancitopenia (Moncrieff J, 2018).

La utilización de medicamentos se considera un indicador socio-sanitario, siendo los estudios de utilización de medicamentos la herramienta que nos permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención. Los EUM se definen como los estudios que analizan la comercialización, descripción y uso de fármacos en una sociedad, haciendo énfasis especial en las consecuencias médicas, económicas y sociales de este uso. Los principales tipos, según su objetivo y teniendo en cuenta el origen de los datos son: estudios sobre la oferta de medicamentos, estudios cuantitativos de consumo, estudios cualitativos de consumo y otros estudios cualitativos (estudios de prescripción, de dispensación o de uso-administración).

Pueden aportarnos mucha información y respuestas para múltiples variables, útiles para la mejora de la gestión de los medicamentos en el hospital, para lograr un uso más racional, para reducir el costo de los tratamientos o para mejorar la manera como se tratan los problemas de salud. En definitiva, para mejorar la salud de la población y para optimizar los recursos utilizados para este fin.

Estudios de utilización de medicamentos para el tratamiento de TB, han comparado la prevalencia del TB y la tendencia de prescripción de su tratamiento, destacaron el uso de antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y los hipnóticos sedantes. Un estudio retrospectivo realizado en Hong Kong y el Reino

Unido reportó la prevalencia anual de TB y la tendencia de prescripción de medicamentos psicotrópicos. Los fármacos incluidos en el estudio fueron: litio, antiepilépticos (valproato de sodio, carbamazepina y lamotrigina), antipsicóticos y antidepresivos. La prevalencia de TB fue mayor en pacientes del Reino Unido y se asociaba al consumo de alcohol y otras sustancias. En el estudio se identificó el uso insuficiente del litio, monoterapia con antidepresivos y prescripción excesiva de valproato a mujeres en edad fértil. El estudio sugirió explorar las tendencias en el tratamiento del TB, y revisar las regulaciones en la práctica de la prescripción para garantizar la seguridad del uso de medicamentos en estos pacientes.

En otro estudio realizado con el fin de ver el patrón de fármacos utilizados en un hospital de tercer nivel de atención, se encontró que 177 pacientes cursaban por depresión y problemas psicóticos, seguido de los trastornos de ansiedad 84 y trastornos bipolares 78. Los sedantes e hipnóticos 693 fueron el grupo de psicofármacos más prescritos seguido de los antidepresivos 513. El uso máximo de sedantes e hipnóticos se usó en los trastornos depresivos 220 seguido de enfermedades psicóticas 175. Entre los sedantes hipnóticos, benzodiazepinas fueron utilizadas con mayor frecuencia. Para los trastornos bipolares la prescripción indicada fue de los estabilizadores de ánimo, valproato con mayor frecuencia y seguido de carbamazepina y lamotrigina. En este estudio de utilización de medicamentos los medicamentos más nuevos se prescriben más debido a sus mejores perfiles de tolerabilidad y seguridad.

Por otro lado, se realizó un estudio para describir los patrones de prescripción en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con TBI y TBII de estabilizadores del estado de ánimo solos o en combinación. Se clasificaron 3 grupos de pacientes según su tratamiento a largo plazo. Primero monoterapia con litio, el segundo con ácido valproico o carbamazepinas y el tercero con litio y ácido valproico o combinado con carbamazepinas. La combinación litio-carbamazepinas fue la más prescrita, seguida de las carbamazepinas y el litio. Más del 70% de los pacientes requirió antipsicóticos y antidepresivos adicionales para intentar lograr una respuesta adecuada.

Materiales y métodos

- **Tipo de Investigación y diseño del estudio**

El presente estudio es observacional de tipo ambis-pectivo de serie de casos con trastorno bipolar, basado en hospital.

- **Universo**

Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (HPFBA)

Expedientes de usuarios del HPFBA con diagnóstico trastorno bipolar que recibieron atención médica en el periodo de 2017 a abril del 2022.

- **Muestra**

La muestra de estudio estuvo integrada por expedientes de usuarios consecutivos con consulta de primera vez atendidos y diagnosticados con trastorno bipolar en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Usuarios de los servicios del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad y de nacionalidad mexicana. 2) Usuarios que cuenten con consulta por primera vez durante el periodo 2017 a abril 2022. 3) Usuarios que cuenten con expediente clínico y diagnóstico de primer internamiento indicado por médicos adscritos al HPFBA. 4) Usuarios que cuenten con resultados de estudios de gabinete como Biometría Hemática y Química Sanguínea.

Los criterios de exclusión fueron: Usuarios cuyo expediente clínico no cuente con información clínica relevante para confirmar su diagnóstico, como estudios de laboratorio basales.

Los criterios de eliminación fueron: Expedientes que no cuenten con información basal completa.

- **Desarrollo del Estudio**

Una vez aprobado el proyecto, se identificaron los expedientes clínicos a través de la base de datos de trabajo social donde se ubicaron los números de expedientes de personas hospitalizadas por primera vez entre los años 2017- abril 2022. Se solicitó al archivo clínico 20 expedientes diarios para su análisis por los investigadores. En una base de datos en Excel se capturó la información, recopilada a través del formato_1.- Expedientes (Anexo 1). Una vez completada la base depurada, se comenzará el análisis estadístico.

