

# **GUÍA CLÍNICA TRASTORNO BIPOLAR EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS**

**SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL, 2013 –  
GOBIERNO DE CHILE  
ADAPTADA POR METODOLOGÍA AGREE II**



## 1.1 Descripción y epidemiología del Trastorno Bipolar

El trastorno bipolar es un **enfermedad mental** grave, caracterizada por un estado de ánimo fluctuante entre dos polos opuestos: la manía/hipomanía (fase de exaltación, euforia y grandiosidad) y la depresión (fase en la que predomina la tristeza, inhibición e ideas de muerte) (1). Es una enfermedad crónica, con un curso fásico y recurrente, que debe ser diagnosticada oportunamente debido a que limita la **funcionalidad** del paciente, implica una enorme carga socioeconómica y está asociada a una alta morbilidad y mortalidad si ésta no es tratada (1,2).



En el DSM IV (TR) se distinguen 4 condiciones diferentes en la categoría de trastornos bipolares:

- Trastorno Bipolar tipo I: requiere la presencia de al menos un episodio maníaco, con o sin historia previa de un episodio depresivo mayor.
- Trastorno Bipolar tipo II: requiere la presencia de al menos un episodio hipomaníaco, con una historia de al menos un episodio depresivo mayor previo. No debe haber historia de episodios maníacos o mixtos, debido a que la presencia de estos es determinante de un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I.



- Ciclotimia: la ciclotimia es un trastorno del ánimo fluctuante, crónico, con numerosos síntomas hipomaníacos y depresivos leves. Ambos tipos de síntomas, hipomaníacos y depresivos, no son suficientes en intensidad, persistencia o duración para encontrar los criterios completos de un episodio depresivo mayor o un episodio maníaco. El trastorno ciclotímico usualmente es crónico, en efecto hasta el 50% de los pacientes subsecuentemente desarrollarán un trastorno bipolar tipo I o II. Es importante destacar que el desarrollo de un episodio depresivo o maníaco después de dos años de manifestaciones ciclotímidas, no descarta el diagnóstico de trastorno ciclotímico, sino que el paciente debiese ser diagnosticado con ciclotimia más el otro trastorno afectivo que corresponda.



- Trastorno Bipolar No Específicado (NOS): esta condicióncorresponde a una categoría diagnóstica residual para trastornos con elementos bipolares que no cumplen los criterios para trastorno bipolar tipo I, II o ciclotimia. Por ejemplo, un paciente que experimenta múltiples episodios hipomaníacos sin episodios depresivos intercurrentes, o síntomas depresivos o hipomaníacos que son demasiado infrecuentes para ser calificados de un trastorno ciclotímico.También puede ser utilizado temporalmente, por ejemplo mientras se aclara si el episodio es secundario a otra condición médica, uso de antidepresivos o consumo de sustancias.



La edad promedio del diagnóstico del trastorno bipolar habitualmente es a los 21 años (3), para el trastorno bipolar I es 18,4 años y para el trastorno bipolar II es 20 años (4) con un intervalo entre 5 a 10 años desde la edad de inicio de los síntomas al inicio del tratamiento(3).

El comienzo temprano se asocia con género femenino, mayor número de síntomas psicóticos a lo largo del curso clínico, mayor comorbilidad global y un período más prolongado desde el primer episodio hasta el diagnóstico y tratamiento adecuado (5).



El curso clínico del trastorno bipolar I habitualmente presenta recaídas y remisiones, a menudo alternando entre episodios de depresión y manías. El 90% de los pacientes que presentan un episodio de manía tendrán otro dentro de 5 años. El 90% de los pacientes con trastorno bipolar tendrán al menos una hospitalización psiquiátrica (2).



La evolución del trastorno bipolar tiende a la cronicidad, a lo largo de la vida los pacientes se encontrarán sintomáticos aproximadamente la mitad del tiempo, aunque la mayor parte de este tiempo en condiciones subsindromáticas. Del tiempo que estarán sintomáticos, los síntomas depresivos serán 3 veces más frecuentes que los maníacos en pacientes con trastorno bipolar I y casi 40 veces más frecuentes en pacientes con trastorno bipolar II(6,7).



Los episodios de hipomanía pueden alterar en menor grado el funcionamiento de los pacientes respecto a los episodios de manía, por lo que las alteraciones del funcionamiento en los pacientes con trastorno bipolar II se encuentran estrechamente asociados a la severidad de los episodios depresivos (2).



El curso del trastorno bipolar se encuentra influenciado por la alta tasa de comorbilidad con trastorno por abuso de alcohol y sustancias (2) y existe cada vez más evidencia de que los acontecimientos ambientales adversos pueden incidir en la aparición y posterior recaída del trastorno bipolar, esto siempre dentro de un modelo teórico de vulnerabilidad genética (1).



La comorbilidad psiquiátrica del trastorno bipolar es alta, Kessler et al. encontraron que el 92,1% de los pacientes con trastorno bipolar cumplía criterios para trastornos de ansiedad y el 71% presentaba trastorno por abuso de sustancias. Aproximadamente el 50% de los pacientes con trastorno bipolar tiene historia de abuso/dependencia de alcohol (1).



Por otro lado, se ha detectado un riesgo aumentado entre los pacientes con trastorno bipolar de presentar hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, enfermedades pulmonares, etc. También se ha encontrado evidencia de un aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciosas (1).

Un tema que merece especial atención es el riesgo de suicidio y la mortalidad ocurrida por esta causa que presentan los pacientes. Se ha estimado que entre el 25 al 50% de los pacientes con trastorno bipolar tienen un intento de suicidio al menos en la vida(2) y que el 7 al 15% de los pacientes con trastorno bipolar mueren por suicidio, determinándose que tienen quince veces mayor probabilidad de morir por esta causa (1).



Entre los factores de riesgos de la conducta suicida en trastorno bipolar, cabe destacar: historia personal o familiar de conducta suicida, severidad y número de los episodios depresivos, abuso de alcohol o sustancias, nivel de impulsividad o agresión y temprana edad de comienzo de la enfermedad(2).



## *Síntesis de evidencia*

### Factores de Riesgo

La literatura identifica diversos elementos que podrían considerarse como factores de riesgo para desarrollar trastorno bipolar. Se ha señalado que la herencia es un factor de riesgo muy relevante, de hecho algunos autores lo identifican como el factor de riesgo más importante. Algunos estudios muestran que el riesgo de desarrollar trastorno bipolar en hijos de padres con este trastorno, sería cinco veces mayor respecto al grupo control (11). Estudios de gemelos han demostrado la importancia del rol genético en la patogenia de esta enfermedad. El riesgo aproximado de parientes con trastorno bipolar varía entre 40 a 70% en gemelos monocigóticos, entre un 5 a 10% para parientes de primer grado, comparado con las cifras de 0,5 a 1,5 % entre los no familiares (2). Además, existe evidencia que sugiere que los hijos de un parente con trastorno bipolar tienen más del doble de riesgo de desarrollar alguna forma de psicopatología (12).



Notablemente el riesgo de depresión unipolar en miembros de la familia de pacientes con trastorno bipolar, es elevado e incluso más alto que el riesgo de trastorno bipolar; sin embargo, el riesgo de trastorno bipolar no está elevado en miembros de la familia de un pariente de primer grado que sufre de depresión unipolar; el riesgo de presentar trastorno bipolar también se encuentra aumentado en parientes de primer grado que presentan esquizofrenia (2).



Estudios familiares también sugieren que la edad temprana de inicio puede representar un subtipo más severo con carga genética más potente. Dado la complejidad y heterogeneidad del trastorno bipolar, es probable que el riesgo de desarrollar trastorno bipolar se asocie con múltiples genes/loci(13). Otros estudios abocados a la identificación de genes que podían asociarse con el trastorno bipolar están en curso; estudios genéticos de gran escala han identificado algunos posibles genes candidatos a la vulnerabilidad para trastorno bipolar, en particular relacionados a canales de calcio, mecanismos liberadores de neurotransmisores (ambos relacionados a la dinámica de la membrana mitocondrial), otros asociados a conectividad neuronal y neuroprotección (proBDNF) y regulación de ritmos circadianos (CLOCK)(13,14).



Si bien existe una alta concordancia en gemelos monocigóticos, el hecho que esta no sea completa, sugiere la existencia factores ambientales involucrados en la manifestación y progresión de la enfermedad. Se han propuesto como posibles influencias ambientales: complicaciones obstétricas, infecciones virales intrauterinas, anormalidades del neurodesarrollo en la infancia, estilos de paternidad/apego, trauma psicosocial y uso de drogas alucinógenas. Es posible que la influencia más potente sobre la etiología de las enfermedades ocurra temprano en la vida, antes del inicio de la enfermedad, en la adolescencia y adultez temprana(15). Estresores psicosociales más tardíos, tales como la muerte de un familiar o ser querido, el fin de una relación de pareja, estrés ocupacional, etc.,frecuentemente actúan como gatillantes ambientales para episodios anímicos afectando el curso de la enfermedad más que iniciándolo(13).



En este mismo sentido, se ha planteado que la interrelación entre la vulnerabilidad genética y la acción de los factores ambientales, modulan la transcripción genética a través de mecanismos epigenéticos, y determinarían la evolución y progresión de esta enfermedad, lo que podría explicar hechos clínicos como la recurrencia y la progresión. Al respecto hay abundante evidencia sobre la tendencia de esta enfermedad a la progresión: episodios sucesivos tienden a recurrir con intervalos de tiempo cada vez más breves, presentando episodios de aparición más temprana frecuentemente desencadenados por factores ambientales(13,14).



Respecto al **funcionamiento premórbido**, se ha señalado que los pacientes con trastorno bipolar no psicótico no muestran **impedimento** en pruebas de **coeficiente intelectual**, **lectura** o **escritura** y en otras **medidas conductuales**, lo cual estaría en **contraposición** a lo que ocurre en pacientes con esquizofrenia que presentan **impedimento premórbido** en **varias medias de funcionamiento intelectual y conductual**(14,16).



La edad de inicio del trastorno bipolar ocurre alrededor de los 20 años, y cuando el inicio del trastorno bipolar ocurre después de los 40 años usualmente es secundario a una condición médica, neurológica o al efecto de medicamentos, particularmente antidepresivos y esteroides. Una excepción, es para aquellos pacientes con depresión recurrente que experimentan su primer episodio de manía después de los 40 años(13,17).

*Otras aclaraciones a considerar en el desarrollo del trastorno bipolar con inicio tardío*



Otros elementos a considerar en el desarrollo del trastorno bipolar son: inicio precoz de depresión (antes de los 25 años), episodios de conductas agresivas, episodios de alucinaciones en contexto de variaciones anímicas, episodios de exaltación coincidentes con el uso de antidepresivos y episodios de estados de ánimo fluctuante (11).

Datos epidemiológicos sugieren que los trastornos de ansiedad, trastorno oposicionista desafiante y trastornos de la conducta podrían ser potentes predictores del trastorno bipolar en niños y adolescentes (18).



La relación entre trastorno bipolar y presencia de psicopatología en la infancia y adolescencia ha sido bien documentada (19,20). Otras condiciones asociadas son: trastorno ansioso en la adolescencia, trastorno depresivo en la adolescencia, diagnóstico de déficit atencional con hiperactividad, trastornos en el desarrollo de la personalidad o los trastornos conductuales infanto juveniles e historia de abuso de drogas o alcohol en la adolescencia. Otro hecho bien documentado es la correlación entre abuso sexual y psicopatología adulta (21).



## Sospecha Diagnóstica

A lo largo de la vida, los pacientes con trastorno bipolar experimentarán más episodios depresivos y vivirán más períodos en fase depresiva (tanto en episodios umbrales como con síntomas subsindromales) que episodios maníacos o hipomaníacos, además consultarán con mayor frecuencia al psiquiatra (u otro médico) por depresión que por manía. Debido a esto, los pacientes que presentan criterios para trastorno depresivo mayor requieren ser evaluados e ingagrar la presencia de síntomas actuales o pasados de manía, hipomanía o mixtos.

Por otro lado, pese a que se pensaba que los síntomas depresivos atípicos eran más frecuentes o sugerentes de trastorno bipolar, estos también son comunes en depresión unipolar(13,14,17)



Dada la alta carga genética asociada a esta condición, la presencia de un familiar de primer grado con trastorno bipolar debe aumentar la sospecha, sin embargo no todos los pacientes tienen una historia de enfermedad psiquiátrica familiar o los familiares no necesariamente presentan los mismos diagnósticos (13,14,17).

La presentación de los hechos anteriormente señalados es fundamental en la sospecha diagnóstica, que debe aclararse durante la(s) entrevista(s) al paciente; siendo altamente recomendable incluir el reporte de terceros, como por ejemplo algún familiar responsable, para determinar si la persona presenta o ha presentado síntomas característicos de manía, hipomanía o elementos mixtos durante los episodios depresivos.



En episodios depresivos con comorbilidad (depresión y trastorno por déficit atencional por ejemplo) la sospecha de trastorno bipolar aumenta (22). Cerca del 40% de los pacientes que presentan un episodio de depresión mayor, se concluye un diagnóstico de trastorno bipolar II, cuando son evaluados y estudiados dirigidamente en búsqueda de episodios de hipomanías (23). Esta situación es más frecuente en mujeres (50%), en cuadros que se presentan como un aparente trastorno depresivo o distimia entre los 20 y 30 años de edad, cuando hay historia de alcoholismo o abuso de sustancias (generalmente no tratados), cuando hay diagnóstico de juego patológico, trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de pánico (en adultez), cuando han existido hospitalizaciones psiquiátricas frecuentes, depresión durante el embarazo y post-parto, historia de intentos suicidas severos, enfermedades médicas y/o factores biológicos concomitantes, por ejemplo, hipotiroidismo u otros cuadros endocrinos.



Podemos considerar como factores que debiesen aumentar la sospecha el inicio de la enfermedad anímica antes de los 25 años, antecedentes familiares de primer grado con trastorno bipolar y aquellos con enfermedad anímica recurrente (más de 3 episodios). También los episodios anímicos más complejos como presencia de síntomas psicóticos, alta recurrencia, resistencia a tratamiento, exaltación o empeoramiento con el uso de antidepresivos son indicadores de mayor sospecha(13).



En adolescentes el trastornobipolar implica una alteración funcional considerable. En el contexto de una historia familiar de trastorno del ánimo, algunas de las señales para la sospecha diagnóstica son: episodios de conducta agresiva, edad de comienzo temprano del trastorno depresivo, trastorno depresivos con síntomas psicóticos, episodios depresivos recurrentes resistentes a tratamiento, presentación episódica de síntomas aparentemente similares al trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) y viraje anímico secundario al uso de estimulantes o antidepresivos. Los hallazgos sugieren además, que es más frecuente la presencia de manía y síntomas de TDAH en niños (hombres) y síntomas depresivos en las niñas (12).

En caso de sospecha diagnóstica las escalas de tamizaje pueden ser herramientas útiles para complementar la evaluación clínica (24).



## Instrumentos de Tamizaje

Para un adecuado diagnóstico, el *Gold Standard* es la evaluación clínica. Actualmente la literatura recomienda que el diagnóstico del trastorno bipolar se base en una evaluación clínica acorde a los criterios del DSM IV-TR\* o CIE-10 (25), entre los cuales, la presencia de síntomas de manía e hipomanía adquiere una importancia crucial.

El diagnóstico del trastorno bipolar suele presentar dificultades pero el reconocimiento puede mejorar sustancialmente si durante la entrevista clínica se realizan preguntas dirigidas a la pesquisa de trastorno bipolar (26). Entre las herramientas para mejorar la capacidad diagnóstica del trastorno bipolar, destaca la evaluación clínica cuidadosa, indagando en historia de manía o hipomanía junto al uso de cuestionarios de screening



En todo paciente con depresión, se debe indagar sobre historia de manía, hipomanía, antecedentes familiares de trastorno bipolar, recomendándose frente a la presencia de estos, utilizar un instrumento de tamizaje como el MDQ (Mood Disorder Questionnaire) (ver anexo 2) (23,26).

Estudios revelan que el 40% de los pacientes con trastorno bipolar inicialmente son mal diagnosticados, debido a que se confunde con trastornos depresivos. Otros estudios evidencian que entre un 25 a 50 % de los pacientes con trastorno depresivo tienen trastorno bipolar (28).



El retraso en el diagnóstico a menudo tiene resultados adversos. Los pacientes al no recibir un tratamiento adecuado para aliviar sus síntomas, estos pueden exacerbarse frente al uso de antidepresivos que pueden precipitar la manía o inducir ciclos rápidos (más de cuatro episodios distintos por año)(26).

Un diagnóstico errado puede tener profundas consecuencias en el curso clínico de la enfermedad. El retraso en el diagnóstico y en el tratamiento aumenta el riesgo de recurrencia y severidad de los episodios e incluso los tratamientos adecuados como los estabilizadores del ánimo (por ejemplo litio), pueden ser menos efectivos (29).



A continuación se presenta una comparación de las escalas *diagnósticas y de screening* presentada en la Guía Clínica de Trastorno Bipolar escocesa (25).

Tabla 1: Escalas diagnósticas y de screening de Trastorno bipolar.

Escala	Sensibilidad	Especificidad
<b>Mini International Neuropsychiatric Inventory (MINI)</b>	0.89	0.97
<b>Psychosis Screening Questionnaire (PSQ)</b>	0.96	0.95
<b>Mood Disorder Questionnaire (MDQ)</b>	0.72	0.90
<b>Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)</b>	0.67	0.72
<b>Bipolar spectrum Diagnostic Scale (BSDS)</b>	0.73	0.9

Extraída y Modificada de Guía SIGN; Scottish Intercollegiate Guideline Network 2005



## Diagnóstico de Trastorno Bipolar

El diagnóstico de los trastornos afectivos específicos se basa en la presencia de síntomas y/o historia de síntomas sugerentes (2), por lo que una evaluación clínica completa, es de especial relevancia(1).

En la actualidad existen dos sistemas de criterios diagnósticos utilizados para definir al trastorno bipolar: CIE- 10 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el DSM IV\* de la Asociación Americana de Psiquiatría (25,33) (Ver anexo Nº 3 de criterios diagnósticos).

Ambos sistemas utilizan, en su mayoría, categorías diagnósticas comparables. Una diferencia relevante entre ambos sistemas clasificatorios es la dicotomía planteada en el DSM IV\* entre trastornos bipolares y los trastornos depresivos (unipolares), que en el caso de la CIE-10 están comprendidos en una sola clasificación que incluye los trastornos anímicos recurrentes tanto unipolares como bipolares. En las tabla 2 y 3 se presentan ambos sistemas.



**Tabla 2. Trastornos del Ánimo CIE-10**

<b>F32</b>	<b>Episodio depresivo</b>
F33	Trastorno depresivo recurrente
F34	Trastornos del ánimo persistentes
F34.1	Distimia
F34.8	Otros trastornos del ánimo persistentes
F34.9	Trastornos del ánimo persistentes, no especificados
F38	Otros trastornos del ánimo
F38.0	Episodio afectivo mixto único
F38.1	Episodio depresivo breve recurrente
F31	Trastorno afectivo bipolar (TAB)
F30	Episodio maníaco - especificar si es hipomanía, manía con o sin psicosis
F31.0	TAB, actual episodio hipomaniaco



F31.1,31.2	TAB, actual episodio maniaco, con o sin psicosis
F31.6	TAB, actual episodio mixto
F31.3,31.4,31.5	TAB, actual episodio depresivo, con o sin síntomas psicóticos
F31.8	Otros trastornos afectivos bipolares – especificar si es trastorno bipolar II o episodios maniacos recurrentes
F34.0	Ciclotimia
F31.9	TAB, no especificado
F10-19	Trastornos mentales y conductuales debido a abuso de sustancias psicoactivas
F25.0	Trastorno esquizoafectivo, tipo maniaco



F10-19	Trastornos mentales y conductuales debido a abuso de sustancias psicoactivas
F25.0	Trastorno esquizoafectivo, tipo maniaco
F25.1	Trastorno esquizoafectivo, tipo depresivo
F25.2	Trastorno esquizoafectivo, mixto
F25.9	Trastorno esquizoafectivo, no especificado
F23	Trastorno psicótico agudo y transitorio
F23.2	Trastorno psicótico agudo tipo esquizofrénico



Tabla 3. Trastornos del Ánimo DSM IV

<b>Trastornos depresivos</b>	
2.96	<b>Trastorno depresivo mayor</b>
	.2x episodio único
	.3x recurrente
300.4	<b>Trastorno distímico</b> - especificar: <b>inicio temprano / inicio tardío</b>
	- especificar: <b>con elementos atípicos</b>
311	<b>Trastorno depresivo no especificado</b>



## Trastornos Bipolares

296	<b>Trastorno bipolar I</b>  .0x episodio maniaco <b>Único</b> - especificar: mixto
	.40 episodio más reciente <b>hipomaniaco</b> .4x episodio más reciente maniaco
	.6x episodio más reciente mixto .5x episodio más reciente depresivo
	.7 episodio más reciente no especificado
296.89	<b>Trastorno bipolar II</b> - especificar: (episodio más reciente o actual) <b>hipomaniaco / depresivo</b>
301.13	<b>Trastorno ciclotímico</b>



296.83	<p><b>Trastorno del ánimo secundario a (indicar condición médica general)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- especificar tipo: con hechos maniacos/mixtos/depresivos</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- especificar si: con inicio durante intoxicación/deprivación</li> <li>- ver trastornos relacionados a sustancias para códigos de sustancias específicas de abuso y otros agentes (incluyendo antidepresivos)</li> </ul>
292.84	Codificar como otros trastornos del ánimo inducido por sustancias
296.90	<b>Trastorno del ánimo no especificado</b>
295.70	<p><b>Trastorno esquizaafectivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- especificar: tipo bipolar/tipo depresivo</li> </ul>
298.40	<p><b>Trastorno esquizofreniforme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- especificar: con o sin elementos de buen pronóstico</li> </ul>
298.8	<p><b>Trastorno psicótico breve</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- especificar: con o sin estresores marcados; de inicio en el postparto</li> </ul>
298.9	<b>Trastorno psicótico no especificado</b>



Otra diferencia entre ambos criterios, se refiere al número de episodios requeridos para establecer el diagnóstico; mientras la CIE-10 señala que para diagnosticar trastorno bipolar se requiere la existencia de al menos dos episodios de alteración del humor, uno de los cuales debe ser manía o hipomanía, para el DSM IV-TR\* en cambio un episodio único de manía es suficiente (1). Respecto al diagnóstico de los subtipos de trastorno bipolar, el DSM IV-TR\* divide el trastorno bipolar en I y II (25). El trastorno bipolar I requiere la presencia de al menos un episodio maníaco, con o sin historia previa de un episodio depresivo mayor y trastorno bipolar II requiere la presencia de al menos un episodio hipomaníaco, con una historia de al menos un episodio depresivo mayor previo. No debe haber historia de episodios maníacos o mixtos, debido a que la presencia de estos es determinante de un diagnóstico de trastorno bipolar I.



Para realizar el diagnóstico es esencial la presencia de síntomas de manía o hipomanía. Sin embargo, son los síntomas depresivos los que con mayor frecuencia enfrentará el clínico. Se estima que los pacientes con trastorno bipolar I y II presentan respectivamente, 3 y 39 veces más síntomas depresivos, que manía o hipomanía (24). Se ha planteado que ciertas características del episodio depresivo pueden ser sugerentes de trastorno bipolar, lo que eleva el grado de sospecha, y pese a no existir elementos exactos del cuadro clínico de la depresión que puedan diferenciar con claridad ambos episodios, es relevante considerar los siguientes elementos : i) presencia de síntomas atípicos de depresión (hipersomnia o hiperfagia), ii) alteraciones notables en la psicomotilidad, iii) síntomas psicóticos o culpa patológica, iv) historia familiar de trastorno bipolar, v) curso de la enfermedad (aparición temprana, períodos cortos de duración de los episodios y gran número de estos), e vi) historia y respuesta a tratamientos recibidos (respuesta inusualmente rápida a los antidepresivos o no respuesta a 3 o más antidepresivos) (9,24).



Algunos síntomas a explorar en pacientes con sospecha de trastorno bipolar son (ver anexo Nº 4 Criterios DSM IV para episodios maníacos, maníaco-hipomaníacos, depresivos y mixtos):

- Síntomas y Signos de Manía (25):
  - Aumento de la energía, actividad e inquietud.
  - Ánimo excesivo o eufórico.



- **Irritabilidad extrema.**
- **Verborrea, pensamiento acelerado, baja capacidad de concentración.**
- **Menor necesidad de dormir.**
- **Creencias irreales en habilidades o poderes especiales.**
- **Juicio pobre, aumento del impulso sexual, conductas agresivas o provocativas.**
- **Abuso de drogas, en particular cocaína, alcohol.**



- **Síntomas y Signos de Depresión (25):**
  - Tristeza, ansiedad o sentimiento de vacío.
  - Sentimientos de desesperanza o pesimismo.
  - Pérdida del interés por las actividades placenteras.
  - Disminución de la energía o fatiga.
  - Dificultad en la concentración, para recordar o tomar decisiones.
  - Inquietud o irritabilidad.
  - Insomnio o hipersomnia.
  - Pensamientos/ideas de muerte o intentos suicidas.



Luego de evaluar los síntomas del cuadro, sus características asociadas, la historia familiar de la persona, el curso de la enfermedad y las respuestas a tratamientos previos (24), puede ser útil el empleo de escalas de valoración psicométrica de diagnóstico. También es posible utilizarlas en el control evolutivo del cuadro, pero en ningún caso pueden sustituir a la entrevista clínica (1).



## Tabla 4: Elementos a considerar en la entrevista de un paciente con sospecha de Trastorno bipolar

### ¿A quienes considerar?

- Paciente con síntomas depresivos con historia de síntomas de hipomanía o manía.
- Pacientes con trastorno del ánimo subyacente con síntomas inexplicables de quejas somáticas vagas o inespecíficas.

### ¿Cómo explorar los síntomas?

- Explore síntomas referidos espontáneamente por el paciente.
- Realice preguntas abiertas y generales dirigidas a explorar depresión y manía. Luego indague en aspectos relevantes.
- Explore ideación suicida.
- Considere el uso del MDQ.
- Explore antecedentes familiares de trastorno bipolar.
- Si lo requiere, entreviste a un familiar para indagar historia de síntomas de manía o hipomanía.



## Considerar diagnósticos alternativos

- **Condiciones generales que puedan producir sintomatología similar a la referida.**
- **Considerar el abuso de drogas o alcohol.**
- **Considerar medicamentos que puedan producir la sintomatología referida.**

---

Extraída y traducida de Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments guidelines for the management of patients with bipolar disorder 2005 (9)



## Tabla 5: Otras distinciones relevantes y útiles a considerar en el diagnóstico de trastorno bipolar:

### Hipomanía

- La hipomanía difiere de la manía en severidad: es una manifestación menos intensa. Por definición no produce impedimento funcional marcado ni requiere de internación. Mientras que la hipomanía puede ser un estado transicional entre la eutimia y la manía en pacientes con trastorno bipolar I, es considerado un estado estable de síntomas maniacos en trastorno bipolar II.

### Especificadores diagnósticos

- El DSM IV Incluye una serie de especificadores diagnósticos que ayudan a la selección de tratamiento y mejora la acuciosidad pronóstica. Estos especificadores son de episodio, inicio y curso.



## *Especificador de episodio*

- **Severidad:** leve, moderada, severa.
- **Psicótico:** con o sin síntomas psicóticos.
- **Remisión:** en remisión parcial o completa.
- **Cronicidad:** aplicado al episodio depresivo dentro del trastorno anímico especificado (bipolar I o II).
- **Catatonía:** inmovilidad motora o excesiva actividad sin objetivo; negativismo extremo, peculiaridades del movimiento voluntario, exolalia o ecopraxia.
- **Melancolia:** ausencia completa o casi completa de capacidad de experimentar placer; presente en la mañana; distinta de la tristeza o depresión no melancólica.
- **Depresión atípica:** reactividad anímica; aumento de peso o apetito significativo; hipersomnia, extremidades pesadas



### *Especificador de inicio*

- **Postparto:** inicio del episodio dentro de las primeras cuatro semanas postparto.

### *Especificadores de curso*

- **Con o sin recuperación inter episodio:** con recuperación completa, sin recuperación completa.
- **Patrón estacional:** con o sin; relación temporal regular entre la estación del año y el inicio de un episodio anímico; remisión completa estacional; dos episodios depresivos mayores en dos años; episodios depresivos mayores estacionales son más frecuentes que los no estacionales durante la vida.
- **Ciclado rápido:** aplicado a trastorno bipolar tipo I y II; ≥4 episodios de trastorno anímico en los 12 meses previos que encuentran criterios para un episodio afectivo mayor; episodios tiene una remisión parcial o total por al menos dos meses, o hay un viraje de un episodio a otro de polaridad opuesta.



En la evaluación, es útil establecer marcos de referencia temporal cuando se indague por episodios maníacos/hipomaníacos: la historia actual (las últimas dos semanas) y la historia pasada. Cuando se evalúa síntomas maníacos pasados, se puede solicitar al



paciente que recuerde espacios de tiempo de una semana o más largos en que pudo haber experimentado estados de ánimo elevado o irritable, disminución de la necesidad de sueño u otros síntomas maníacos. Debiesen ser evaluadas las conductas impulsivas estereotipadas de la manía (por ej. indiscreciones sexuales, conducir sin cuidado, gastos excesivos, viajes imprevistos). Debiese ponerse especial atención a establecer un ánimo o energía basal o normal del paciente. La hipomanía representa cualquier exaltación del ánimo sobre la línea basal durante cuatro días o más, asociado con algunos síntomas maníacos, pero sin disfunción social u ocupacional significativa. Si existe disfunción, debiese ser diagnosticado manía, aun en la ausencia de las conductas típicas enunciadas previamente. Debido a que el paciente usualmente no vivencia la manía como una enfermedad, identificar estos síntomas puede requerir una evaluación cuidadosa e involucrar el reporte de terceros (familiares, amigos, conyuge, por ejemplo)(15,17).



Puede ser útil enfocarse en intentos de tratamiento farmacológico que puedan haber precipitado manía/hipomanía, o incremento en la oscilación de los episodios anímicos.

Debiese determinarse la presencia de comorbilidad psiquiátrica, condiciones comórbidas comunes incluyen abuso de sustancias, trastornos por ansiedad, déficit atencional, trastornos alimentarios, trastorno de personalidad cluster B (especialmente límitrofe). Estas condiciones pueden influir en las decisiones terapéuticas.



Si se identifica síntomas de manía/hipomanía, actuales o pasados, debiesen ser determinados los elementos de la tabla 6 e idealmente incluir un informante (familiar, cónyuge, etc).



Tabla 6.

### Elementos a determinar en la historia clínica

- **Edad de inicio del primer episodio de manía o hipomanía**
- **Edad de inicio del primer episodio de depresión**
- **Número de episodios maníacos o hipomaníacos experimentados**
- **Número de episodios depresivos mayor experimentados**
- **Ciclo típicos de los episodios (manía seguido por depresión por un intervalo eutímico, o depresión seguido por manía seguido por eutimia, o ciclado continuo);**
- **Periodo de eutimia más reciente y el más largo**
- **Edad del primer tratamiento psiquiátrico**
- **Edad del primer diagnóstico de trastorno bipolar y diagnósticos previos**
- **Patrón de sueño**
- **Intenciones o deseos de embarazo (lo cual puede influenciar la farmacoterapia)**
- **Efecto o impacto de la enfermedad en su funcionamiento social y ocupacional**
- **Último periodo de mejor funcionamiento ocupacional**



## Elementos específicos del examen mental

Tanto en episodio depresivo como maníaco/hipomaníaco los pacientes pueden tener apariencia normal, sin embargo, mientras más severo sea el episodio, es más probable que la apariencia se encuentre afectada. Los pacientes deprimidos pueden mostrar disminución en el autocuidado, en contraste pacientes con manía pueden vestirse llamativamente o en forma provocativa. Durante los episodios de manía, los pacientes pueden aparecer inadecuados en distancia social o francamente provocativos. También pueden presentarse irritables o poco cooperadores, presentar agitación psicomotora e inquietud. Durante los episodios depresivos puede observarse enlentecimiento motor.



En algunos casos el ánimo eufórico los pacientes pueden describirse como inquieto o "alto". Si el paciente se encuentra cursando un episodio de manía, su afecto puede ser eufórico, irritable o lábil, en cambio, si el paciente se encuentra actualmente en un episodio mixto o depresivo, el afecto usualmente será depresivo.

El lenguaje usualmente puede ser acelerado, pudiendo además alargar innecesariamente las conversaciones. El contenido del pensamiento puede ser de notable grandiosidad y con ideas de referencia, pudiendo exhibir alguna ideación paranoide. Cuando el paciente está deprimido, puede haber ideación suicida, y al encontrarse maníaco, y en particular



irritable, puede haber ideación homicida(17).

En muchos casos de manía, el proceso del pensamiento está caracterizado por fuga de ideas y laxitud de asociaciones. En casos leves, el pensamiento puede ser circunstancial, tangencial o aun lineal y dirigido a las metas. Usualmente la cognición está intacta, con orientación normal en persona, espacio y tiempo, al igual que el recuerdo inmediato y de largo lazo. En los episodios más graves puede haber algunos trastornos en todo lo anterior. La concentración está frecuentemente afectada en depresión y manía: paciente maníacos están frecuentemente con atención inadecuada y dificultad para mantener el foco, frecuentemente cambian de un tópico a otro(17).



## **Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial debe contemplar entidades que puedan confundirse con el amplio espectro de alteraciones del ánimo que puede presentar el trastorno bipolar, desde el polo depresivo hasta el que involucra síntomas de manía e hipomanía, considerando todas las manifestaciones intermedias y mixtas.



Como se mencionó anteriormente, el principal diagnóstico diferencial a considerar es el trastorno depresivo (1,2,24). Manning et al. reportan que los episodios de depresión preceden a los episodios de manía entre 5 a 10 años (24), por otro lado, la depresión es el estado más frecuente en un paciente con trastorno bipolar. Se ha estimado que aproximadamente el 40% de los pacientes con trastorno depresivo, al ser evaluados dirigidamente en búsqueda de síntomas de hipomanía, finalmente se concluye con el diagnóstico de trastorno bipolar II (23), y el 35 a 45% de los pacientes con trastorno bipolar I son diagnosticados erróneamente como trastorno depresivo (9).



Algunos hechos a considerar en el episodio actual depresivo de un trastorno bipolar, que lo diferencian del trastorno depresivo, son: presencia de antecedentes familiares de trastorno bipolar, edad de inicio más temprana, mayor recurrencia que el trastorno depresivo, presentación de y/o características atípicas tales como hiperfagia, hipersomnia, síntomas psicóticos, retardo psicomotor, culpa patológica, etc. Además, es relevante considerar la respuesta a tratamientos previos como viraje hacia manía o respuesta inusualmente rápida frente al uso de antidepresivos (24).



Otras entidades que debiesen considerarse como diagnóstico diferencial son (1):

- Otros trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit atencional con hiperactividad, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno límite de la personalidad, ciclotimia, etc.

Una asociación frecuente es la patología dual. Se calcula que la mitad de las personas con trastorno bipolar presentan alguna vez en su vida un problema de consumo excesivo o dependencia al alcohol (34).