- **Colecta de información basal (retrospectivo)**

Se colectó la información basal de los usuarios de servicios de salud mental desde los expedientes clínicos a través de un formato estandarizado de extracción de datos. Las variables recopiladas fueron las características sociodemográficas y clínicas, así como de la atención médica hospitalaria. Las características de dichas variables se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Tipo de variables de Operacionalización.

Variable de Interés	Definición Conceptual	Tipo de Variable				Unidad de Medición	Método de medición
		D	C	N	O		
Edad	Tiempo vivido	x		x		años	años
Sexo	Género			x		femenino masculino	NA
Peso	Unidad de medida de fuerza gravitatoria que actúa sobre un cuerpo		x			Kg	báscula clínica
Talla	Unidad de medida para indicar el tamaño relativo de un objeto.		X			m	cinta métrica
Perímetro abdominal	Medida antropométrica para establecer el nivel de tejido grado en el abdomen		x			cm	cinta métrica
Tabaquismo	Consumo tabaco	x				cigarros	# cigarros /día
Alcohol	Consumo de alcohol			x		dicotómico	Presencia o no

Edad progenitores al nacer	Tiempo vivido de los progenitores al momento de nacer	x				años	Años cumplidos
Antecedentes Tx. Mental Familiares primer grado	Antecedente de trastornos mentales en los familiares de primer grado.			X		diagnóstico	Clave CIE-10
Síntomas negativos	Síntomas de psicosis caracterizados por apatía, abulia, anhedonia.	x				puntaje	PANSS
Síntomas positivos	Síntomas de psicosis caracterizados por alucinaciones, ideas delirantes	x				puntaje	PANSS
Síntomas conductuales	Síntomas de psicosis caracterizados por agitación psicomotriz.	x				puntaje	PANSS
Gravedad de los síntomas	Intensidad de los Síntomas de trastorno mental	x				puntaje	CGI
Depresión	Intensidad de síntomas depresivos	x				puntaje	Escala Hamilton/ Escala Beck
Manía	Intensidad síntomas manía	x				puntaje	Escala de Manía Young
VPM	Tamaño medio de las plaquetas				x	fL	Impedancia por medio del equipo Coulter ac-T diff
Plaquetas	Elemento de la sangre en forma discoidal que tiene importancia en la coagulación				x	10 ⁹ /L	Impedancia por medio del equipo Coulter ac-T diff
Neutrófilos	Leucocito polimorfonuclear que tiene un núcleo con varios lóbulos, conectados por fibras de cromatina, y un citoplasma, que contiene gránulos				x	10 ³ /mCL	Impedancia por medio del equipo Coulter ac-T diff
Linfocitos	Células del sistema inmunitario que forman parte de los leucocitos agranulocitos.				x	10 ³ /mCL	Impedancia por medio del equipo Coulter ac-T diff
Leucocitos	Elemento forme de la sangre o glóbulos blancos. Se clasifican según la presencia o ausencia de gránulos en el citoplasma de la célula.				x	10 ³ /mCL	Impedancia por medio del equipo Coulter ac-T diff
LDL	Nivel sérico de lipoproteínas de baja densidad				x	mg/dl	Química seca por medio de Ortho vitros 350
Glicemia	Niveles séricos de glucosa				x	mg/dl	Química seca por medio de Ortho vitros 350

HDL	Nivel sérico de lipoproteínas de alta densidad		x			mg/dl	Química seca por medio de Ortho vitros 350
Triglicéridos	Niveles séricos de triglicéridos		x			mg/dl	Química seca por medio de Ortho vitros 350
Colesterol total	Niveles séricos de colesterol		x	x		mg/dl	Química seca por medio de Ortho vitros 350
Síndrome Metabólico	El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de anomalías metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes	x				3 o más IR	Criterios National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)
Tratamiento psicofarmacológico	Medicación indicada para tratar un trastorno mental			x		Grupo farmacológico	formato captura de datos
Fármacos prescritos	Estabilizadores del estado de ánimo litio, lamotrigina,	x		x		Grupo farmacológico	Número total de prescripciones
	Anticonvulsivantes carbamazepina, ácido valproico,	X					
	Antipsicóticos convencionales clorpromazinas, haloperidol	X					
	Antipsicóticos atípicos olanzapina, clozapina, aripiprazol, quetiapina, risperidona	X					
	Benzodiazepinas lorazepam, clonazepam	X					
Antecedentes de comorbilidades médicas	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.			X		Cardiovascular, metabólica, hematológica, oncológica	formato captura de datos
Seguimiento	Tiempo transcurrido hasta que acudió a continuar atención médica		x			meses	Base datos
Sustancias de abuso	Consumo de sustancias de abuso	x			x	sustancias	#sustancias

*Instituto Mexicano del Seguro Social. Riesgo cardiovascular-colesterol. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/apps-sano/riesgo-cardiovascular-colesterol>

D:Dicotómica, C:Cuantitativa, N: nominal, O: ordinal

Aspectos éticos.