Una asociación frecuente es la patología dual. Se calcula que la mitad de las personas con trastorno bipolar presentan alguna vez en su vida un problema de consumo excesivo o dependencia al alcohol (34).



- Enfermedades neurológicas: Parkinson, epilepsia, demencias, esclerosis múltiple, etc.

Los trastornos neurológicos son las condiciones no psiquiátricas que más frecuentemente causan trastornos del ánimo, especialmente manía de inicio tardío. Disfunciones cognitivas o signos neurológicos focales están presentes frecuentemente. Manía/hipomanía puede ser el resultado de numerosas condiciones que afectan el cerebro (incluyendo accidentes vasculares, neoplasias, trastornos degenerativos o desmielinizantes, infecciones, convulsiones, trauma, trastornos autoinmunes). Cuando son afectadas regiones del lóbulo frontal, los pacientes pueden aparentar un episodio maníaco por la conducta desinhibida o abiertamente indiscreta (hipersexualidad, inquietud sin descanso). Cuando se afectan áreas límbicas, los sujetos pueden tener conductas más parecidas a síntomas maníacos/hipomaníacos. Además el uso de esteroides en el tratamiento de varias enfermedades neurológicas pueden precipitar manía/hipomanía.



- Exposición a sustancias o medicamentos: plomo, mercurio, estrógenos, alcohol, dosis altas de corticoides, antineoplásicos, L-dopa, psicoestimulantes (metilfenidato), etc.

Medicamentos que se usan para tratar distintas condiciones psiquiátricas y médicas pueden precipitar manía /hipomanía. Los más comunes son los antidepresivos, esteroides (por ejemplo anabólicos y corticosteroides) y anfetaminas. En pacientes con historia de abuso de sustancias, varias drogas pueden precipitar un episodio, las más comunes cocaína y anfetaminas



- o Enfermedades metabólicas o endocrinas: hipo/hipertiroidismo, enfermedad de Cushing y Addison, anemias (déficit de folato, B12, fierro), hiperparatiroidismo, etc.

Trastornos endocrinos son menos comunes en ausencia de otros síntomas físicos característicos de las condiciones endocrinas. Hipertiroidismo y el síndrome de Cushing se asocian con manía. Enfermedades infecciosas, estados metabólicos, enfermedades autoinmunes, puede producir síntomas de manía/hipomanía.



- **Infecciones: neumonía, hepatitis, sífilis, etc.**
- **Enfermedades reumatólogicas: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc**
- **Cáncer: páncreas, renal, tumores de hipófisis, etc**



En el tratamiento de trastornos del ánimo secundarios, la causa debe ser removida o tratada cuando es identificada. En los casos causados por medicamentos o trastornos metabólicos, los síntomas son completamente reversibles. Sin embargo los síntomas pueden persistir en pacientes con manía secundaria a enfermedades en la cual hay daño del sistema nervioso central. En tales casos se puede requerir tratamiento de largo plazo con estabilizadores del ánimo para manejar los síntomas(17).



En los adolescentes, uno de los diagnósticos diferenciales centrales es el trastorno de Déficit Atencional Hiperactivo. Geller et al. en un estudio comparativo de niños y niñas con criterios DSM IV para manía (n=93), trastorno de déficit atencional TDAH (n=81) y controles (n=94), encontraron cinco síntomas que diferenciaron a ambos grupos: euforia, grandiosidad, fuga de ideas /pensamientos en ráfaga, necesidad disminuida de dormir e hipersexualidad. Síntomas en comunes fueron irritabilidad, hiperactividad, logorrea y atención inadecuada.



## **Diferenciación con otros trastornos del eje I**

Muchos de los síntomas del trastorno bipolar están presentes en otros trastornos del eje I, por lo que es crítico reconocer como determinar si la presentación en un paciente es consistente con trastorno bipolar u otro diagnóstico del eje I. Se debe tener presente

que un solo episodio de manía o hipomanía es sugerente y habitualmente suficiente para hacer el diagnóstico de trastorno bipolar, exceptuando el trastorno esquizoafectivo, tipo bipolar(15)



A continuación se presentan algunos elementos relevantes a considerar(15):

- Pacientes que presentan irritabilidad o ira pueden tener criterios para trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastorno explosivo intermitente o trastorno de personalidad cluster B (antisocial, límitrofe u oposicionista desafiante). Nuevamente será crítico determinar si hay en la historia episodios de manía/hipomanía, factores gatillantes que conducen a la ira (episodios repentinos de ira versus irritabilidad constante o menor tolerancia). Un episodio maníaco/hipomaníaco es suficiente para diagnóstico de trastorno bipolar. Algunos investigadores sugieren que los episodios de ira son más comunes en pacientes depresivos que los con trastorno bipolar, sin embargo, puede ser sugerente de algún subtipo de trastorno depresivo mayor. Si el paciente tiene historia de irritabilidad en el contexto de otros aspectos sugerentes de caracteropatía y estos aumentan en relación a problemas interpersonales, puede ser secundario a trastorno de personalidad. Finalmente, si la ira es caracterizada por expresiones intensas de rabia, desproporcionadas a la situación, en ausencia de síntomas anímicos o de otros criterios de trastorno de personalidad, el paciente puede tener criterios de trastorno explosivo intermitente.



- Un paciente que refiere "ánimo inestable" o "cambios del ánimo", puede tener criterios para trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor o trastorno de personalidad cluster B. Los cambios de ánimo son comunes a todos los trastornos anímicos, por lo que una cuidadosa historia para distinguir trastorno bipolar de trastorno depresivo mayor es crítica. Si las fluctuaciones del ánimo son muy reactivos a factores interpersonales u otros factores externos con poca persistencia en el tiempo, uno debiese considerar un trastorno de personalidad.



- Paciente que presenta psicosis, pueden tener criterios para trastorno psicótico primario, como esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar con elementos psicóticos. Si el paciente



presenta psicosis en ausencia de elementos anímicos y no tiene una historia de episodios anímicos, es sugerente de un trastorno psicótico primario. Si el paciente tiene una historia de episodios anímicos, pero no tiene síntomas anímicos actuales, el paciente puede tener un trastorno esquizoafectivo. El trastorno esquizoafectivo es distingible de trastorno bipolar por la persistencia de los síntomas psicóticos por al menos dos semanas en ausencia de un episodio maníaco, mixto o depresivo. Si el paciente actualmente cursa un episodio depresivo mayor, el paciente puede tener criterios de trastorno depresivo mayor con elementos psicóticos o trastorno esquizoafectivo, tipo depresivo. Finalmente si un paciente tiene criterios de episodio maníaco actual, puede corresponder a un trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.



- Cuando un paciente presenta alteraciones para mantener la atención, especialmente en poblaciones pediátricas, el paciente puede tener criterios tanto de trastorno bipolar como déficit de atención. El hecho clave que distingue el trastorno bipolar de estas otras condiciones es la historia de episodio maníaco o hipomaníaco; dado que las alteraciones para mantener la atención o impulsividad aislada, no son suficientes para hacer diagnóstico de episodio anímico. A diferencia de pacientes con trastorno bipolar, aquellos con déficit atencional continuarán experimentando estos síntomas en ausencia de otros síntomas anímicos. Sin embargo los dos diagnósticos pueden coexistir; los pacientes deben ser reevaluados por sus síntomas de déficit atencional una vez que el episodio anímico haya sido adecuadamente tratado.



- Los pacientes que presentan impulsividad pueden tener criterios de déficit atencional, trastorno por control de impulsos o trastorno bipolar. Si la impulsividad se presenta en ausencia de síntomas anímicos, uno debiese considerar déficit de atención o trastorno del control de impulsos. Si la conducta incluye acciones impulsivas o violentas, juego, inicio de fuego, robo, conductas enfocadas en el cuerpo (pellizcarse la piel, tricotilomanía, morderse uñas) se podría considerar un trastorno del control de impulsos.



## ***Consideraciones en el tratamiento del trastorno bipolar***

Si bien el clínico aborda el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar a través de sus fases agudas (manía/hipomanía, episodios mixtos y depresión), la evidencia apoya el hecho de que esta enfermedad tiene un carácter crónico, recurrente y predominantemente depresivo(6,7,14,35). Diversos estudios clínicos y epidemiológicos



señalan que las recaídas en un período de 2,5 años alcanzan el 80% y el 95% en cinco años (35,36); otros datos provenientes de estudios clínicos señalan que la aparición de nuevos episodios en el plazo de un año, llegan al menos al 50% en los grupos asignados a placebo (37,38).



Por otra parte, las consecuencias de los episodios agudos, de manía y depresión, son evidentes en lo que respecta a la capacidad funcional y bienestar de los pacientes. Menos evidentes resultan para el clínico los efectos producidos por la repetición de estos episodios. La evidencia actual indica que la repetición de episodios y el tiempo total sintomático, se relacionan con empeoramiento funcional, cognitivo y resistencia a tratamiento (39-41), y que a la inversa, el tratamiento apropiado puede prevenir estas consecuencias (42-45).



Pese a los claros beneficios de la intervención farmacológica en el tratamiento del trastorno bipolar, esta estrategia por sí sola es insuficiente para lograr una adecuada recuperación funcional en las personas con trastorno bipolar, por lo que el tratamiento debe ser siempre multimodal, con componentes biológicos y psicosociales.

En adolescentes, el tratamiento del trastorno bipolar además de multimodal, debe incluir siempre a la familia e idealmente el ámbito escolar.



## **Objetivos del Tratamiento de Mantenimiento o Prevención de Recaídas.**

El tratamiento a largo plazo tiene como objetivos fundamentales retrasar y/o prevenir la ocurrencia de episodios futuros, ya sea de manía o depresión, reducir síntomas residuales, reducir el riesgo suicida y mejorar el funcionamiento social(1,2). La naturaleza crónica, recurrente y predominantemente depresiva de esta enfermedad, hace imperativa la profilaxis de nuevos episodios como objetivo fundamental en el tratamiento.



En este sentido la eficacia en la terapia de mantenimiento implica reconocer el número de episodios o el tiempo de síntomas en el período previo a la instauración del tratamiento actual y compararlo con el número de episodios o estatus sintomático durante el tiempo que está en tratamiento. Esta visión panorámica del curso de la enfermedad es la que permite definir si la terapia instaurada es efectiva o no. Se comprende que el éxito en un paciente en particular no puede evaluarse por la

presencia/ausencia de episodios, sino por el cambio en el curso de la evolución de la enfermedad. En este sentido Gitlin et al. propone una serie de objetivos en el largo plazo para evaluar el efecto de la terapia (46) (ver tabla7) .



Tabla 7:

**Objetivos de la terapia de mantenimiento en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar**

- **Abolición de episodios y cambios del ánimo**
- **Disminución del número de episodios**
- **Disminución de la intensidad de los episodios**
- **Disminución de la duración de los episodios**
- **Mayor estabilidad anímica (es decir, presencia de síntomas subsíndromales) entre episodios**
- **Disminuir la tasa de suicidios o conductas suicidas**

Adaptado y traducido de Gitlin el al 2012. *Maintenance therapies in bipolar disorders* (46)



Para alcanzar los objetivos propuestos se deben utilizar tanto herramientas farmacológicas como psicosociales (ya sea en forma de psicoterapia estructurada o como consejería). El propósito es poder disminuir o controlar aquellos factores que promueven la inestabilidad (como por ejemplo el abuso de sustancias, antidepresivos, inadecuados hábitos de sueño, irregularidad en ritmos circadianos, mala adherencia a la medicación, efectos secundarios de los medicamentos, etc.) y promover u optimizar aquellos que promueven la estabilidad (como la buena adherencia a la medicación, detección temprana de síntomas prodrómicos o tempranos y monitoreo de síntomas, ejercicio físico regular aeróbico, corregir o controlar los efectos adversos de los medicamentos como el síndrome metabólico, etc.) Un aspecto fundamental para conseguir estos objetivos es el establecimiento de una alianza terapéutica con el paciente, factor que contribuye en forma importante a la adherencia, permitiendo así garantizar la regularidad y adecuación en la toma de los medicamentos prescritos.



## Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en fase de mantenimiento o prevención de recaídas.

No hay una definición consensuada sobre cuando comienza la fase de mantenimiento, existiendo discusiones sobre cuanto tiempo debe transcurrir desde el episodio agudo para considerar que un nuevo episodio corresponde a una recurrencia (un episodio distinto al episodio índice) o solo una recaída (un empeoramiento o recaída de un episodio índice), distinguiendo algunos autores terapia de continuación versus verdadera profilaxis; en la práctica clínica también puede ser difícil determinar cuando comienza la fase de mantenimiento o prevención de recaídas, ya sea porque: i) se da en un continuo con el manejo de las fases agudas ii) por la presencia de síntomas subsindromales que impiden estimar cuándo termina la fase aguda, o iii) porque la recurrencia de episodios no permiten identificar esta fase(13,17,47,48).



Es posible plantear, al menos teóricamente, que la fase de mantenimiento corresponde al momento luego de un episodio agudo, en que han remitido los síntomas y se ha recuperado el estado funcional social y laboral del paciente previo a la aparición del episodio más reciente. Usualmente esto puede tomar seis meses o más luego de la estabilización de un episodio. El periodo inmediatamente posterior a la estabilización hasta alcanzar la recuperación completa sintomática, sindromática y funcional, es un periodo de mayor fragilidad a experimentar una reaparición del episodio índice (17).



La transición entre el episodio índice (el más reciente) y el mantenimiento requiere algunas consideraciones. La evidencia señala que la discontinuación rápida o prematura de un tratamiento antimaníaco efectivo en fase aguda, puede desencadenar recaídas; por ello es recomendable mantener la medicación usada exitosamente en fase aguda por plazo de al menos 10-12 semanas, y realizar su discontinuación en forma gradual, no abrupta (17). Se considera que los pacientes que responden a un tratamiento en la fase aguda, de depresión o manía, presentan menos recaídas/recurrencias si se mantienen con el mismo tratamiento. Esto sería correcto tanto para el tratamiento en monoterapia como en terapia combinada. Sin embargo, la evidencia sugiere que litio aun iniciado en fase de mantenimiento tiene efecto profiláctico independiente del agente usado en fase aguda, por esta razón tiene preponderancia en considerarlo un agente profiláctico de primera línea (13,17).



Mantener una combinación de agentes que han sido efectivos en fase aguda para obtener mayor seguridad en la profilaxis debe sopesarse con los riesgos asociados a los efectos adversos, que comprometen tanto la seguridad como la adherencia al tratamiento en el largo plazo. Especial consideración debe tenerse con el aumento de

---

peso y los riesgos metabólicos asociados a varios de los agentes disponibles para terapia de mantenimiento, en particular con los antipsicóticos atípicos.



Los síntomas subsindromales se asocian a mayor riesgo de recaídas, por lo que en el mantenimiento se deben optimizar las herramientas terapéuticas, farmacológicas y psicoterapéuticas, para perseguir la supresión de síntomas y promover la eutimia prolongada (17). Se sugiere considerar la polaridad (manía o depresión) del último episodio (episodio índice) para elegir o sostener el tratamiento a largo plazo, ya que se asocia a mayor riesgo de recaída en un episodio de la misma polaridad. En este sentido, un paciente que ha sido tratado por un episodio depresivo (episodio índice depresivo) tiene más posibilidades de recaer en un nuevo episodio de la misma polaridad (depresiva), por lo que el tratamiento de mantenimiento debiese incluir un fármaco o agente con eficacia en prevenir episodios depresivos, como lamotrigina o quetiapina, y considerar que aripiprazol o ziprasidona no cumplen este propósito. De la misma manera, un paciente con un episodio índice maníaco, debiese contar en su esquema profiláctico con un fármaco con eficacia en prevención de manías, como litio, valproato, o algún antipsicótico atípico como olanzapina, quetiapina o risperidona; en este caso lamotrigina no sería lo apropiado.



El concepto de polaridad predominante consiste en una mayor frecuencia de presentación de un tipo de episodio por sobre otro (maníaco o depresivo) en al menos 2/3 de los episodios sufridos a lo largo de la vida. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene una polaridad predominante. Las consideraciones terapéuticas relacionadas a la polaridad predominante son similares a las presentadas previamente respecto a la polaridad del episodio índice (17).



En cada control deben revisarse con el paciente la adherencia y los efectos secundarios de los fármacos. Esta rutina puede tener efectos beneficiosos en la adherencia. La evaluación periódica de niveles plasmáticos de los fármacos puede ayudar con la evolución de la adherencia al tratamiento. No revisar y abordar los efectos adversos que pueden presentar los pacientes se asocia con peor evolución en el largo plazo (17).

Todos los pacientes debiesen contar con exámenes basales de laboratorio, así como controles periódicos de acuerdo a los requerimientos (para mayor detalle revisar anexo1 de efectos adversos y monitoreo de la seguridad en el tratamiento farmacológico de esta guía).



## **Evidencia de eficacia de fármacos en terapia de mantenimiento en trastorno bipolar**

### *Litio*

Las sales de litio han sido consideradas el estándar de tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar dada la cantidad de reportes que avalan su uso. En efecto, desde su descripción inicial en pacientes con trastorno bipolar en 1949, fue por muchos años el único agente considerado en esta indicación. Una revisión Cochrane de Burgess et al. (49) y una revisión sistemática de Beynon et al. acerca agentes de mantenimiento del trastorno bipolar (50), refuerzan esta afirmación, del mismo modo lo hacen los meta análisis de Geddes et al. y Davis et al. al respecto (51,52).



Cabe señalar que el efecto profiláctico del litio es más importante en prevención de nuevos episodios de manía que en episodios depresivos (53-55); además se le ha atribuido propiedades "antisuicidas" en estudios observacionales, epidemiológicos (diseños ecológicos) y en evaluaciones post hoc de estudios clínicos randomizados (56,57). Recientemente, un estudio randomizado evaluó conductas suicidas como resultado primario, al comparar litio con valproato, no encontró diferencias significativas al comparar litio con valproato(58).