El proyecto fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética en Investigación. El presente protocolo se realizó con base a lo establecido por la declaración de Helsinki y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, respecto a los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. A su vez el presente estudio no garantiza que los hallazgos encontrados resulten en algún beneficio inmediato de los participantes.

Se trabajó de acuerdo con los lineamientos y principios generales del Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial de la Federación, 07 de febrero 1984) y siendo la presente investigación de tipo retrospectiva, por lo cual no se realiza ninguna intervención en los participantes se considera **sin riesgo** y no se aplica la firma del consentimiento informado.

En cuanto al uso y resguardo de los datos de los participantes, se manejan a discreción y bajo anonimato en una base de datos, misma que se resguardará en un servidor ubicado en el HPFBA.

- **PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

Análisis descriptivo e inferencial

Las características basales de la muestra de estudio fueron exploradas, las variables cuantitativas serán expresadas en Promedios +- desviación estándar (DE), cuartiles (25% y 75%) según la normalidad de los datos (paramétrica o no paramétrica, según corresponda). La comparación de las variables entre los grupos se realizó mediante la prueba t de Student para muestras independientes o la U de Mam-Whitney, de acuerdo a la distribución de los datos que corresponda o en su caso mediante la chi- cuadrada en el caso de variables nominales estas expresadas como número y /o porcentajes. Se aceptó un nivel de significancia estadística $p < 0.05$ a una cola. La base de datos fue analizada utilizando el software STATA (versión 14.0) para Windows.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas de 112 usuarios del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y que fueron diagnosticados con trastorno bipolar. El 57.1% de las personas diagnosticadas fueron mujeres, con una edad promedio de 38.8 años (desviación estándar de 13.1). El nivel educativo más común fue licenciatura (37.5%). La mayoría de las personas diagnosticadas con trastorno bipolar estaban desempleadas (62.5%). El estado civil predominante fue soltero (82.1%). En cuanto a las comorbilidades, la mayoría de los participantes reportaron ausencia de comorbilidades como diabetes, hipertensión y dislipidemia (91.9%). Cabe destacar que gran parte de los usuarios incluidos en el estudio reportó consumo actual de alcohol (66.9%), mientras que el 48.2% reportó consumo de tabaco. Adicionalmente, el 35.8% reportó el consumo al menos un tipo de sustancia psicoactiva ilícita. La edad media de inicio de los síntomas fue de 24.5 años (de 9.2), mientras que el tiempo promedio desde los síntomas hasta el diagnóstico fue de 9.5 meses (de 13.7). Un poco más de una cuarta parte de los participantes tenían antecedentes psiquiátricos (28.6%).

La Tabla 2 proporciona información sobre las características clínicas de las personas diagnosticadas con trastorno bipolar incluidas en este estudio. Respecto a los componentes de la sangre los niveles de neutrófilos tuvieron una media de 53.6 mg/dL. El hematocrito tuvo una media de: 43.9%. La media de las plaquetas fue de 258.8ml, el IMC tuvo una media de 27.4 kg/m², lo que indica que la mayoría de las personas de la muestra tienen un índice de masa corporal en el rango de sobrepeso. Por último, la TA Sistólica tuvo una media de 113.6 mmHg.

Tabla 1. Características sociodemográficas de personas diagnosticadas con trastorno bipolar.

Variable		n=112
Sexo, n(%)	Hombre	48 (42.9)
	Mujer	64 (57.1)
Edad en años, media (de)		38.8 (13.1)
Escolaridad, n(%)	Se desconoce	1 (0.9)
	Primaria	10 (8.9)
	Secundaria	27 (24.1)
	Bachillerato	30 (26.8)
	Licenciatura	42 (37.5)
	Maestría	1 (0.9)
Ocupación, n(%)	Doctorado	1 (0.9)
	Desempleado	70 (62.5)
	Oficio	11 (9.8)
	Empleado	9 (8.1)
	Actividades de agricultura y ganadería	3 (2.7)
	Estudiante	9 (11.8)
Estado Civil, n(%)	Actividades profesionales	8 (7.1)
	Soltero	92 (82.1)
Comorbilidades, n(%)	Casado	20 (17.9)
	Si	9 (8.1)
Consumo de alcohol, n(%)	No	103 (91.9)
	Si	75 (66.9)
Consumo de tabaco, n(%)	No	37 (33.1)
	Si	54 (48.2)
Consumo de sustancias, n(%)	No	58 (51.8)
	Una	72 (64.3)
	Dos	14 (12.5)
	Más de dos	9 (8.1)
Edad en años de inicio de síntomas, media(de)		17 (15.2)
Tiempo en meses de síntomas hasta diagnóstico, media(de)		24.5 (9.2)
Antecedentes psiquiátricos, n(%)		9.5 (13.7)
	Si	32 (28.6)
	No	80 (71.4)

de= desviación estándar

Tabla 2. Características clínicas de personas diagnosticadas con trastorno bipolar.