Algunos predictores clínicos de mayor eficacia del litio señalados en la literatura son : historia familiar de trastorno bipolar, ausencia de ciclado rápido, completa recuperación interepisódica, ausencia de comorbilidad con sustancias (59,60).

Se ha reportado que el litio también es efectivo en síntomas subsindromales de ambas polaridades durante el tratamiento de mantenimiento (61) así como en el tratamiento de abuso de sustancias comórbido (62).



## *Valproato*

En un estudio randomizado que compara litio y valproato en una población de pacientes con ciclado rápido, ambos agentes fueron comparables (63), aunque se debe considerar la alta tasa de abandono y recaída; similar hallazgo tuvo otro estudio que comparó los efectos de valproato y olanzapina (64).

Recientemente, se ha elevado la precaución del uso de valproato en mujeres en edad fértil, dado los efectos teratógenos asociados, así como la preocupación por el embarazo

no planificado en la población de mujeres con trastorno bipolar. Otros eventos adversos asociados son aumento de peso, pérdida de cabello, así como inducción de síndrome de ovario poliquístico.



## *Carbamazepina*

Si bien la carbamazepina ha sido considerada como un presunto estabilizador del ánimo, la evidencia que lo soporta es de menor calidad que otros agentes considerados en el tratamiento de mantenimiento (como litio, lamotrigina, valproato, quetiapina, olanzapina). Una revisión de cinco estudios efectuados en los años 80' y principios de los 90' (65) concluye que la eficacia profiláctica no puede ser establecida,dada la heterogeneidad en el diseño de los estudios y otras consideraciones. Un estudio con diseño *cross over*(66)compara la eficacia de carbamazepina con litio y la combinación de ambos en 52 pacientes con trastorno bipolar I, fueron asignados aleatoriamente a litio o carbamazepina durante el primer año y alternados en el segundo año (pacientes que recibieron litio en el primer año fueron cambiados a la rama de tratamiento de carbamazepina y viceversa) y en el tercer año recibieron la combinación de ambos. La eficacia profiláctica fue baja para ambos, aunque superior para la combinación. Otros



eficacia profiláctica fue baja para ambos, aunque superior para la combinación. Otros estudios (67,68) comparan la eficacia de carbamazepina versus litio, en estudios randomizados de duración 2,5 años, no muestran diferencias significativas entre ambos tratamiento en el análisis de sobrevida para tiempo de internación y recurrencia. Sin embargo, en la evaluación combinada de resultados, litio presenta mejores resultados. Finalmente, en un estudio randomizado, doble ciego de dos años que compara litio (n=44) con carbamazepina (n=50) (69), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos medicamentos, aunque la tendencia era a la superioridad con litio.



Como indicadores clínicos de posible mayor eficacia con carbamazepina se ha señalado: respuesta incompleta a litio en manía aguda, ciclado rápido (66), comorbilidad con trastornos neurológicos (70) y pacientes con trastornos esquizoafectivos(67).

En tratamientos combinados, carbamazepina tiene una desventaja importante dado que induce potientemente diferentes enzimas del citocromo P450, incluidos olanzapina y risperidona (71), lo que puede reducir su efectividad, por lo que se ha desaconsejado su uso en combinación con estos agentes. También presenta significativa interacción con

valproato, lamotrigina y anticonceptivos orales. Otras advertencias relevantes a su uso, son el riesgo de discrasias sanguíneas y reacciones de hipersensibilidad graves.



## *Lamotrigina*

La evidencia que apoya la eficacia profiláctica de lamotrigina proviene de dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, de similar diseño, aunque en uno los pacientes provenían de un episodio más recientemente maníaco (o maníaco-hipomaníaco) y en el segundo de un episodio más reciente depresivo (37,72). Estos estudios sugieren que lamotrigina fue equivalente a litio y superior a placebo en prolongar el tiempo a intervención a cualquier tipo de episodios, siendo lamotrigina más eficaz en prevenir episodios depresivos que litio y litio superior a lamotrigina en prevenir episodios maníacos; sin embargo en el análisis del conjunto de datos de ambos estudios, lamotrigina logra demostrar superioridad estadística frente a placebo en prevención de episodios maníacos, maníaco-hipomaníacos o mixtos (73). Otro estudio previo mostró que podría ser efectiva en el grupo de pacientes con ciclado rápido (74). Goodwin et al., sostienen que lamotrigina no induce manía, hipomanía o estados mixtos, aceleración de ciclos o desestabilizar el curso global de la enfermedad (73).



## *Antipsicóticos*

Pese a que por mucho tiempo el uso de los antipsicóticos de primera generación fue una práctica habitual, actualmente no son una opción válida, ya que éstos no son eficaces en la prevención de episodios depresivos y por su perfil de efectos secundarios (principalmente efectos extrapiramidales).

Desde el nuevo advenimiento de clozapina y la aparición de otros antipsicóticos de segunda generación (o atípicos) los cuales presentan diversas propiedades útiles en el manejo de los trastornos del ánimo y un perfil de efectos adversos distintos, ha surgido amplia investigación y evidencia en esta indicación durante la última década (75).



## *Aripiprazol*

Aripiprazol fue evaluado en un estudio de 26 semanas, randomizado controlado con placebo (n=161), demostrando que reduce significativamente el riesgo de recaída maníaca, pero no muestra diferencia con placebo en prevención de depresión (76). Una extensión de este estudio a 100 semanas, confirma estos hallazgos (77). Aripiprazol tiene aprobación en terapia de mantenimiento por la FDA (Food and Drug Administration).



## *Olanzapina*

Olanzapina ha mostrado eficacia en prevención de nuevos episodios en diversos estudios, tanto en monoterapia como adjunta. Un estudio Tohen et al. de 12 meses, doble ciego, de monoterapia con olanzapina controlado con placebo, mostró superioridad frente este último en prevención de recaídas maníacas, depresivas y episodios mixtos(78). Otro estudio doble ciego comparó valproato y olanzapina por 47 semanas, en el que se demostró que los pacientes mejoraron significativamente y olanzapina fue comparable a valproato en términos de eficacia (64). Olanzapina fue comparada con litio en un estudio doble ciego de 52 semanas, donde ambos mostraron eficacia en prevención de episodios depresivos, pero olanzapina fue superior en prevención de recurrencias maníacas y mixtas (79).



Olanzapina ha sido estudiada en terapia de combinación con otros estabilizadores del ánimo. En un estudio de 18 semanas, controlado con placebo, doble ciego, 99 pacientes fueron aleatoriamente asignados a un estabilizador solo (litio o valproato), o estabilizador más olanzapina (80). No hubo diferencias en recurrencias de cualquier tipo o depresivas, pero el grupo con olanzapina tuvo mayor eficacia en prevención de episodios maníacos. Un análisis post hoc señala superioridad sobre placebo de olanzapina en mantenimiento de pacientes que se presentan inicialmente con un episodio mixto (81).



La evidencia apoya el uso de olanzapina en mantenimiento, aunque puede ser predominantemente útil en prevenir episodios maníacos.

En el uso de largo plazo debe tenerse en consideración su perfil de efectos adversos, destacando síndrome metabólico, aumento de peso, resistencia a la insulina y posible diabetes mellitus. Otros efectos adversos son sedación, xerostomia, acatisia y alteración de las pruebas hepáticas.



## *Quetiapina*

Un estudio de Weisler et al., compara la eficacia de quetiapina en monoterapia versus litio y placebo, en pacientes que habían recibido quetiapina en un episodio reciente maníaco, depresivo o mixto. Los pacientes estabilizados fueron randomizados a continuar con quetiapina, cambiar a litio o placebo. Tanto quetiapina como litio lograron diferencias respecto del placebo en el tiempo de recurrencia a cualquier tipo de episodio (82). Dos estudios controlados con placebo, con quetiapina adjunta a estabilizadores, sugiere que quetiapina es superior a placebo en prevención de recurrencias maníacas y depresivas o episodios mixtos en un período de dos años (83,84). Estos estudios parecen ser los primeros en reportar prevención de cualquier tipo de recurrencia independiente del episodio índice.



## *Risperidona*

No hay estudios controlados con risperidona en monoterapia por tiempo mayor a 12 semanas en trastorno bipolar.

Una formulación inyectable de acción prolongada (long acting release, LAI), en un estudio de un año, doble ciego, controlado con placebo (85) en pacientes que cursaron un episodio maníaco o mixto reciente, tratados con risperidona oral y LAI en forma abierta por 26 semanas fueron randomizados a tratamiento de mantenimiento con risperidona LAI o placebo por 24 meses, siendo eficaz en prevenir recaídas maníacas pero no así depresivas. Dificultades asociadas al uso de risperidona en el largo plazo son efectos adversos extrapiramidales e hiperprolactinemia.



### *Ziprasidona*

No hay estudios de ziprasidona en monoterapia en mantenimiento. Un estudio de seis meses, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, mostró que ziprasidona adjunta a litio o valproato es más eficaz que placebo en prevenir episodios de manía (86).



## Tabla 8.

*Líneas de tratamiento farmacológico para mantenimiento o prevención de recaídas en trastorno bipolar I*

### Primera línea

- Monoterapia: litio, lamotrigina (eficacia limitada en prevenir mania), valproato, olanzapina, quetiapina, aripiprazol (eficacia limitada en prevenir episodios depresivos y mixtos)
- Terapia adjunta con litio o valproato: quetiapina, risperidona LAI, aripiprazol, ziprasidona



## Segunda línea

- Monoterapia: carbamazepina
- Terapia combinada: litio + valproato, litio + carbamazepina, litio/valproato + olanzapina, litio + risperidona, litio + lamotrigina

## Tercera línea

- Clozapina

## No recomendados

- monoterapia: gabapentina, topiramato o antidepresivos
- terapia adjunta: flupentixol



## Tabla 9.

*Líneas de tratamiento farmacológico para mantenimiento o prevención de recaídas en trastorno bipolar II*

Primera línea: litio, lamotrigina, quetiapina

Segunda línea: valproato, litio/valproato o antipsicótico atípico + ISRSs/bupropion, quetiapina adjunta, lamotrigina adjunta, combinación de dos agentes entre litio - valproato - antipsicótico atípico



## **Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en fase aguda**

### **Tratamiento para los episodio de manía aguda, hipomanía y mixtos**

Los episodios maníacos y mixtos son cuadros psiquiátricos agudos graves, que requieren evaluar los riesgos para el paciente y para terceros, pudiendo incluso requerir la



internación no voluntaria en algunos casos. La hipomanía por definición no confiere merma funcional significativa, más bien se asocia a aumento en la actividad y eventualmente en la productividad; si bien es un estado de ánimo diferente del basal, usualmente no trae otras consecuencias personales o a terceros, lo que sumado al hecho que generalmente es un estado egosintónico, generalmente no es objeto de tratamiento en *setting clínicos*. Sin embargo la detección de un episodio hipomaníaco en el contexto del tratamiento puede requerir varias de las recomendaciones que se detallan en esta sección, especialmente las conductuales, el retiro de medicación antidepresiva o estimulante y considerar potenciar las intervenciones con estabilizadores del ánimo con acción antimaniáca.



El objetivo primario del tratamiento de episodios maníacos y mixtos es la mejoría sintomática rápida, con posterior remisión completa de los síntomas y recuperación funcional (87).



Las recomendaciones terapéuticas y el monitoreo de la respuesta a tratamiento requiere considerar el tipo y severidad de los síntomas que se presenta en el paciente, incluyendo la presencia de psicosis, síntomas depresivos (grado de síntomas mixtos), agitación y riesgo de violencia o agresividad; además de considerar las características de la enfermedad tales como frecuencia de los episodios, comorbilidad psiquiátrica y de otras enfermedades médicas, así como la historia personal y familiar de respuesta a tratamiento. Junto a estos elementos transversales del episodio, es necesario considerar aspectos longitudinales de la enfermedad, como número de episodios previos, polaridad predominante (83), funcionamiento premórbido, etc., todo esto para alcanzar el objetivo primordial de obtener y sostener la eutimia.



Es importante considerar también el lugar donde se realizará el tratamiento (ambulatorio o internado) para dar cumplimiento a las indicaciones; un ambiente menos ruidoso y con apropiado cuidado profesional, puede disminuir el trastorno conductual en pacientes con manía (88).

El manejo de estos pacientes incluye conseguir rápido control de la agitación, agresividad e impulsividad. El manejo conductual incluye aconsejar que se evite la estimulación excesiva (visual, auditiva), promover actividades de relajación (rutinarias), retrasar decisiones importantes (compras, viajes, delegar uso de dinero o restringir uso de medios de compra) y establecer rutina estructurada (incluyendo patrón de sueños,



comidas y toma de medicamentos). El nivel de actividad debe ser globalmente reducido, incluida las relaciones interpersonales.

Producto de la alteración conductual, en algunas ocasiones la internación involuntaria es necesaria para iniciar un tratamiento apropiado o evitar consecuencias personales o a terceros.

El tratamiento farmacológico es la base del tratamiento, existiendo varias opciones en monoterapia y combinación para ello. No existen intervenciones psicoterapéuticas estructuradas útiles en esta fase. Existiendo evidencia de eficacia con terapia electroconvulsiva en pacientes refractarios (17).



Es necesario enfatizar la búsqueda de la estabilidad en el largo plazo, lo que implica considerar en el manejo de las fases agudas la presencia simultánea de dos o tres tipos diferentes de intervenciones con diferentes propósitos, por ejemplo el rápido alivio de síntomas o el control de la agitación, junto con la estabilidad en el largo plazo. Si bien la combinación de agentes terapéuticos permite mayor flexibilidad en perseguir los objetivos de corto plazo, tiene algunos problemas como incrementar la tasa de efectos adversos (por ej. en fase aguda la sedación puede ser deseable si embargo no es aceptable posteriormente) y además puede complicar u obstaculizar la decisión sobre cuál de las intervenciones utilizadas en fase aguda puede ser más beneficiosa para su mantención en el largo plazo.



En la práctica clínica es de uso común la combinación de medicamentos y se debe considerar el uso de medicación parenteral en caso que el paciente no sea capaz de colaborar o mantener las indicaciones.

Si el cuadro clínico se acompaña de agitación psicomotora se requerirá de sedación rápida, a lo que pueden contribuir antipsicóticos y benzodiazepinas. Cuando el episodio de manía se presenta en una persona que no está en tratamiento con estabilizadores del ánimo, las opciones incluyen comenzar con antipsicóticos, litio o valproato. En todos los casos de exaltación anímica (manía, hipomanía y episodio mixto) se debe vigilar la evitación o retiro de la medicación antidepresiva.



## **Manejo de emergencia de la manía aguda y agitación**

La decisión de internación o mantener el cuidado ambulatorio debe ser basado en consideraciones de seguridad y del apoyo psicosocial que el paciente tenga disponible. Un paciente con síntomas maníacos leves, conciencia del cambio conductual y buen apoyo psicosocial podría ser efectivamente tratado en su propio hogar o en contexto ambulatorio. En otras condiciones, Alderfer et al. y Hughes et al. recomiendan el manejo en sistema de internación. En el caso que el paciente rehuse usar la medicación, o si el cuadro maníaco conlleva un riesgo para sí mismo o terceros, puede ser necesaria una internación no voluntaria (89,90).

La medicación por vía oral debe ser utilizada en primer lugar, dado que es tan efectivos como la vía intramuscular (91,92). En el contexto de emergencia, las benzodiazepinas, antipsicóticos atípicos y convencionales son los medicamentos más usados.



El tratamiento puede considerar el uso de medicamentos inyectables, cuando la terapia oral no puede ser administrada de manera confiable, tales como los antipsicóticos atípicos olanzapina (93), ziprasidona (94,95) y aripiprazol (96) o antipsicóticos convencionales, como el haloperidol y benzodiazepinas, como lorazepam (97).

Si bien la evidencia es contradictoria respecto a la superioridad de los antipsicóticos sobre benzodiacepinas (91,93), las benzodiazepinas no deberían ser utilizadas como monoterapia en pacientes con trastorno bipolar, sino que en combinación con antipsicóticos atípicos o convencionales para el control de la agitación aguda y para promover el sueño (15,17,48).

Pacientes pueden requerir estar en una habitación tranquila, aislados en algunos casos o con medios de restricción física, para asegurar la seguridad personal y del entorno.



## **Intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la manía aguda.**

Muchos medicamentos se han demostrado eficaces en el manejo de la manía aguda. Estos incluyen litio, valproato, carbamazepina, antipsicóticos atípicos como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina. Estos medicamentos tienen nivel de evidencia I respecto a la eficacia en el tratamiento de manía aguda (71,98,99). No hay evidencia que sugiera que hay alguna diferencia en eficacia entre estos agentes cuando se utilizan en monoterapia. Las decisiones de usar la medicación en monoterapia o combinación en el tratamiento de la manía debiese ser basadas en tres criterios: eficacia, inicio de acción y perfil de efectos secundarios. Vieta et al. señalan que la mayoría de los pacientes requiere terapia de combinación (100).



## Evidencia de eficacia de fármacos en el tratamiento de manía aguda

### *Litio*

Litio ha sido considerado útil en el tratamiento de la manía aguda por más de 50 años (59). En estudios clínicos, randomizados, doble ciego, litio fue superior en eficacia comparado contra placebo (77,101-106); además mostró eficacia comparable con divalproato en dos estudios (105,107) y ligeramente superior a valproato en un tercer estudio (108), excepto en pacientes con síntomas mixtos; no mostró diferencias relevantes en dos estudios con carbamazepina (109,110); un estudio que comparó litio con lamotrigina no ofrece datos relevantes sobre eficacia (111); litio mostró eficacia comparable en estudios clínicos con risperidona (112), olanzapina (113), quetiapina (106), aripiprazol (77) y antipsicóticos de primera generación (127-133). Dos metanálisis (Cipriani et al. y Yildiz et al.) corroboran la eficacia de litio en manía aguda (114,115).