Variable	n=112
Leucocitos, media(de), mg/dL	7.8, 1.9
Neutrófilos, media(de), mg/dL	53.6, 10.4
Linfocitos, media(de), mg/dL	33.9, 10.2
Monocitos, media(de), mg/dL	7.3, 2.4
Eosinofilos, media(de), mg/dL	2.4, 1.2
Hemoglobina, media(de), g/dL	14.8, 1.8
Hematocrito, media(de), %	43.9, 5.2
Eritrocitos, media(de), g/dL	4.8, 0.6
Plaquetas, media(de), ml	258.8, 69.4
VPM, media(de)	9.1, 0.9
Glucosa, media(de),mg/dL	90.8, 16.7
HbGlicosilada, media(de),mg/dL	14.8, 1.9
Urea, media(de),mg/dL	26.1, 10.1
Ácido úrico, media(de),mg/dL	5.4, 1.5
TSH, media(de),mg/dL	53.7, 180.5
Creatinina, media(de),mg/dL	0.8, 0.2
T3, media(de),mg/dL	125.5, 29.9
T4 libre, media(de),mg/dL	17.8, 125.5
T4, media(de),mg/dL	9.2, 2.6
Albumina, media(de),mg/dL	3.9, 0.5
Fosfatasa Alcalina (FA) , media(de),mg/dL	78.3, 24.4
Alamina aminotransferasa (ALT) , media(de),mg/dL	36.1, 19.9
Aspartato aminotransferasa (AST) , media(de),mg/dL	37.1, 22.9
Gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) , media(de),mg/dL	30.6, 28.2
Colesterol Total, media(de),mg/dL	158.7, 34.1
LDL, media(de),mg/dL	85.8, 34.8
HDL, media(de),mg/dL	43.9, 12.3
Triglicéridos, media(de),mg/dL	145.4, 85.7
BPRS	28.4, 8.5
Escala Manía	34.3, 11.7
IMC, media(de),kg/m2	27.4, 6.1
Peso, media(de),kg	71.4, 15.1
Talla, media(de),m	1.6, 0.1
Perímetro Abdominal, media(de),cm	93.4, 14.5
TA Sistólica, media(de),mmHg	113.6, 11.3
TA Diastólica, media(de),mmHg	74, 7.9

de= desviación estandar

La Tabla 3 presenta datos comparativos entre mujeres y hombres diagnosticados con trastorno bipolar. En cuanto a la edad, se observó que las mujeres eran en promedio más grandes (42,2 años) que los hombres (34,3 años). En cuanto a la escolaridad, se observó una mayor proporción de mujeres con licenciatura (39,1%) en comparación con los hombres (35,4%). Además, se encontró que el 71,9% de las mujeres estaban desempleadas en comparación con el 50% de los hombres. En cuanto al estado civil, se observó una mayor proporción de mujeres solteras (76,6%) en comparación con los hombres (89,6%).

En relación con las comorbilidades, se encontró una mayor proporción de hombres que presentaban comorbilidades (89,6%) en comparación con las mujeres (6,5%). En cuanto al consumo de alcohol, se observó una mayor proporción de mujeres que consumían alcohol (60,9%) en comparación con los hombres (25%). Además, se encontró que una mayor proporción de hombres consumían sustancias (más de dos sustancias) (15,7%) en comparación con las mujeres (11%). Finalmente, se encontró que la edad de inicio de síntomas fue significativamente mayor en las mujeres (26,4 años) en comparación con los hombres (22,1 años) y que el puntaje de BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) fue significativamente mayor en los hombres (29,2) en comparación con las mujeres (27,7).

La Figura 1 muestra los patrones de prescripción identificados en la muestra de estudio, los cuales fueron 22. Sin embargo, considerando la gran variedad de tratamientos identificados se decidió realizar un reagrupamiento que incluyó los 5 principales grupos con la mayor frecuencia de prescripción. La figura 2 muestra los 5 patrones de prescripción finales identificados en la muestra de estudio, dentro de los cuales destacó el uso concomitante de antipsicótico típico + benzodiacepina + estabilizador del estado de ánimo denominado patrón A (31%). El segundo patrón de prescripción identificado fue el uso de antipsicótico atípico + benzodiacepina + estabilizador del estado de ánimo con el 30%.

Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de personas diagnosticadas con trastorno bipolar, por sexo

Variable	Mujeres	Hombres	Valor p
Edad media, de	42.2, 12.5	34.3, 12.6	0.0012
Comorbilidades n, %			
Si	4, 6.5%	43, 89.6%	0.4267
No	60, 93.4%	5, 10.4%	
Consumo de alcohol n, %			
Si	39, 60.9%	12, 25%	0.1195
No	25, 39.1%	36, 75%	
Consumo de tabaco** n, %			
Si			0.2791
No	36, 56.3%	22, 45.9%	
Consumo de sustancias n, %			
No	50, 78.1%	22, 34.4%	0.0085
Una	3, 4.7%	11, 17.2%	
Dos	4, 6.3%	5, 7.8%	
Más de dos	7, 11%	10, 15.7%	
Edad en años de inicio de síntomas	26.4, 10.3	22.1, 6.9	0.0155
Tiempo en meses de síntomas hasta diagnóstico	10.0, 12.7	9.1, 12.7	0.7141
Antecedentes psiquiátricos n, %			
Si	20, 31.2%	12, 25%	0.4732
No	44, 68.8%	36, 75%	
VPM media, de	9.1, 0.9	9.0, 1.1	0.7193
Bilirrubina media, de	0.2, 0.1	0.3, 0.2	0.2418
Colesterol Total media, de	161.6, 34.2	154.9, 33.9	0.3036
LDL media, de	88.9, 38.5	80.4, 28.9	0.1815
HDL media, de	43.9, 13.3	44.1, 11.1	0.9353
Triglicéridos media, de	147, 92.4	143.1, 76.4	0.8301
BPRS media, de	27.7, 9.3	29.2, 8.4	0.0256
Escala Manía media, de	32.3, 11.7	39.9, 10.1	0.6325
IMC media, de	27.8, 4.8	27, 7.2	0.5699
Peso en Kg media, de	69, 11.7	74.6, 18.4	0.0549
Talla en metros media, de	1.6, 0.08	1.7, 0.07	0.0000
Perímetro Abdominal en cm media, de	92.8, 13.4	93.4, 16.1	0.8393

BPRS= Brief Psychiatric Rating Scale (Escala de Calificación Psiquiátrica)

Figura 1. Patrones de prescripción de personas viviendo con trastorno bipolar

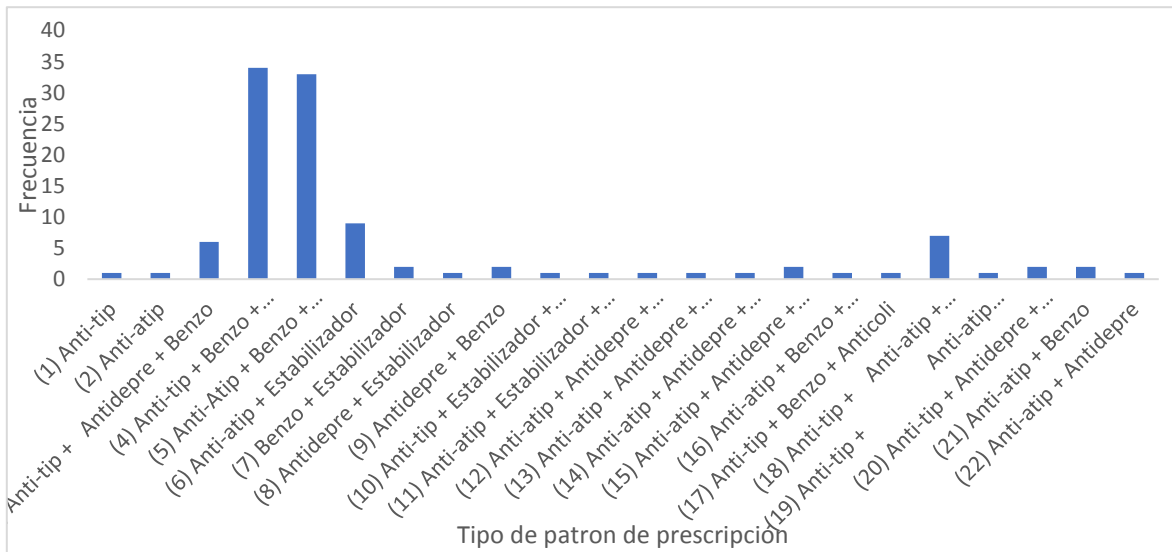
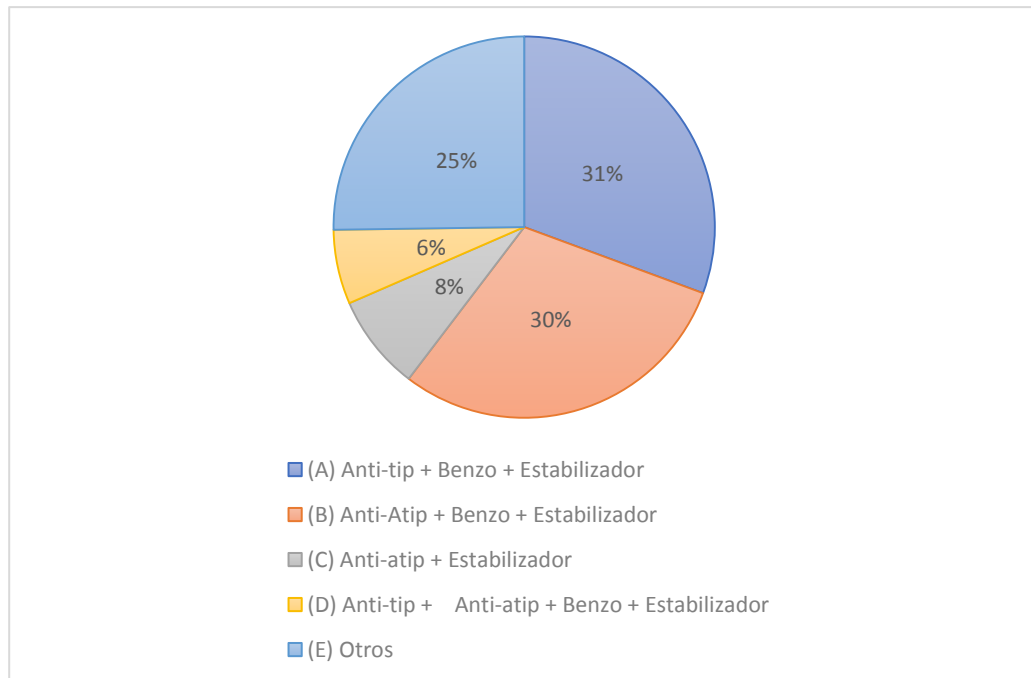