Pacientes con y sin psicosis responden igualmente bien a litio en los estudios mencionados anteriormente; un reciente estudio abierto (32 pacientes con manía psicótica y 14 sin elementos psicóticos) concluye que la eficacia es comparable en ambos grupos y que la respuesta temprana de los síntomas psicóticos con litio predice respuesta y remisión posterior (116). En otros análisis de respuesta a litio, en pacientes con síntomas maníacos clásicos o predominio de euforia (117) e historia de pocos episodios (118) hubo mejor tasa de respuesta que en pacientes con predominio de síntomas mixtos, muchos episodios y ciclado rápido (119).



Litio, en dosis tituladas para alcanzar niveles plasmáticos dentro del rango terapeútico superior (0.8-1.2 mmol/L), pueden ser más eficaces para aminorar síntomas maníacos que concentraciones plasmáticas más bajas (120).

Las concentraciones plasmáticas en el rango terapéutico superior parecen ser mejor toleradas durante la manía aguda que cuando los síntomas maníacos han declinado. Más aun, las dosis requeridas de litio para el tratamiento de mantenimiento pueden ser más bajas que las utilizadas en fase aguda. Efectos adversos comúnmente reportados con litio en estudios clínicos de fase aguda incluyen temblor, náuseas, polidipsia, poliuria,



aumento de peso y enlentecimiento cognitivo. Niveles de creatinina plasmáticos y pruebas de función tiroidea son requeridos al inicio del tratamiento y en el seguimiento de la terapia de mantenimiento (Ver Anexo 1 Efectos adversos y monitoreo de la seguridad en el tratamiento farmacológico).



## *Ácido valproico*

La eficacia de ácido valproico sobre placebo ha sido demostrada en diversos estudios clínicos (54,105,121), y en niveles comparables en reducción de síntomas maníacos y tasas de respuesta a tratamiento, cuando se ha comparado respectivamente con haloperidol (122) y olanzapina (123). En un segundo estudio comparativo, pacientes tratados con olanzapina presentaron una mayor reducción de síntomas maníacos y una mayor proporción de pacientes alcanzó la remisión, comparado con los pacientes tratados con valproato (124). En un estudio con tratamiento conjunto de ácido valproico con antipsicóticos de primera generación, en pacientes con episodio maníaco (125), muestran una tasa de respuesta significativamente una mejor y requerían dosis más bajas de antipsicóticos, comparadas con pacientes que recibían sólo antipsicóticos o placebo.



La presencia de síntomas psicóticos (122), síntomas depresivos (117) y una historia de episodios frecuentes de alteraciones del ánimo (126) no parece impactar negativamente la respuesta a ácido valproico. Esto sugiere que predictores de respuesta a ácido valproico en manía aguda y episodios mixtos pueden ser más amplios que aquellos asociados a litio (117).

En contraste a litio, una ventaja en la administración de ácido valproico es la estrategia de iniciar tratamiento con dosis de carga que permitan alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas dentro de 24 horas. Cinco estudios examinan la eficacia y tolerabilidad de dosis de carga oral (25 a 30 mg/kg/día) de divalproato y divalproato de formulación extendida (54,122,123,127,128). Esta estrategia fue en general bien tolerada con alguna evidencia de respuesta más rápida que la titulación gradual partiendo con 750 mg/d. De modo similar a lo que ocurre con litio, la respuesta antimaniaca con ácido valproico parece incrementar con la titulación en la parte superior del rango terapéutico (123,129).



estudios clínicos en pacientes con manía aguda bipolar. Esta formulación parece ser mejor tolerada que ácido valproico (128). Efectos adversos comúnmente reportados en estudios clínicos de manía aguda bipolar, incluyen náuseas, vómitos, temblor, aumento de peso, somnolencia, enlentecimiento cognitivo. Eventos adversos, de escasa presentación, asociados con ácido valproico incluyen: pancreatitis, trombocitopenia, elevación significativa de transaminasas hepáticas, falla hepática y encefalopatía por hiperamonemia. El monitoreo terapéutico para pacientes que reciben ácido valproico incluye concentraciones plasmáticas, transaminasas hepáticas y recuento de plaquetas (Ver Anexo 1: Efectos adversos y monitoreo de la seguridad en el tratamiento farmacológico).



## *Carbamazepina*

La formulación extendida de carbamazepina es la mejor estudiada en investigaciones clínicas de manía aguda y episodios mixtos (130,131). En los estudios de Weisler et al. controlados con placebo, carbamazepina fue superior a placebo, hallazgos que replicaron los resultados de un estudio previo placebo controlado *crossover*(132). En otros estudios clínicos en pacientes con manía aguda bipolar, carbamazepina fue comparable en eficacia a litio (109,110) y clorpromazina (133). En un pequeño estudio piloto comparativo, pacientes que recibieron ácido valproico tuvieron mejor respuesta que aquellos que recibieron carbamazepina (134). Estos hallazgos debiesen ser corroborados en estudios que cuenten con mejor diseño para inferir conclusiones adecuadas.



Oxcarbazepina, una alternativa al uso de carbamazepina, que a diferencia de esta, no induce su propio metabolismo y tiene tasas más bajas de efectos adversos y es en general mejor tolerada, no tiene datos suficiente para demostrar eficacia en manía aguda. Un reciente estudio realizado en adolescentes, durante siete semanas, demostró que la oxcarbazepina no es superior a placebo en reducción de síntomas de manía (135).

Respecto a los predictores de respuesta a carbamazepina algunos hallazgos señalan que puede ser menos eficaz en pacientes que no responden o responden inadecuadamente a litio, aunque puede ser más eficaz que el litio en presentaciones atípicas de manía. La severidad del episodio maníaco y la presencia de psicosis no son predictores de respuesta a la carbamazepina (14,47).



Las dosis iniciales de carbamazepina en los casos de manía, han sido de 400-800 mg/día, con titulación gradual de 200 mg/día, cada 2-4 días, de acuerdo a tolerancia o respuesta clínica. No existe una clara relación entre la concentración plasmática y respuesta en el tratamiento de manía aguda. Las concentraciones entre 4 y 12  $\mu$ g/ml son usualmente asociados con respuesta en manía y epilepsia; los efectos adversos neurológicos frecuentemente son más pronunciados con concentraciones mayores a 12  $\mu$ g/ml. Estrategias de carga no parecen ser viables debido a los potenciales efectos adversos y efectos colaterales neurológicos que limitan el tratamiento.



Efectos adversos pueden limitar el tratamiento con carbamazepina más que la mayoría de los agentes antimaniácos. Dentro de los efectos adversos más comúnmente reportados en manía aguda se encuentran: sedación, ataxia, diplopia, nistagmus, leucopenia transitoria y rash. Efectos adversos inusuales incluyen síndrome de Stevens Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica y hepatitis. Debido a que la carbamazepina puede afectar la conducción cardíaca, debe ser usada con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco y otros problemas de conducción cardíaca. Carbamazepina está asociada con hiponatremia, lo que puede ser particularmente problemático en adultos mayores. Dentro del chequeo de rutina para pacientes que reciben carbamazepina se debe incluir: electrocardiograma, hemograma, transaminasas hepáticas. Realizar educación al paciente sobre signos y síntomas de Stevens Johnson y discrasias sanguíneas puede ser más importantes que el monitoreo sanguíneo (Ver Anexo 1: Efectos adversos y monitoreo de la seguridad en el tratamiento farmacológico).



### *Antipsicóticos de primera generación (típicos)*

Clorpromazina (136) y haloperidol (137) son los únicos dos antipsicóticos de primera generación que presentan estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda bipolar. Además, éstos y otros agentes de primera generación muestran un efecto antimaniaco similar cuando se compara con litio (138-144), ácido valproico (122), carbamazepina (133,134) y antipsicóticos de segunda generación (137,145-147).

Los antipsicóticos de primera generación tienen ventajas en la rapidez de acción y eficacia en tratar síntomas maníacos. Sin embargo, tienen la desventaja de los efectos adversos extrapiramidales, elevación de prolactina y el riesgo de empeorar los síntomas depresivos (78,148).

Como se mencionaba anteriormente, los agentes antipsicóticos de primera generación



como grupo, tienen un perfil de efectos adversos común, mediado principalmente por la afinidad al receptor post sináptico del receptor de dopamina D2. Estos incluyen, comúnmente, efectos adversos extrapiramidales, acatisia, elevación prolactina y enlentecimiento cognitivo. Estos agentes además son asociados con inusuales y graves efectos adversos, tales como disquinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno (Ver Anexo 1: Efectos adversos y monitoreo de la seguridad en el tratamiento farmacológico de esta guía).



*Antipsicóticos de segunda generación o atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina)*

Con la excepción de clozapina, todos los antipsicóticos atípicos han demostrado superioridad sobre placebo en monoterapia para la manía aguda bipolar, en al menos dos estudios clínicos controlados contra placebo, incluyendo olanzapina (149,150), risperidona (151,152), quetiapina (106,137), ziprasidona (153,154), aripiprazol (77,155,156) y asenapina (157,158). También se compararon estos últimos con haloperidol (137,147), litio (77,106,112,113,159), divalproato (123,160) y uno con otro (161), los agentes de segunda generación presentaron eficacia antimaniáca similar. La única excepción fue un estudio en el cual pacientes tratados con olanzapina mostraron una mejoría significativamente mayor en síntomas maníacos comparado con pacientes tratados con divalproato (124). Diferencias en los diseños de estudios, poder estadístico y dosis inicial de olanzapina y divalproato probablemente expliquen los diferentes resultados entre los dos estudios de comparación (123,124).



Diversos estudios han examinado la eficacia de antipsicóticos de segunda generación comparado con placebo, en combinación con litio, divalproato (162-166,160) o carbamazepina (167). En la mayoría de estos estudios, la adición de un antipsicótico de segunda generación fue superior a placebo en la reducción de síntomas maníacos y el tiempo de mejoría inicial (162-166,168). En un estudio de ziprasidona versus placebo, ambos en combinación con litio, el grupo de ziprasidona tuvo una mejoría inicial más rápida y eficaz, pero esta diferencia no fue sostenida a las dos semanas de tratamiento, posiblemente debido a que pacientes en tratamiento con litio finalmente alcanzaron efecto terapéutico en ese momento. En uno (167) de dos estudios sobre risperidona conjuntamente con litio (163-168), el grupo de risperidona no fue superior a placebo,



pero esto puede haberse debido a la inclusión de pacientes que reciben carbamazepina con subsecuente inducción de metabolismo hepático para risperidona, llegando a niveles sub terapéuticos.

Clozapina no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados con placebo para manía aguda; sin embargo, existen reportes de su eficacia en grandes series de casos de pacientes con trastorno bipolar refractarios a tratamiento que apoyan su uso cuando otros agentes son inadecuados o inefectivos (169,170).



En la mayoría de los estudios revisados anteriormente, la respuesta a antipsicóticos de segunda generación son similares en pacientes con o sin psicosis y en episodios maníacos y mixtos. La excepción a esta generalización se encontró en estudios con quetiapina, que excluyen pacientes con episodios mixtos, por lo que no existen datos de estudio controlados con placebo respecto a la eficacia en episodios mixtos. Como se mencionó, se desaconseja la combinación de risperidona y también olanzapina con carbamazepina, ya que disminuye su eficacia, lo que es atribuible posiblemente a interacción farmacocinética.



Para olanzapina, en dos estudios controlados con placebo, la tasa de mejoría fue más rápida con dosis iniciales de 15 mg/día, comparado con 10 mg/día. Un estudio que específicamente comparó dosis de escala rápida (20-40 mg/día) versus titulación gradual (iniciando en 10 mg/día) encontró reducciones significativas en agitación dentro del primer día de uso, con la estrategia de ascenso rápido comparado con la titulación usual. Para risperidona, dosis  $\leq$ 4 mg/día parecen ser rápidamente eficaces (dentro de 3 días) con un bajo riesgo de efectos adversos extrapiramidales comparado con dosis altas. En los estudios de monoterapia con quetiapina, la dosis promedio asociada con eficacia antimaniáca fue 600mg/día. Ziprasidona parece tener una eficacia antimaniáca dentro del rango de dosis evaluado en los estudios de monoterapia de 80-160 mg/d. Aripiprazol fue usado en dosis de 15-30 mg/d en estudios de monoterapia.



Los antipsicóticos de segunda generación difieren en su perfil de efectos adversos comunes reportados en estudios clínicos de monoterapia, lo que no es inesperado, dado sus diferentes perfiles farmacológicos. En los estudios de manía aguda de corto plazo, los efectos adversos más comunes asociados a olanzapina son: somnolencia, constipación, boca seca, aumento de apetito y aumento de peso. Para risperidona, efectos adversos comunes son: aumento de prolactina, acatisia, somnolencia, dispepsia y



náusea. Para quetiapina, se encuentran: cefalea, boca seca, constipación, aumento de peso, somnolencia y mareo. Efectos comunes con ziprasidona fueron cefalea, somnolencia, efectos adversos extrapiramidales, acatisia y mareo. Finalmente para aripiprazol efectos comunes incluyen cefalea, náusea, vómitos, constipación, insomnio y acatisia. Aunque el riesgo de disquinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno parece ser menos sustanciales que con los antipsicóticos de primera generación, estos no están completamente desprovisto de estos riesgos (Ver Anexo 1: Efectos adversos y monitoreo de la seguridad en el tratamiento farmacológico).



Tabla 10

*Líneas de tratamiento farmacológico para manía aguda*

**Primera línea:**

- **Monoterapia:** litio, valproato, vaproato ER, olanzapina, risperidona, quetiapina, quetiapina XR, aripiprazol, ziprasidona, asenapina.
- **Tratamiento combinado con litio o valproato + AA (risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol, asenapina)**

**Segunda línea:**

- **Monoterapia:** Carbamazepina, carbamazepina ER, TEC
- **Tratamiento combinado:** litio + valproato

**Tercera línea:**

- **Terapia adjunta con haloperidol<sup>a</sup>, clorpromazina**
- **Terapia adjunta con clozapina**

<sup>a</sup>*Eficaz en agitación, puede ser usado como agente de segunda línea dada su eficacia y rapidez de acción, pero solo por tiempo corto por perfil de efectos adversos y mayor riesgo de depresión.*



## **Consideraciones prácticas en el manejo de la manía aguda:**

En caso que el paciente no esté en tratamiento farmacológico, se recomienda comenzar con alguna de las opciones de primera línea como: litio, valproato o algún antipsicótico atípico. La decisión sobre cuál de esas opciones usar debe basarse en la historia de respuesta previa a la medicación, historia familiar de respuesta a medicamentos, cualquier hecho clínico que pueda predecir respuesta a un medicamento u otro (por ej. presencia de psicosis, elementos mixtos, etc.) y la preferencia del paciente(13,17).

Si bien se puede esperar respuesta a la medicación en 4 días, se recomienda un plazo de



dos semanas en dosis adecuadas para evaluar respuesta con un tratamiento de primera línea: si la mejoría es inferior al 20% se debe considerar agregar (combinar en caso de monoterapia) o cambiar a otra alternativa de tratamiento, dentro de las alternativas de primera línea. Por ejemplo, si el paciente está con litio o valproato y al final de la segunda semana el paciente no presenta una mejoría superior al 20%, se puede considerar ya sea agregar o cambiar a un antipsicótico atípico. De la misma manera, si el paciente está usando un antipsicótico atípico y no muestra una respuesta suficiente después de dos semanas, se podría aumentar con litio o valproato, cambiar a litio o valproato, o cambiar a otros antipsicótico atípico(17).



En pacientes con tratamiento combinado que presentan una respuesta insuficiente, se debe considerar cambiar el estabilizador o el antipsicótico por otros agentes de la clase. Si se han intentado varias primeras líneas de tratamiento sin éxito, ya sea en monoterapia o combinación, considere usar tratamientos de segunda línea como carbamazepina, combinación de litio + divalproato o terapia electroconvulsiva. Si no hay respuesta considere usar antipsicóticos típicos (haloperidol o clorpromazina), combinar litio con carbamazepina, o clozapina(99).



## Manía con síntomas psicóticos

Una proporción importante de pacientes con trastorno bipolar tiene síntomas psicóticos; sin embargo no hay evidencia que sugiera que los síntomas psicóticos predigan peor evolución en pacientes con trastorno bipolar tipo I. Estudios sugieren que las tasas de respuesta son similares en pacientes con o sin síntomas psicóticos con varios agentes antipsicóticos, como olanzapina, risperidona y quetiapina.



## Episodios mixtos

Hay evidencia que sugiere que pacientes con episodios mixtos responden peor a litio que aquellos pacientes con manía clásica. En contraste, valproato parece ser igualmente efectivo en pacientes con manía clásica que en pacientes con episodios mixtos. Antipsicóticos atípicos como olanzapina y otros estabilizadores como carbamazepina serían igualmente efectivos en episodios mixtos. Si bien se recomienda para pacientes con episodios mixtos el uso de valproato, olanzapina, o carbamazepina por sobre litio, se debe tener presente que estas observaciones provienen de estudios con limitaciones por el tipo de diseño o la constitución de la muestra de pacientes (por ejemplo sobre



representación de pacientes resistentes a litio) por lo que esta recomendación no implica una contraindicación al uso de litio en este grupo de pacientes, que sigue siendo una alternativa a considerar (14,17).



## Tratamiento del episodio depresivo

A pesar que el trastorno bipolar ha sido caracterizado desde los episodios de manía (presencia de manía en trastorno bipolar I, hipomanía en trastorno bipolar II y ausencia de estas formas bien definidas en las categorías no especificadas), la evidencia epidemiológica señala que el trastorno bipolar es una enfermedad crónica, con un predominio de síntomas depresivos, tanto sindromales como subsíndromales, siendo la proporción síntomas depresivos/maníacos de 3/1 en trastorno bipolar I y de 39/1 en trastorno bipolar II (6,7). Este predominio de los síntomas depresivos trae como consecuencias: un mayor diagnóstico de depresión "unipolar" en pacientes con trastorno bipolar, retraso en el diagnóstico y uso excesivo de antidepressivos (171,172).



Respecto a este punto, se ha considerado que un riesgo importante en el uso de antidepresivos en el manejo de las fases depresivas del trastorno bipolar es el *viraje*, es decir el paso de una fase depresiva a una fase de manía o hipomanía, aumentando la morbilidad, consecuencias e inestabilidad del trastorno. Si bien estudios observacionales muestran tasas de viraje en el largo plazo de 10-30%, en estudios clínicos randomizados de antidepresivos en trastorno bipolar, se aprecia que este riesgo es bajo en comparación con otras intervenciones o placebo (173,174). Sin embargo, el riesgo en el uso no está dado solamente por la posibilidad de viraje, sino también por el retraso en el diagnóstico apropiado (considerablemente mayor en trastorno bipolar II y NOS), el enmascaramiento de la verdadera naturaleza del trastorno que padece el paciente (por ejemplo cuando el episodio cede, pero a costa de aumento en la ciclicidad del trastorno) o complicando las formas clínicas, al influir en la aparición de síntomas de exaltación anímica, lo que contribuye a la cronicidad, inestabilidad y dificultad en el diagnóstico al "enmascarar" el verdadero cuadro clínico, ya que puede ser interpretado erróneamente como inestabilidad afectivas propia de un trastorno de personalidad, cuadros ansiosos comórbidos o efectos secundarios a la medicación.



A diferencia del tratamiento de la manía aguda, donde existen múltiples opciones de tratamiento basadas en la mejor evidencia disponible (estudios clínicos controlados,

comparados contra placebo), muy pocas intervenciones cuentan con ese grado de evidencia en depresión bipolar, a pesar de la relevancia de este cuadro para el curso de la enfermedad, convirtiendo al episodio depresivo en uno de los ámbitos de mayor controversia en este campo, ya que las guías existentes se basan en recomendaciones de buenas prácticas o de expertos.



## Revisión de la evidencia de fármacos útiles en depresión bipolar

### *Litio*

En una revisión de estudios de corto plazo, doble ciego, controlados con placebo, *cross-over*, que comparan eficacia de litio contra placebo, siete de ocho estudios encuentran que litio fue significativamente más efectivo que placebo (175). Más aún, aproximadamente la mitad de los pacientes experimentan recaídas depresivas cuando el litio fue sustituido por placebo (175). Más recientemente en un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo de quetiapina y litio como monoterapia en depresión bipolar, no encuentran diferencias significativas estadísticamente entre litio y placebo (176). Los niveles plasmáticos promedio de litio en este estudio fueron de 0,61 mEq/L, desconociéndose si las tasas de respuestas pudieron haber sido mayores con niveles superiores de litio. La duración del tratamiento fue de ocho semanas, lo que también deja abierta la posibilidad que un efecto más tardío de litio, lo cual no haya permitido detectar diferencias respecto a su efecto.



Por otro lado, existe evidencia acerca del efecto específico de litio para prevención de suicidio, fundamentados en tasas de suicidio significativamente menores en pacientes tratados con litio(177) (Tondo et al.). El metanálisis de Cipriani, demostró que pacientes con tratamiento de litio tienen menos intentos de suicidio y suicidios consumados en comparación con aquellos pacientes con otros fármacos como tratamiento (que incluyó 32 ensayos clínicos aleatorizados). De mismo modo, el metanálisis de Baldessarini demostró que el riesgo de suicidio es consistentemente más bajo (aproximadamente 80%) durante tratamiento con litio (1). Recientemente, un estudio randomizado, que evaluó conductas suicidas como resultado primario, no encuentra diferencias significativas al comparar litio con valproato(58).



### *Lamotrigina (Monoterapia)*

Lamotrigina en monoterapia fue examinada inicialmente en depresión bipolar en un estudio doble-ciego, controlado con placebo en pacientes con trastorno bipolar I, demostrando eficacia sobre placebo(53). Más recientemente este estudio fue incluido en dos revisiones de cinco estudios doble ciego, controlados con placebo, que evaluaban la eficacia de lamotrigina en el tratamiento agudo de depresión bipolar (178,179). Lamotrigina en monoterapia no demuestra eficacia en el tratamiento agudo de depresión bipolar en 4 de los cinco estudios, en términos de cambios en las medidas de eficacia primaria al *endpoint* (cambio en la escala de Hamilton de Depresión (HAM-D) o en la Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS). Un metanálisis de los cinco



en la Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS). Un metanálisis de los cinco estudios, mostraron que los pacientes tratados con lamotrigina presentaron una tasa de respuesta significativamente mayor (>50% de reducción en el puntaje de HAM-D o MADRS) que aquellos tratados con placebo (179). Las tasas de remisión fueron significativas en el MADRS pero no en HAM-D. Tomados en conjunto, estos antecedentes muestran que lamotrigina tiene eficacia antidepresiva modesta y, los estudios individuales, posiblemente tuvieron bajo poder para detectar los beneficios de lamotrigina; la guía CANMAT/ISBD continúa recomendando lamotrigina como opción de primera línea (71).



### *Lamotrigina en uso conjunto con estabilizadores del ánimo*

El estudio STEP-BD (88), diseñado para evaluar la tasa de recuperación (definido como no más de dos síntomas del DSM IV para episodio anímico y sin síntomas significativos por plazo de 8 semanas) utilizó lamotrigina, inositol o risperidona en modo abierto, adjuntos a estabilizadores del ánimo por más de 16 semanas, en pacientes con depresión bipolar I o II, resistentes a tratamiento (n=66). Las tasas de recuperación fueron para lamotrigina 23,8% (IC 95% [5,8-41,8]), inositol 17,4% (IC 95% [2,4-32,4]) y risperidona 4,6% (IC 95% [0-14,6]) pero no se reportó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos atribuibles a la falta de poder del estudio.

Más recientemente, otro estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas, sugiere que lamotrigina, en combinación con litio, es superior a litio en monoterapia, y sus efectos se mantuvieron durante 68 semanas de seguimiento (180,181).



## *Ácido valproico*

Existe relativamente poca evidencia para el uso de ácido valproico en depresión bipolar.

Un pequeño estudio controlado con placebo, randomizado, doble ciego evaluó la eficacia de divalproato (hasta 2500 mg/d) en 25 pacientes ambulatorios con depresión bipolar, encontrando que el tratamiento activo era mejor que placebo en mejorar síntomas depresivos(182). Otra evidencia es proporcionada por un pequeño estudio randomizado en que pacientes con depresión bipolar I (n=9) que reciben divalproato o placebo por seis semanas (183); divalproato presenta una reducción superior en el MADRS respecto a placebo.



## *Carbamazepina*

Un estudio de 12 semanas, diseñado para establecer beneficio de una hierba medicinal en China (184), comparó carbamazepina (n=49) y placebo (n=25) en el tratamiento de depresión bipolar. Carbamazepina fue significativamente más efectiva en reducir la severidad de la depresión y en la respuesta global (evaluados por HAM-D y escala de Mejoría Clínica Global CGI).



## *Quetiapina*

Cinco importantes estudios avalan eficacia de monoterapia con quetiapina en depresión de pacientes con trastorno bipolar I y II. Dos estudios, con casi idéntico diseño (185,186) comparan quetiapina en dosis de 300 y 600 mg con placebo. Quetiapina fue significativamente superior a placebo en ambos estudios en respuesta (reducción MADRS  $\geq 50\%$ , NNT=5) y remisión de síntomas (MADRS  $\leq 12$ , NNT=5) (187). No hubo diferencias en las tasas de viraje entre ambos grupos. Un análisis del conjunto de datos de ambos estudios mostró que la eficacia antidepresiva fue mayor para pacientes con trastorno bipolar I, independiente de la dosis usada (188). Las tasas de discontinuación para placebo, quetiapina 300 mg y quetiapina 600 fueron 41%, 33% y 46% respectivamente y BOLDER II de 35%, 41% y 47% correspondientemente.



Dos estudios, EMBOLDEN I y II, compararon la eficacia de quetiapina en dosis de 300 y 600 mg en comparación a litio y placebo en EMBOLDEN I (176) y a paroxetina o placebo en el EMBOLDEN II (189). En el EMBOLDEN I hubo mejoría significativa de puntaje en la MADRS en pacientes con trastorno bipolar I. El grupo de quetiapina 600 mg/d mostró significativa mejor resolución de síntomas depresivos comparado a litio (aunque como se mencionó anteriormente esta comparación debe realizarse con precaución, dado los bajos niveles plasmáticos promedio de litio). El NNT fue 8 y 7 para 300 y 600 mg/d



respectivamente. Las tasas de abandono fueron altas en ambos grupos de quetiapina, pero no hubo diferencias en las tasas de viraje. En el EMBOLDEN II, tanto 300 como 600 mg/d de quetiapina fueron superiores a placebo y paroxetina para pacientes con trastorno bipolar I y II, con NNT comparables al estudio previo. Los efectos adversos más frecuentemente mencionados fueron sedación, boca seca y mareo. Quetiapina causó efecto colateral de aumento de peso en un número importante de casos.

Quetiapina XR (de liberación extendida) en dosis de 300 mg/d (190) probó ser superior a placebo en un estudio de ocho semanas, en pacientes con trastorno bipolar I y II (NNT 4 y 7 para respuesta y remisión).



No hay estudios que evalúen la eficacia de la quetiapina usada en conjunto con estabilizadores del ánimo en fase aguda, sin embargo existen estudios que avalan la combinación con litio o divalproato en continuación de más de 12 semanas, ya revisado en estudios de mantenimiento.



## *Aripiprazol*

En dos estudios de idéntico diseño que evaluaron la eficacia de aripiprazol (n=274) comparada a placebo (n=275) en pacientes con depresión bipolar (191), no mostraron diferencias significativas en el MADRS en comparación a placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron acatisia, insomnio, náuseas, inquietud, cansancio y boca seca, posiblemente contribuyendo a la pérdida de pacientes y pérdida de poder estadístico de la muestra. Cabe señalar que aripiprazol ha demostrado eficacia como tratamiento adjunto a antidepresivos en depresión unipolar (192,193).



### *Olanzapina y combinación olanzapina/fluoxetina*

La eficacia de la combinación Olanzapina/fluoxetina (OFC) en depresión bipolar ha sido evaluada en dos estudios: el primero compara OFC con olanzapina monoterapia y placebo (194). OFC fue superior a olanzapina monoterapia y placebo en reducción de puntaje MADRS después de 8 semanas. En este mismo estudio, olanzapina también mostró superioridad a placebo en la escala MADRS y mayor tasa de respuesta (NNT 12 y 13 para respuesta y remisión respectivamente). Estos resultados deben ser evaluados con precaución dadas las altas tasas de atrición (53 % olanzapina y 62% placebo).

La combinación OFC fue evaluada en comparación con lamotrigina en un estudio de siete semanas, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, en pacientes con depresión



bipolar I, siendo OFC superior en evaluaciones con CGI-S (severidad) y MADRS a la semana 7. Las tasas de remisión y respuesta fueron superiores numéricamente pero no estadísticamente significativas. El grupo de pacientes tratados con lamotrigina presentó más conductas suicidas o de autoagresión, y el grupo tratado con OFC presentó más somnolencia, aumento de apetito, boca seca, sedación, aumento de peso y temblor. Aumentos en el peso, colesterol total y triglicéridos fueron superiores en pacientes tratados con OFC que con lamotrigina. La tasa de viraje a manía fue similar en ambos grupos y no difieren de placebo.



## **Consideraciones para el manejo del episodio depresivo agudo:**

Se debe evaluar riesgo suicida en todos los pacientes con depresión y considerar la internación en casos de alto riesgo o ante la falta de soporte social/familiar apropiado para la vigilancia en el manejo ambulatorio.



Es recomendable que los pacientes con depresión bipolar aguda reciban intervenciones psicosociales, como psicoeducación y otras intervención estructuradas (psicoeducación grupal o intervenciones individuales como TCC o terapia enfocada en familia, ver en apartado de [Intervenciones Psicosociales en esta guía](#)) junto con la farmacoterapia(99).

Un intento apropiado de tratamiento debe durar al menos 6-8 semanas y si el paciente no muestra respuesta, se debe intentar cambiar o combinar(99).

En caso de falla en la respuesta a un intento adecuado de un agente de primera línea, el próximo paso incluye cambiar a una medicación diferente, combinar dos agentes o aumentar el agente de primera línea.



La decisión entre cambiar o combinar depende de si el paciente presenta alguna respuesta o no al tratamiento en cuestión. En el caso de no presentar ninguna mejoría se recomienda cambiar; en caso de presentar cambios pero no suficientes, se recomienda aumentar.

Si el paciente muestra respuesta solo parcial con agentes de primera línea, el próximo paso es la combinación de dos agentes, incluyendo la incorporación de valproato.

Si la combinación con tratamientos de primera línea no dan resultado, el próximo paso es potenciar con agentes como modafinilo o pramipexol.

En pacientes con síntomas psicóticos graves o ideación suicida intensa se debe evaluar TEC.



En el caso de litio, se recomienda alcanzar niveles plasmáticos de 0.8-1.0 mmol/l. En el caso lamotrigina, se debe respetar la velocidad de titulación para evitar el riesgo de rash alérgico iniciando con 12.5 o 25 mg e incrementando cada 2 semanas en dosis de 25 mg. Se debe informar claramente al paciente el riesgo de rash para detectar su inicio tempranamente.



Tabla 13. Medicamentos y rango de dosis de referencia de acuerdo a fase de tratamiento en trastorno bipolar.

Medicamento	Manía aguda	Depresión	Mantenimiento
<i>Litio y anticonvulsivantes</i>			
<b>Litio</b>	NP 0.8-1.2 mEq/l	NP 0.6-1.0 mEq/l	NP 0.6-1.0 mEq/l
<b>Lamotrigina</b>	-	100-200 mg/d	100-200 mg/d
<b>Valproato</b>	1200-3000 mg/día (NP 75-100 µg/ml) dosis carga 20-30 mg/kg peso	750-2000 mg/día (NP 75-100 µg/ml)	750-2000 mg/día (NP 75-100 µg/ml)
<b>Carbamazepina</b>	600-1200 (NP 4- µg/ml)	600-1200 (NP 4-12 µg/ml)	600-1200 (NP 4-12 µg/ml)
<b>Oxcarbazepina</b>	600-2400 mg/d	-	600-2400 mg/d



Medicamento	Manía aguda	Depresión	Mantenimiento
<i>Antipsicóticos</i>			
Quetiapina	400-800 mg/d	300-600 mg/d	300-600 mg/d
Olanzapina	10-20 mg/d	10-20 mg/d	10-20 mg/d
Aripiprazol	15-30 mg/d	-	5-30 mg/d
Ziprasidona	80-160 mg/d	-	80-160 mg/d
Clozapina	100-300 mg/d	-	100-300 mg/d
Risperidona	2-6 mg/d	-	2-6 mg/d
Asenapina	10-20 mg /d	-	-
Haloperidol	5-20 mg/d	-	-



Medicamento	Manía aguda	Depresión	Mantenimiento
<i>Antidepresivos o con acción antidepresiva</i>			
Citalopram	-	20-40 mg/d	-
Escitalopram	-	10-20 mg/d	-
Fluoxetina	-	20 - 40 mg/d	-
Paroxetina	-	20-50 mg/d	-
Sertralina	-	50-100 mg/d	-
Modafinilo	-	100-200 mg/d	-
Pramipexol	-	0.5-2 mg/d	-



## Intervenciones psicosociales en el trastorno bipolar

El tratamiento farmacológico del trastorno bipolar, por sí solo, no asegura la ausencia de recaídas, de sintomatología subsindrómicas y de limitaciones en el funcionamiento (210). La combinación de la terapia farmacológica con las intervenciones psicosociales muestra mayor eficacia, tanto a corto como a largo plazo, facilitando la aceptación de la enfermedad, la adherencia a los tratamientos con fármacos, la detección temprana de síntomas prodrómicos, los cambios conductuales, además de mejorar el funcionamiento o adaptación del paciente (2).



Las principales intervenciones psicosociales utilizadas en trastorno bipolar son(1,2):

- Psicoeducación
- Terapia cognitivo-conductual
- Intervenciones familiares enmarcadas en un enfoque psicoeducativo
- Terapia interpersonal y de ritmos sociales.



Vieta et al., encontraron evidencia del beneficio de intervenciones psicosociales en conjunto con el tratamiento farmacológico en trastorno bipolar. Revisiones recientes de trabajos controlados de intervenciones psicosociales en personas adultas con trastorno bipolar han mostrado que la terapia cognitivo-conductual, la psicoeducación de grupo y posiblemente la terapia familiar, pueden ser beneficiosas como tratamiento complementario al farmacológico (211).