Figura 2. Patrones de prescripción finales identificados en el tratamiento de personas diagnosticadas con trastorno bipolar



La Tabla 4 muestra una comparación de las características de las personas con trastorno bipolar de acuerdo con el patrón de prescripción. En cuanto a la edad, los usuarios con los patrones A y E tuvieron la edad promedio más baja, con 36.7 y 37.8 años, respectivamente, mientras que aquellos ubicados en el patrón C tuvieron la edad promedio más alta, con 46.9 años. La diferencia en la edad promedio entre los patrones no fue estadísticamente significativa (valor $p = 0.9$). En la escolaridad, el patrón D tiene la mayor proporción de personas con licenciatura y doctorado (57.1% y 34.4%, respectivamente), mientras que el patrón C tiene la mayor proporción de personas con educación primaria (22.2%). No se encontró una diferencia significativa en la escolaridad entre los patrones (valor $p = 0.4$). En la ocupación, el patrón A tiene la mayor proporción de desempleados (79.4%), no se encontró una diferencia significativa en la ocupación entre los patrones (valor $p = 0.2$). En el estado civil, la mayoría de los participantes de los cinco patrones son solteros (rango de 79.3% a 87.9%), sin diferencia significativa en el estado civil entre los patrones (valor $p = 0.8$). En el consumo de alcohol, la mayoría de los participantes consumen alcohol (rango de 55.5% a 72.4%). En el consumo de tabaco, la proporción de fumadores varía entre los patrones, con el patrón D teniendo la mayor proporción de fumadores (71.4%) y el patrón C teniendo la menor proporción (22.2%). En cuanto al consumo de sustancias, la mayoría de los participantes no consumen sustancias (rango de 51.7% a 70.6%), sin diferencia significativa en la proporción de consumo de sustancias entre los patrones (valor $p = 0.2$).

Tabla 4. Comparación de características de personas viviendo con trastorno bipolar de acuerdo con el patrón de prescripción

Variable	Patrón A	Patrón B	Patrón C	Patrón D	Patrón E	Valor p
Edad media, de	36.7, 12.9	38.3, 12.9	46.9, 14.7	45.6, 11.8	37.8, 12.8	0.9
Escolaridad n,%						
Se desconoce	1, 2.9%	-	-	-	-	
Primaria	4, 11.8%	1, 2.9%	2, 22.2%	-	3, 10.3%	
Secundaria	7, 20.6%	9, 27.3%	3, 33.3%	2, 28.6%	6, 20.7%	
Bachillerato	7, 20.6%	7, 20.6%	2, 22.2%	1, 14.3%	13, 44.8%	0.4
Licenciatura	15, 44.1%	16, 48.5%	2, 22.2%	4, 57.1%	5, 17.2%	
Maestría	-	-	-	-	1, 34.4%	
Doctorado	-	-	-	-	1, 34.4%	
Ocupación n,%						
Desempleado	27, 79.4%	20, 60.7%	5, 55.6%	3, 42.9%	15, 51.7%	
Oficio	2, 5.9%	3, 9.1%	2, 22.2%	0	4, 13.8%	
Empleado	1, 2.9%	3, 9.1%	1, 11.1%	3, 42.9%	1, 3.5%	
Actividades de agricultura y ganadería	0	2, 6.1%	0	0	1, 3.5%	0.2
Estudiante	2, 5.9%	3, 9.1%	1, 11.1%	0	5, 17.2%	
Actividades profesionales	2, 5.9%	2, 6.1%	0	1, 14.3%	3, 10.3%	
Estado Civil n,%						
Soltero	27, 79.4%	29, 87.9%	7, 77.8%	6, 85.8%	23, 79.3%	0.8
Casado	7, 20.6%	4, 12.12%	2, 22.2%	1, 14.3%	6, 20.7%	
Comorbilidades n,%						
Si	31, 91.2%	31, 93.9%	8, 88.9%	6, 85.7%	27, 93.1%	0.9
No	3, 8.8%	2, 6.1%	1, 11.1%	1, 14.3%	2, 6.9%	
Consumo de alcohol n,%						
Si	24, 70.6%	21, 63.7%	5, 55.5%	4, 57.1%	21, 72.4%	0.8
No	10, 29.4%	12, 36.3%	4, 44.5%	3, 42.9%	8, 27.6%	
Consumo de tabaco n,%						
Si	16, 47.1%	18, 54.5%	2, 22.2%	5, 71.4%	13, 44.8%	0.3
No	18, 52.9%	15, 45.5%	7, 77.8%	2, 28.6%	16, 55.2%	
Consumo de sustancias n,%						
No	24, 70.6%	20, 60.6%	9, 100%	4, 57.1%	15, 51.7%	
Una	3, 8.8%	5, 15.2%	0	1, 14.3%	5, 17.2%	0.2
Dos	1, 2.9%	2, 6.1%	0	2, 28.6%	4, 13.8%	
Más de dos	6, 17.6%	6, 18.1%	0	0	5, 17.2%	
Edad inicio de síntomas media, de	24.6, 7.6	23.3, 9.1	30, 15.8	23.9, 8.2	24.3, 8.7	0.4
Tiempo síntomas hasta diagnóstico media, de	9.9, 9.1	6.3, 6	6.2, 6.1	4.6, 3.7	14.8, 23.2	0.9
Antecedentes psiquiátricos						
Si	10, 29.4%	8, 24.2%	3, 33.3%	1, 14.3%	10, 34.5%	0.8
No	24, 70.6%	25, 75.8%	6, 66.7%	6, 85.7%	19, 65.5%	
BPRS media, de	27.6, 7.6	29.2, 9.3	31.8, 5.7	26.2, 10.6	29.3, 8.9	0.6
Escala Manía media, de	36, 11.8	38.3, 8.7	36.7, 8.8	21.7, 4.9	29.5, 13.9	0.3