En el estudio *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)*, 293 pacientes con depresión bipolar tipo I o II fueron randomizados a recibir *psicoterapia intensiva* (n=163) o *cuidado colaborativo* (n=130), es decir intervenciones psicoeducativas breves, adjunto a farmacoterapia (212). La intervenciones psicoterapéuticas incluyeron terapia enfocada en la familia (FFT), psicoterapia interpersonal y de ritmos sociales (IPSRT) y terapia cognitivo conductual (TCC), con frecuencia semanal y bisemanal, hasta 30 sesiones por 9 meses, mientras que el cuidado colaborativo consistió en 3 sesiones dentro de seis semanas. Las tasas de discontinuación fueron similares con ambos tipos de tratamiento. Los pacientes que recibieron psicoterapia intensiva tuvieron tasas significativamente mayores de



recuperación al año (64,4% versus 51,5%) y tiempos más cortos de recuperación que el grupo de cuidado colaborativo. No hubo diferencias significativas entre los tres tipos de psicoterapia intensiva. En un reporte posterior, con 152 paciente de este mismo estudio, la psicoterapia intensiva se asoció con mejores resultados en funcionamiento general, funcionamiento relacional y satisfacción, pero no en funcionamiento laboral/rol o recreacional a los nueve meses, comparados los cuidados colaborativos(213)



## *Psicoeducación*

La psicoeducación intenta proporcionar un marco teórico y práctico en el cual los pacientes puedan comprender y afrontar mejor su enfermedad y sus consecuencias (1)

Los objetivos propuestos por Reinares et al. (2008) para la psicoeducación (214) pueden ser divididos en:

- Objetivos de primer nivel: conciencia de enfermedad, identificación precoz de nuevos episodios, cumplimiento terapéutico.
- Objetivos de segundo nivel: manejo del estrés, evitar el abuso de sustancias; inducir regularidad de horarios, prevenir la conducta suicida.
- Objetivos de tercer nivel: abordaje de las consecuencias psicosociales de los distintos episodios, mejorar el funcionamiento interpersonal interepisódico, combatir los síntomas residuales y subsindrómicos, mejorar el bienestar y la calidad de vida.



En una revisión sistemática de Batista et al. se analizaron 13 ensayos clínicos randomizados estudiando la eficacia de la psicoeducación a través del curso clínico de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y el funcionamiento psicosocial en pacientes con trastorno bipolar, reportando los siguientes resultados:

- a) Con respecto al curso clínico de la enfermedad, se encontró evidencia razonable de que la psicoeducación es efectiva, debido a que disminuye las tasas de recaídas, aumenta el tiempo de recurrencia, disminuye el número de días de hospitalización y los episodios de hipomanías y manías (215).
- b) La adherencia al tratamiento no reportó diferencias con el grupo control en 5 de los estudios. Sin embargo, D'Souza et al. evidenciaron que luego de 12 sesiones de psicoeducación, si existía un aumento en la adherencia (215).



- c) En el **funcionamiento psicosocial**, Perry et al. evidenciaron un mejoramiento en el **funcionamiento social** y en el **aspecto laboral** durante 18 meses, en un grupo que recibió **psicoeducación** y, en familiares o cuidadores, el efecto de la **psicoeducación** se evidencia en la **mejora** en la **calidad de vida** de pacientes y cuidadores, el **conocimiento de la enfermedad** por parte de los cuidadores y la **reducción de su angustia o preocupación**.



## *Terapia cognitiva-conductual (TCC)*

Se basa en la existencia de la interacción entre pensamiento, emoción y conducta, tomando en consideración que la forma de pensar condiciona como las personas sienten y actúan (1).

Se trata de intervenciones estructuradas y limitadas en el tiempo e incluyen técnicas de reestructuración cognitiva, modificación de estilos para afrontar y resolver problemas (1).

En una revisión de resumen de la evidencia de Miklowitz que analizó estudios de 5 autores con estudios referidos en TCC (Cochran 1984; Lam et al. 2003, 2005; Ball et al. 2006; Scott et al. 2006; Zaretsky et al. 2007, 2008) evaluó recaídas o recurrencias, cambio en la severidad de los síntomas y efectos de la TCC en depresión versus manía.



Lam et al. en sus estudios que incluían a pacientes con trastorno bipolar I y II, en los cuales existió un grupo control (farmacoterapia) versus grupo con 12 a 18 sesiones de TCC más farmacoterapia, evidenciaron que los resultados a 1 año favorecían al grupo con TCC, presentando 44% de recaídas versus 75% de recaídas en grupo control. Además, el grupo con TCC presentó menor número y días de hospitalización, mejor funcionamiento social y mejor adherencia a los cuidados rutinarios. En cuanto a las tasas de recaídas fueron significativas para depresión, presentando menores puntajes en la severidad y menor número de días en episodios depresivos, efecto que se evidenció a los 12 meses y más, pero no a los 30 meses (216).



En el estudio de Ball et al., incluyeron pacientes con trastorno bipolar tipo I y II en fase eutimica o con moderados síntomas, los cuales todos recibieron farmacoterapia y se randomizaron para una rama con 20 sesiones de TCC y otra con psicoeducación breve, se evidenció que los pacientes con TCC presentaron menores puntajes en la severidad de los

episodios depresivos, tendiendo a un mayor tiempo entre recaídas, sin observarse menor tasa global en recaídas (216).



En el estudio de Scott et al. que incluyeron a pacientes con trastorno bipolar I y II, en su mayoría de alto riesgos por presentar comorbilidades como dependencia a sustancias, recibieron en promedio 14 sesiones de TCC versus un grupo con tratamiento habitual evidenciaron resultados negativos. Los resultados no diferían respecto del grupo con tratamiento habitual en lo relativo a recurrencia, duración de episodios y promedio de los puntajes de severidad de los síntomas. Sin embargo, el análisis *post hoc* evidenció mayor efectividad en cuanto al retraso de las recurrencias en el grupo con TCC(216).



En los estudios de Zaretsky et al. incluyeron a pacientes con trastorno bipolar I y II eutípicos o con mínimos síntomas con farmacoterapia estable, todos recibieron psicoeducación y un grupo recibió adicionalmente TCC, no se evidenciaron diferencias en las tasas de recaída o rehospitalización, pero los pacientes con TCC presentaron una reducción del 50% en los días de episodios depresivos y requirieron menores dosis de antidepresivos (216).

En el estudio de Cochran (1984), se incluyó a pacientes con trastorno bipolar I y II, divididos en una rama con sesiones semanales de TCC y otra con cuidados estándares durante 6 meses, mostrando una reducción en las hospitalizaciones (14% con TCC versus 57% con cuidados estándares) en el seguimiento a 6 meses (216).



El grupo de Beck, mencionado por Colom(217) ha desarrollado el uso de técnicas cognitivas clásicas para tratar depresión e hipomanía en pacientes con trastorno bipolar, como análisis de errores en el procesamiento de la información, análisis de las consecuencias conductuales de actos específicos, entre otras. Así mismo, Basco y Rush, incluyen elementos de terapia cognitiva y psicoeducación, dirigidas a reconocer patrones disfuncionales de procesamiento de la información destinados a prevenir posibles recaídas (217).



### *Intervención familiar*

Las intervenciones familiares pretenden ofrecer apoyo a la familia, incrementar su nivel de conocimientos sobre la enfermedad, su tratamiento y entrenarles en estrategias de enfrentamiento con el objetivo de que optimicen el manejo de la enfermedad y reducción del estrés (1).



En una revisión sistemática de Justo et al., realizaron una comparación en cuanto a la efectividad de las intervenciones familiares versus ninguna intervención y una segunda comparación de las intervenciones familiares versus otra intervención psicosocial familiar. En éstase concluye que intervenciones de psicoterapia familiar o psicoeducación pueden considerarse como una práctica adecuada, pero es relevante destacar que no existen pruebas suficientes que permitan establecer conclusiones claras respecto a su efectividad. Tales conclusiones pueden deberse a que los estudios existentes incluidos en esta revisión fueron escasos y utilizaban intervenciones familiares con diversas metodologías (218).



Por otro lado, en una revisión sistemática de Miklowitz et al se destaca la costo-efectividad de la intervención familiar o terapia focalizada en la familia, considerando 21 sesiones de psicoeducación, dirigidas a pacientes y sus familias, en un período de 9 meses en conjunto con tratamiento farmacológico.

Los autores reportan que en el estudio de Colorado Treatment-Outcome Project, el cual incluyó a pacientes con trastorno bipolar I, a dos años deseguimiento, los pacientes tenían 3 veces más probabilidades de mantenerse sin recaídas, con depresión menos grave ( $p=0,005$ ) y menores síntomas de manía ( $p<0,05$ ). Los resultados de los episodios depresivos fueron medidos de acuerdo a la mejoría de la interacción presentada por los pacientes, mientras que en los episodios de manía se observó mejoras en la adherencia al tratamiento (219).



En la misma revisión mencionan un estudio de Rea et al. en paciente con trastorno bipolar I, los cuales recibieron 21 sesiones de terapia focalizada en la familia, realizada durante nueve meses luego de una hospitalización breve por episodio de manía, lo cual se comparó con sesiones de terapia individual de psicoeducación. Los resultados no revelan diferencias según modalidades de tratamiento en el primer año, pero luego de este período se observa que el 12% de los pacientes tratados con intervención familiar

requieren rehospitalizaciones comparado con un 60% en el grupo que recibió terapia individual. Luego del tratamiento la tasa de recurrencia de síntomas fue de 28% para el grupo con intervención familiar y 60% para el grupo con terapia individual (219).



En adolescentes, reportan que las intervenciones familiares a dos años para el tratamiento de trastorno bipolar evidencian una ventaja significativa en tiempos de recuperación de síntomas iniciales de episodio depresivo, duración de los episodios depresivos y trayectoria de los síntomas depresivos. Tales beneficios no se observan para los episodios de manía (219).

Como se mencionaba, la terapia enfocada en la familia desarrollada por Miklowitz y Goldstein, se inspira en las intervenciones familiares probadas en esquizofrenia, las que están dirigidas a disminuir los conflictos familiares y niveles de Emoción Expresada (EE). Este tipo de intervención presume que el manejo del trastorno bipolar puede ser optimizado a través del apoyo y cooperación de familiares y otros cercanos significativos para el paciente. Familias caracterizadas por altos niveles de EE presentan alto riesgo de recurrencias.



A diferencias de otras formas de intervención, como la psicoeducación y terapia cognitivo conductual, la terapia enfocada en la familia puede comenzarse incluso en un episodio agudo. La FFT consta de 21 sesiones aplicadas en 9 meses, y comprende un módulo de psicoeducación, otro de entrenamiento en comunicación y un módulo de resolución de problemas.



Existen seis estudios clínicos randomizados en FFT desde el año 2000. Miklowitz compara la eficacia relativa de FFT en 31 paciente con trastorno bipolar y dos sesiones de educación familiar y seguimiento con manejo de crisis como grupo control (n=70). Ambos tratamiento fueron realizados en un período de 9 meses. El seguimiento ocurrió cada 3 meses, por un período de un año. Los objetivos fueron tasas de recaídas, severidad de síntomas y adherencia a la medicación. Pacientes que recibieron FFT tuvieron menos recaídas y mejorías en síntomas depresivos comparados con controles. No se encontraron diferencias en síntomas maníacos. Las mayores mejorías fueron encontradas en familias con altos índices de EE (220).



Miklowitz en una continuación de dos años de seguimiento del estudio previo de 101 pacientes, 31 de ellos recibieron FFT y 70 en manejo de crisis. Los pacientes en FFT presentaron menos recaídas en un período de dos años de seguimiento (221).

Este estudio fue realizado con el mismo grupo control previo ( $n=70$ ) y comparado con una combinación de psicoeducación familiar y algunos elementos de IPSRT individual por 50 sesiones en total. El promedio de sesiones recibido en total fue 29.4. El seguimiento fue a un año y el *outcome* considerado fue tiempo de recaída y severidad de síntomas. Pacientes con esta forma de terapia presentaron mayor tiempo entre recaídas y mayor reducción en síntomas depresivos, pero no síntomas maníacos, comparado con controles. Este no fue un estudio randomizado, sino que abierto comparado con un grupo pareado histórico (222).



Rea, evaluó la eficacia de 9 meses de FFT en 28 pacientes recientemente internados por trastorno bipolar episodio maníaco, versus tratamiento individual. El seguimiento fue a un año en intervalos de tres meses. Pacientes en FFT tuvieron menos tasas de rehospitalización y menos recaídas en un período de dos años, comparados con tratamiento individual. En ambos tipos de tratamiento no hubo diferencias en el tiempo a la primera recaída (223).

Miklowitz, evaluó el efecto de 21 sesiones de FFT en adolescentes que habían tenido exacerbación de síntomas anímicos bipolares dentro de los 3 meses previos al ingreso al estudio. El estudio fue abierto, con una duración de un año, y consideró a 20 adolescentes. Se encontró que la FFT en adolescentes fue asociado con mejoría en síntomas depresivos, maníacos y problemas conductuales (224).



Miller, examinó los beneficios relativos de tratamiento psicosocial en 92 pacientes que presentaban criterios de estar cursando un episodio anímico en trastorno bipolar y fueron randomizados a recibir ya sea 12 sesiones de terapia familiar, 6 sesiones de psicoeducación multi familiar grupal o control (solo farmacoterapia). El *outcome* fue tiempo de recuperación con un período de seguimiento de 28 meses. Los resultados sugieren que tanto la terapia familiar como la psicoeducación familiar no mejoran la recuperación de pacientes con trastorno bipolar comparado a farmacoterapia sola (225).



De lo anterior, se extrae que existe evidencia de estudios controlados que FFT mejora las tasas de recuperación de síntomas anímicos globales. Hay menos evidencia que apoye la idea que FFT mejora síntomas maníacos o maníaco-hipomaníacos. A diferencia de otras intervenciones psicosociales, la FFT puede ser iniciada en fase aguda. Un problema de estos estudios es el relativo bajo número de participantes que recibieron tratamiento, dado el pequeño grupo de estudio y el mayor número de controles.



## *Terapia interpersonal y de ritmos sociales (IPSRT)*

La IPSRT para el trastorno bipolar destaca la importancia del impacto que los factores psicosociales pueden tener en los ritmos sociales y circadianos, con su consecuente efecto sobre los episodios afectivos (1).

Se plantea como una terapia individual, estructurada, que se centra en las relaciones interpersonales (identificación y enfrentamientos problemáticos, dificultades en las habilidades personales, etc.) y rutinas cotidianas (especial énfasis la en regulación del sueño) (1).



En una revisión de resumen de evidencia realizada por Miklowitz en la que analizó el efecto de la IPSRT, tomando en consideración recurrencias, recaídas y funcionamiento psicosocial, se destaca el estudio de Frank et al. y Miklowitz et al. En el primero estudio se concluyó que los pacientes que reciben IPSRT tiene una mayor duración en fase de mantenimiento, observándose una menor efectividad en personas con comorbilidades como trastornos de ansiedad (216). En dicho estudio se incluyó a pacientes con trastorno bipolar I, cuya condición al ingreso era depresión, manía o estado mixto, de los cuales hubo 2 grupos de tratamiento, ambos con farmacoterapia pero un grupo con IPSRT y otro con manejo habitual.



El estudio de Miklowitz et al. STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) incluyó a pacientes con trastorno bipolar I y II, cuya condición de ingreso fue depresión. El grupo experimental recibió IPSRT, TCC y terapia familiar, mientras que el grupo control recibió sesiones breves de psicoeducación. El grupo experimental presentó tiempo de recuperación más rápidos y la terapia intensiva mejoró el funcionamiento global de los pacientes y la satisfacción (216).



Por otra parte, la evidencia y estudios disponibles respecto al tratamiento en este grupo etario son escasos, limitados y en ocasiones deficientes en su calidad metodológica (1,227), lo cual dificulta la evaluación de los resultados y utilización de estos para una toma de decisiones adecuada.



## **Tratamiento farmacológico en fase de mantenimiento o prevención de recaídas en adolescentes**

Los estudios publicados sobre la utilización de aripiprazol como tratamiento de mantención y prevención de recaídas en adolescentes, son de baja calidad y no son evaluables al no aportar datos de eficacia (1).

Duffy et al. publican acerca de la utilización de quetiapina en monoterapia para la fase de mantenimiento en este grupo etáreo, reportando resultados positivos al evidenciar disminución en los puntajes de las escalas CGI-S (Clinical Global Impression Severity), CGAS (Clinical Global Assesment Scale), MARDS (Montgomery Asperg Depression Rating Scale) y YMRS (Young Mania Rating Scale), tales resultados son difíciles de evaluar dado los inconvenientes metodológicos que presenta el estudio (228).



Pavuluri et al. reportan tasas de respuesta en síntomas de manía de 72% (YMRS< 12), 82% para síntomas depresivos (Children's Depression Rating Scale-Revised <40) y tasas de remisión de 56% a las 14 semanas de utilización de lamotrigina, tales resultados son difíciles de evaluar dado por los inconvenientes metodológicos y la calidad del diseño del estudio (229).



## **Tratamiento farmacológico en fase aguda en adolescentes**

### **Episodio actual de manía**

En lo que respecta a la utilización de risperidona en el estudio de de Haas et al. comparan 3 grupos de adolescentes de 10 a 17 años, a los cuales se administra risperidona en dosis de 0,5 - 2,5 mg/día; 3 - 6 mg/día comparados con el grupo placebo. En este estudio se reporta una mejoría clínica basada en disminución de los puntajes de la escala YMRS respecto al puntaje basal, la disminución de los puntajes fue de -9,2 (IC 95%: -12,7 a -5,7) y -8,0 (IC 95% -11,3 a -4,6) para las dosis de risperidona de 0,5 - 2,5 mg/día; 3 - 6 mg/día respectivamente. Se reporta además peor tolerabilidad a dosis mayores con una tasa de abandono por efectos adversos del 6% para la dosis menor, y del 10% para la dosis mayor (230).



Entre los efectos adversos, tales como el aumento de peso, en este estudio fue de 2 kg para risperidona en dosis de 0,5 - 2,5 mg/día, 1,5 kg para risperidona en dosis de 3 - 6 mg/día, y 0,65 kg para el grupo placebo, obteniendo un NNH para el aumento de peso de 11,1. Las tasas de suspensión de risperidona fueron de 12% versus 7% con placebo. Los efectos adversos más frecuentes que implicaron la suspensión de la medicación con risperidona incluyeron: somnolencia (5%), náuseas (3%), dolor abdominal (2%) y vómitos (2%) (230).