DISCUSIÓN

En este estudio se identificaron 22 grupos de patrones de medicamentos, los cuales al ser reclasificados se redujeron a 5. En relación al tratamiento con antipsicóticos, el presente estudio evidencio que el principal patrón de prescripción entre usuarios del HPFBA con diagnóstico de trastorno bipolar fue el de los antipsicóticos típicos (31%), en combinación con benzodiacepina y un estabilizador del estado de ánimo. Mientras que el segundo más común fue la combinación de un antipsicótico atípico más benzodiacepina y un estabilizador del ánimo (30%). Este resultado es similar con lo reportado en las guías clínicas acerca del tratamiento de este trastorno mental, ya que es común tratar los síntomas en combinación con otros medicamentos. Los grupos de medicamentos que incluyen las guías internacionales son: antipsicóticos típicos: carbamazepina, risperidona, haloperidol; antipsicóticos atípicos: risperidona, quetiapina y olanzapina; antidepresivos: sertralina, mirtazapina y fluoxetina; benzodiacepinas: clonazepam y lorazepam, estabilizadores del estado de ánimo: valproato de magnesio y carbonato de litio (Muzina DJ, 2006; GPC, 2009).

En el presente estudio una proporción más alta de usuarios con diagnóstico de TB eran del sexo femenino, esto sugiere que las mujeres pueden tener una mayor prevalencia de trastorno bipolar en comparación con los hombres. Aunque la razón exacta de esta diferencia no está clara y se ha investigado ampliamente, algunos factores que podrían contribuir a una mayor susceptibilidad en mujeres son los cambios hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual, el embarazo y el periodo posparto, ya que pueden influir en el desarrollo y gravedad de los síntomas del trastorno bipolar. Existe evidencia y se ha demostrado que algunas variaciones genéticas pueden estar relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Algunos estudios sugieren que las mujeres pueden experimentar más estrés psicosocial, como eventos traumáticos, abuso o dificultades en las relaciones, lo que podría desencadenar o exacerbar los síntomas (Parial S, 2015).

La edad promedio fue de 38.8 años con una desviación estándar de 13.1, lo que coincide con los resultados de otros estudios en los que se agrupan los pacientes

por rango de edad, quedando la media entre los 45 – 55 años. Adicionalmente, en la muestra de estudio, la mayoría de los participantes eran desempleados (62.5%), este dato es relevante ya que podría estar asociado a la gravedad de la enfermedad y el apego al tratamiento, por lo que algunos pacientes, aunque se mantienen funcionales por un tiempo podrían tener una recaída en los síntomas de esta enfermedad (Müller JK, 2016).

El 66.9% de los participantes reportó haber consumido alcohol en algún momento de su vida, este dato podría asociarse una interacción con la medicación, pues el consumo de alcohol puede interferir con la efectividad de estos medicamentos, disminuyendo sus beneficios y aumentando el riesgo de episodios de depresión o manía. Asimismo, el 48.2% de los pacientes reportó haber fumado tabaco en algún momento de su vida, esto puede deberse a varios factores, como el intento de aliviar el estrés fumando o la automedicación para regular el estado de ánimo. Al igual que el consumo de alcohol, fumar puede interactuar con los medicamentos utilizados para tratar el trastorno bipolar. Algunos estudios sugieren que el consumo de tabaco puede afectar la efectividad de ciertos medicamentos, como los estabilizadores del estado de ánimo. Fumar tabaco tiene efectos negativos para la salud física, incluidos problemas respiratorios y enfermedades cardiovasculares. Para las personas con trastorno bipolar, estos riesgos adicionales para la salud pueden complicar aún más el manejo de su enfermedad. Adicionalmente, el consumo de sustancias psicoactivas tuvo una proporción importante, ya que más del 30% de las personas incluidas en la muestra de estudio reportó el consumo de al menos una. Lo anterior demuestra que las personas con trastorno bipolar tienen un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de sustancias en comparación con la población general. Esto puede tener un impacto significativo en la enfermedad y en la eficacia del tratamiento. Puede dificultar el diagnóstico adecuado, complicar la estabilización del estado de ánimo y aumentar la frecuencia e intensidad de los episodios bipolares (Salloum, I. M, 2017)

La edad promedio de inicio de síntomas del trastorno bipolar fue de 24.5 años, una edad baja en comparación con estudios que reportan el diagnóstico entre los 33 –

38 años Las mujeres presentaron sintomatología en promedio 4 años más grandes que los hombres (26 vs 22 años) lo que indica el inicio de la enfermedad en la infancia o adolescencia, como lo sugieren algunos estudios epidemiológicos. (Miola, A, 2022).