En ensayos clínicos de trastorno bipolar y esquizofrenia de casos pediátricos, se han reportado aumentos en los niveles de prolactina entre un 82 a 87% de los pacientes que recibieron risperidona comparado con el 3 a 7% de los pacientes que recibieron placebo, obteniendo un NNH de 1,3 (226).

El uso de olanzapina fue aprobado por la FDA para el tratamiento de episodios de manía y mixtos para el trastorno bipolar I en adolescentes de 13 a 17 años en el 2009, para lo cual la olanzapina presenta un efecto rápido de acción (226).

El estudio de Tohen et al respecto a la utilización de olanzapina comparada con placebo, muestra que las tasas de respuesta y remisión para olanzapina son mayores (respuesta: 48,6% versus 22,2%, p=0,002; NNT: 3,80, IC 95% 2,44 - 8,54 y remisión: 35,2% versus 11,1%, p=0,001; NNT: 4,14, IC 95%: 2,74 - 8,53). Sin embargo hay un elevado



número de abandonos (20.6% olanzapina) y reportes de repercusión de los efectos secundarios, sobre todo a nivel metabólico (NNH para aumento de peso = 3.80) (231).

Quetiapina fue aprobada por la FDA para el tratamiento en monoterapia o adjunta a litio o divalproato en episodios de manía en adolescentes con trastorno bipolar de 10 a 17 años en 2009. En un ensayo clínico controlado con placebo randomizado doble ciego de 3 semanas de duración en adolescentes de 10 a 17 semanas con manía, reportaron una tasa de respuesta alta al disminuir los puntajes en la escala YMRS para quienes recibieron quetiapina en comparación con el grupo placebo (61% versus 37% p=0,002) obteniendo un NNT de 4,2 (226).



Los efectos adversos más frecuentes relacionados al uso de quetiapina incluyeron somnolencia (30%), sedación (25%) y mareos (18,1%). Las tasas de aumento de peso significativo ( $\geq 7\%$ ) fueron de un 12,2% para quetiapina y 0% para el grupo placebo, obteniendo un NNH de aumento de peso clínicamente significativo de 8,2 (226).

La utilización de aripiprazol fue aprobada por la FDA para el tratamiento en monoterapia en episodios de manía o mixtos en adolescentes de 10 a 17 años, también fue aprobada para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en niños.



En un ensayo clínico controlado randomizado de 4 semanas de duración en adolescentes de 10 a 17 años con episodios de manía o mixtos, las tasas de respuesta reflejada en los puntajes de la escala YMRS fueron de un 54,2% para aripiprazol (10 a 30 mg/día) versus 26,1% para el grupo placebo, obteniendo un NNT de 3,6. Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de aripiprazol incluyeron somnolencia (22,9%), efectos extrapiramidales (19,8% NNH:6), fatiga (9,7%), náuseas, acatisia (9,7%), visión borrosa, sialorrea (5,6%), mareos y aumento de peso clínicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) frente a mayores dosis de aripiprazol (10mg 4%; 30mg 12,3%; con un NNH de 28) (226).

Con respecto a los anticonvulsivantes, los estudios en general han mostrado efectos negativos en este grupo etáreo. El estudio sobre valproato de liberación retardada presenta un resultado negativo con una elevada tasa de abandonos (27%). El de oxcarbacepina también presenta un resultado negativo y una tasa elevada de abandonos (34%) (1).



## **Episodio actual depresivo**

DelBello et al. reportan respecto la utilización de quetiapina en monoterapia no sería más efectiva que el placebo en adolescentes con episodio actual depresivo, tales resultados pueden deberse al pequeño tamaño muestral utilizado (232)



## **Intervenciones psicosociales en adolescentes**

En el caso de los adolescentes las intervenciones psicosociales poseen un rol imprescindible en el tratamiento del trastorno bipolar. En este grupo etárico, además resulta necesaria la participación e incorporación de la familia en las terapias.

De la misma manera como ocurre con los estudios referentes al tratamiento farmacológico, en los estudios de estas intervenciones se evidencia la necesidad de estudios de elevada calidad.

La psicoeducación multifamiliar desarrollada por Fristad y colaboradores tiene como objetivos la educación a padres y adolescentes acerca del trastorno bipolar, su tratamiento, manejo de síntomas, mejora en la resolución de conflictos y habilidades de comunicación (233).



En un estudio de 35 niños y adolescente desde los 8 años hasta los 11 años con diagnóstico de trastorno bipolar (n=16) y depresión mayor o distimia (n=19), los cuales participaron junto a sus familias. Fueron aleatoriazados en terapia de psicoeducación multifamiliar versus terapia habitual. En este estudio se reportó al inicio que las familias de los pacientes con hijos con trastorno bipolar tenían mayor conocimiento de la enfermedad, respecto a las familias con hijos con depresión mayor o distimia, a los 4 meses post tratamiento ambas familias declararon haber adquirido mayor conocimiento, habilidades y actitud positiva frente a la enfermedad de sus hijos (234).



Una variación de esta terapia es la psicoeducación individual familiar, que incorpora conceptos similares a psicoeducación multifamiliar, pero a través de sesiones para padres, para adolescentes y familiares, además incorpora en el protocolo el componente de "hábitos saludables" los cuales conducen a una adecuada higiene del sueño, nutrición

y ejercicio. Los ensayos clínicos realizados inicialmente para esta terapia sugieren un impacto positivo en los síntomas anímicos, clima familiar y uso del tratamiento (233).



La terapia focalizada en la familia para adolescentes (FFT-A) es una adaptación de la terapia focalizada en la familia (FFT) desarrollada por Milkowitz y colaboradores, la cual ha sido desarrollada en adultos. La FFT-A tiene 3 componentes que incluye: la psicoeducación, entrenamiento en resolución de conflictos y habilidades de comunicación efectiva a nivel familiar (233).

Miklowitz et al. en un ensayo randomizado en adolescentes con trastorno bipolar, los cuales fueron aleatorizados en FFT-A con farmacoterapia adjunta versus atención habitual con farmacoterapia adjunta, se evidenció que la FFT-A en combinación con farmacoterapia es efectiva en estabilizar síntomas depresivos, para lo cual se reportó tiempos menores de recuperación de los síntomas depresivos, menor tiempo en episodios depresivos y menor severidad de la depresión a lo largo de los 2 años de seguimiento (235).



Hlastala y colaboradores desarrollaron una adaptación de la terapia interpersonal y de ritmos sociales para adolescentes (IPSRT-A) con trastorno bipolar, esta es una psicoterapia fundamentada en la teoría de que uno de los aspectos de vulnerabilidad en el trastorno bipolar es la inestabilidad en los ritmos circadianos y los sistemas de neurotransmisión involucrados en la regulación. En este modelo, se postula que perturbaciones sociales o de rutinas del sueño precipitarían y/o exacerbarían episodios agudos en el trastorno bipolar (233).



En un estudio de Hlatala et al. que incluyó a 12 adolescentes diagnosticados con trastorno del espectro bipolar participaron de 16 a 18 sesiones de IPSRT-A a lo largo de 20 semanas. Se evidenció que los participantes experimentaron disminuciones significativas en síntomas de manía (Manic Rating Scale: -8,65), depresivos (Beck Depression Inventory: -7,45) y síntomas psiquiátricos en general (Brief Psychiatric Rating Scale for Children: -17,33). Además se reportó una mejora en el funcionamiento global de los pacientes (Global Assessment Scale: 19,64) (236).



## **Otras intervenciones biológicas que existen para el tratamiento del trastorno bipolar**

### *Terapia Electroconvulsiva (TEC)*

La terapia electroconvulsiva es una técnica de tratamiento que se utiliza como segunda elección en el trastorno bipolar, para alcanzar una mejoría rápida de los síntomas graves una vez que han resultado ineficaces otras opciones terapéuticas en las fases depresivas y de manía; o bien la situación actual del paciente es potencialmente amenazante para su vida (1).

Ésta consiste en la inducción eléctrica sobre el sistema nervioso central de convulsiones generalizadas, de tipo tónicoclónico con una duración y características determinadas repetidas en diferentes sesiones (1).



Una vez determinada la indicación de la TEC debe realizarse una evaluación previa a la TEC, que incluya la revisión de la historia psiquiátrica y exploración psicopatológica (para verificar la indicación del tratamiento), examen físico general (para identificar posibles factores de riesgo y contraindicaciones) y una evaluación preanestésica. Adicionalmente se requiere contar con el consentimiento informado por escrito, una evaluación que resuma las indicaciones del tratamiento, los riesgos y que sugiera si están indicadas otras técnicas de evaluación adicionales, modificaciones del tratamiento o cambios en la técnica de la TEC (1).



La TEC puede ser el tratamiento de elección para la manía o la depresión bipolar en el embarazo, para evitar los posibles efectos teratogénicos relacionados con la farmacoterapia. Además, en personas con trastorno bipolar y con compromiso nutricional importante, que cursan con fase catatónica o depresiva aguda, por el retraso en la respuesta farmacológica, la TEC sería el agente de primera línea (237).

Los principales efectos adversos de la TEC son de tipo cognitivo, asociándose a un estado confusional post ictal transitorio y a un periodo más prolongado de alteración de la memoria anterógrada y retrograda, que se resuelve habitualmente a las pocas semanas del término del tratamiento (1). Respecto a la seguridad de la TEC hay reportes aislados de complicaciones cardiacas, "defectos de memoria y desorientación" y cefalea (238).



En una revisión sistemática de Versiani et al. acerca de la eficacia y seguridad de la TEC en el tratamiento del trastorno bipolar, los autores destacan la escasez de estudios con adecuada metodología para el tratamiento del trastorno bipolar, junto a esto destacan la relevancia del estigma que tiene la TEC, lo que dificulta la realización de estudios en este campo. (238).



Respecto al tratamiento de la eficacia de la TEC en episodios de manía, de los 28 estudios incluidos solo 3 eran ensayos controlados o estudios comparativos prospectivos, los cuales pese a utilizar una muestra pequeña de pacientes (rango 5-17 pacientes) evidencian que en quienes se encontraban en tratamiento con clorpromazina, la TEC fue superior respecto al grupo con el mismo fármaco más simulación de TEC. En los estudios comparativos de litio versus TEC, se evidenció que la TEC era más efectiva respecto al litio (238).



Los estudios de eficacia de la TEC en episodios depresivos destacan la escasez de ensayos clínicos controlados realizados exclusivamente en depresión bipolar. En los estudios disponibles se evidenció que la TEC es tan efectiva para depresión unipolar como bipolar (238).

La TEC para el manejo de episodios mixtos se observa en los ensayos prospectivos, considerados que 23 de los 41 pacientes incluidos fueron considerados respondedores, lo cual indica que la TEC conduce a una reducción significativa de los síntomas. En otros estudios prospectivos se evidenció una tasa global de respuesta de 76%, y considerando solo los síntomas depresivos, la tasa de respuesta fue de 66% (238).



### *Estimulación Magnética Transcraneal (EMT):*

La EMT constituye una técnica no invasiva que produce una despolarización selectiva de aquellas neuronas de la corteza cerebral ubicadas entre 1,5 y 2 cm. por debajo del cráneo, mediante pulsos magnéticos de intensidades específicas únicos o regulares repetitivos. La EMT repetitiva ha sido aplicada en una variedad de trastornos psiquiátricos, sobre todo depresión mayor, como una intervención potencialmente terapéutica, aunque modesta. En el campo del trastorno bipolar, se han descrito series de casos y cohortes que sugieren su utilidad en personas refractarias a tratamiento (1).



Dos estudios recientes, con un número reducido de pacientes (11 y 19 pacientes), han reportado acerca del uso de EMT en conjunto a tratamiento farmacológico. Estos han mostrado eficacia en pacientes con depresión bipolar, evaluados a través de la reducción del puntaje en escala HAM-D (239,240). Otros dos estudios previos, controlados con EMT simulada, de 20 y 25 pacientes, mostraron resultados contradictorios (241,242). En pacientes con manía, Praharaj evaluó EMT en un estudio randomizado, controlado con EMT simulada, en 41 pacientes, encontrando que era eficaz y bien tolerada. Un estudio previo, de Kaptisan et al., controlado con EMT simulada, no encontró beneficio en 25 pacientes (243).



Posiblemente cambios en la tecnología utilizada y la técnica en la aplicación del procedimiento se relacionen con la respuesta, por lo que se requiere más evidencia para sostener la recomendación de EMT.



## *Ácidos Grasos Omega 3*

En la revisión sistemática de la literatura, Parker et al. (244) encontraron evidencia que muestra que el suplemento con dietas ricas en ácidos grasos omega 3 tiene un efecto positivo en el tratamiento de trastornos bipolar. Sin embargo, en otras revisiones (n=75), se observan efectos positivos al ser utilizados como tratamiento adjunto para los síntomas depresivos, pero no en los síntomas maníacos. Dada la limitación de los datos actuales, esta información debe ser considerada cautelosamente (245).



## *Estrategias Cronobiológicas*

El ejercicio matinal y la exposición a luz blanca brillante en la mañana pueden ser técnicas importantes de avance de fase, resultando el ejercicio muy seguro en personas con trastorno bipolar, mientras la fototerapia no se suele indicar, ya que podría provocar un viraje anímico. En la fase de mantenimiento es importante mantener un ciclo vigilia-sueño ordenado y estable, ya que disminuye el riesgo de recaídas (246).



Se postula que las personas con trastorno bipolar serían más sensibles a los efectos de la luz, dado que la supresión de melatonina causada por ésta es mayor en ellos comparado con el grupo control (247).

También se han comunicado efectos antidepresivos con la privación de sueño en personas con depresión bipolar (248). Todo esto indica que atender a lo que ocurre con intervenciones cronobiológicas parece ser una ruta poco explorada y que podría contribuir al tratamiento de las personas con trastorno bipolar (249).



## *Otras terapias alternativas*

Otras Terapias complementarias como uso de acupuntura y suplementos alimenticios (formulas "multinutrientes", n-acetylcysteina y L<sup>+</sup> tritofano) hasta la fecha carecen de evidencia de calidad como para establecer una recomendación en esta guía. Tampoco lo hay para otro tipo de terapias o procedimientos (como "terapia láser", "imanes", etc.).



## **Intervenciones que favorecen la adherencia al tratamiento**

La adherencia terapéutica puede ser definida como la medida en que un paciente sigue las instrucciones prescritas en el tratamiento (250).

Los problemas relacionados a adherencia farmacológica en sus diversas formas de presentación han sido reportados en casi todas las especialidades de la medicina, siendo un problema particularmente relevante en los trastornos psiquiátricos (251).



El trastorno bipolar al presentar un curso crónico y recurrente requiere de una estrategia terapéutica que incluye tratamiento en las fases agudas y en las de mantenimiento. Los problemas de adherencia al tratamiento han sido identificados como una causa frecuente de recaídas, recurrencia en el trastorno bipolar determinando mayores tasas de rehospitalización y suicidio (252).

Existen reportes respecto a la no adherencia al tratamiento en el trastorno bipolar desde un 20% a un 60%, más de un tercio de los pacientes ha discontinuado su tratamiento farmacológico dos o más veces sin previa consulta a su médico, y al menos un tercio de los pacientes toma erróneamente sus medicamentos (251).



Además de lo anterior, existe una carga económica importante que se relaciona a la falla de adherencia. En Estados Unidos se estima que el costo anual del trastorno bipolar es de 45 billones de dólares, de ellos 7 billones de dólares (16%) corresponden a costos relacionados al tratamiento (251,252), lo cual genera importantes consecuencias en

cuanto a la pérdida de productividad y pérdidas del capital humano, principalmente debido a las muertes por suicidio y discapacidad generada(251).



En una revisión sistemática de la literatura, donde estudiaron intervenciones para mejorar adherencia farmacológica en diversas patologías, incluidas enfermedades mentales se observa que (250):

- En pacientes con esquizofrenia las sesiones semi-estructuradas de educación no muestran efecto en la adherencia (Outcome: sin efecto en los resultados).
- Estudio en pacientes con depresión en los que se desarrollo educación al paciente, seguimiento y monitoreo telefónico demostraron que sí existe efecto positivo en la adherencia (Outcome: mejoran en síntomas depresivos en SCL-20, sin episodios de recaídas ni recurrencias).
- Estudio en pacientes con psicosis aguda, que recibieron 4 sesiones de psicoeducación, evidencia que si hubo resultados positivos en la adherencia (Outcome: mejor funcionamiento global).
- Estudio en pacientes con esquizofrenia, en los cuales la familia recibió sesiones de educación, demuestra efecto positivos en la adherencia (Outcome: menor tasa de recaída).



En síntesis, para el logro de los objetivos terapéuticos tiene especial relevancia identificar y adoptar estrategias que mejoren la adherencia al tratamiento, tales como:

- Incluir al paciente en la decisiones terapéuticas: mejorando la comunicación de las indicaciones (verbales, escritas, utilización de material visual), comunicar objetivos terapéuticos (enfatizar los beneficios), educar acerca riesgos y beneficios de los fármacos, utilizar calendarios para las indicaciones, informar tanto al paciente como a la familia o acompañantes acerca de las indicaciones(250,253)
- Proveer de psicoeducación al paciente y su familia o acompañantes (2,250,251)
- Simplificar esquemas terapéuticos y facilitar uso de cajas organizadoras y dosificadores de fármacos (2,253).
- Reforzar instrucciones y prescripciones claras (253).
- Considerar que existe falla en la adherencia al tratamiento y que es un aspecto que debiese ser abordado en la consulta (251,253)