Por otro lado, el tiempo promedio en meses de inicio de síntomas hasta el diagnóstico fue de 9.5 meses, demorando 1 mes más en mujeres en comparación con los hombres (10 vs 9 meses). El trastorno bipolar puede diagnosticarse en diferentes etapas de la vida, pero generalmente se establece el diagnóstico en la adolescencia o adultez temprana. Es importante destacar que el trastorno bipolar puede ser difícil de diagnosticar, ya que los síntomas pueden confundirse con otros trastornos o problemas de salud mental. Además, algunas personas pueden tener un retraso en el diagnóstico debido a la variabilidad en la presentación de los síntomas y la falta de conciencia sobre la enfermedad. (Miola, A, 2022; Fritz K, 2017).

Adicionalmente, los valores medios de las diferentes células sanguíneas pueden indicar cómo la enfermedad afecta a los niveles sanguíneos normales. Los datos antropométricos pueden proporcionar información sobre la relación entre el trastorno bipolar y la salud física en general. Además, las puntuaciones medias de las escalas de evaluación pueden dar una idea de la gravedad de los síntomas en esta población.

Conclusión

Al examinar estas variables, se obtuvo una comprensión más profunda de los patrones de prescripción de medicamentos y sus posibles correlaciones con los diferentes factores sociodemográficos, lo que podría contribuir a una mejor atención y tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar en el hospital Fray Bernardino Álvarez. Se deben implementar revisiones regulares de las pautas de tratamiento locales y las regulaciones de la práctica de prescripción para garantizar la seguridad del uso de medicamentos en pacientes con trastorno bipolar.

Referencias bibliográficas

- Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2019.24:198-217.
- Burbano L., Ayola G., Ramos C. Adherencia farmacológica en relación con funcionalidad familiar en el tratamiento ambulatorio de pacientes con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. *Revista de Ciencias Biomédicas*. 2019.8(2), 40-50.
- Cardoso L., Inocenti A., Aparecida S., Marques B., Braga R. Grado de adhesión y conocimiento sobre tratamiento psicofarmacológico entre pacientes egresados de internación psiquiátrica. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2011.
- Chawla S, Argarwal M, Sharma S, and Jiloha R. Drug Utilization Study of Psychotropic Drugs among Psychiatric Outpatients in a Tertiary Care Hospital. 2017 79(6): 1008-1013.
- Fritz K, Russell AMT, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, & Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable?. *Bipolar disorders*. 2017.19(5), 396–400.
- Miola A, Tondo L, Salvatore P, & Baldessarini R J. Factors associated with onset-age in major affective disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2022.146(5), 456–467.
- Moncrieff J. Un enfoque alternativo del tratamiento farmacológico en psiquiatría. *Rev. Asoc. Esp. Neropsiq*. 2018.38.
- Müller JK, & Leweke FM. Bipolar disorder: clinical overview. *Klinik bipolarer Erkrankungen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. 2016: 39(9), 363–369.
- Mussetti L, Tundo A, Benedetti A, Massimetti G, et al. Lithium, valproate, and carbamazepine prescribing patterns for long-term treatment of bipolar I and II disorders: A prospective study. 2018
- Muzina DJ, & Calabrese J R. Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder. In D. J. Stein, D. J. Kupfer, & A. F. Schatzberg (Eds.), *The American Psychiatric*

Publishing textbook of mood disorders (pp. 463–483). 2006. American Psychiatric Publishing, Inc.

- Ostergaard M, Nordentoft M, Hjorthoj C. Associations between substance use disorders and suicide or suicide attempts in people with mental illness: a Danish nation-wide, prospective, register-based study of patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression or personality disorder. *Society for the study of addiction*. 2017. 112, 1250-1259
- Parial S. Bipolar disorder in women. *Indian journal of psychiatry*. 2015. 57(Suppl 2), S252–S263.
- Salloum IM, & Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2017. 43(4), 366–376.
- Sanches M, Quevedo J, Soares JC. Antidepressants, genetic risk, and the prevention of bipolar disorder. *Braz J Psychiatry*. 2020. 42:461-462.
- Vanessa W, Kennet K, Gao L. Bipolar disorder prevalence and psychotropic medication utilization in Hong Kong and the United Kingdom. *Pharmaco epidemiolgy Drug Saf*. 2021. 30:1588-1600.
- Vieta E, Salagre E, Grande I, et al. Early intervention Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018: 175(5).
- Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Bipolar (GPC), México: Secretaria de Salud; 2009.