



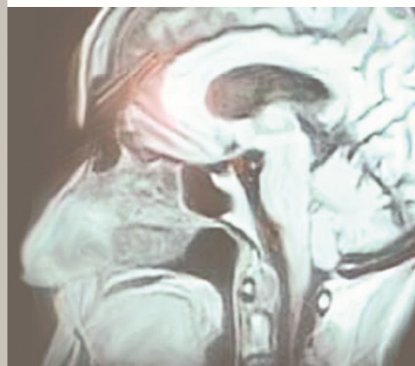
Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE

Trastorno Bipolar en personas de 15 años y más

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. Guía Clínica Trastorno Bipolar en personas de 15 años y más. Santiago: Minsal, 2013.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

1ª edición y publicación: 2013

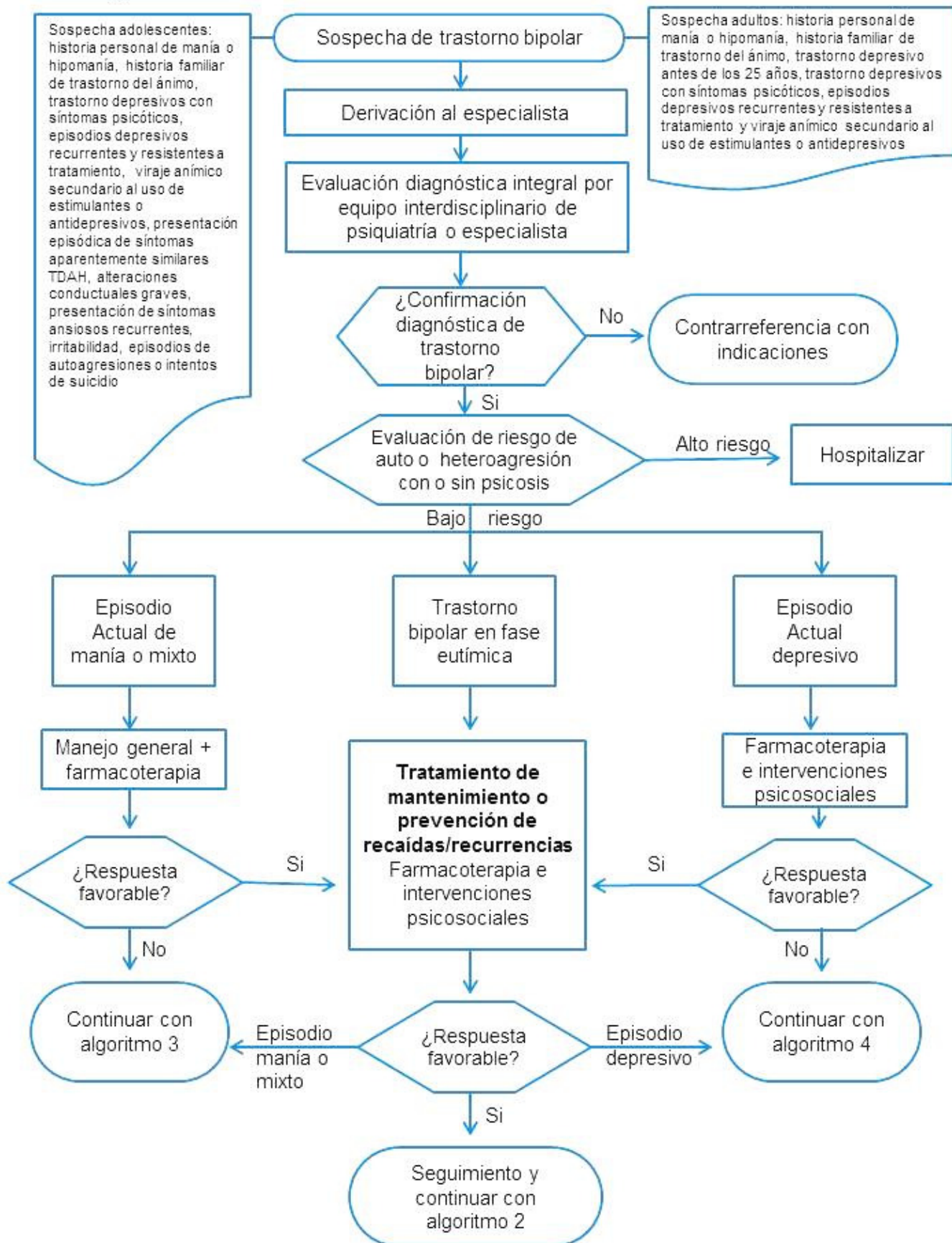
INDICE

ALGORITMOS	5
RECOMENDACIONES CLAVE	9
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 Descripción y epidemiología del Trastorno Bipolar	15
1.2 Alcance de la guía	18
1.3 Declaración de intención	19
2. OBJETIVOS	20
3. RECOMENDACIONES	21
3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica	21
Preguntas clínicas abordadas en la guía	21
Síntesis de evidencia	21
Recomendaciones	30
3.2 Confirmación diagnóstica	31
Preguntas clínicas abordadas en la guía	31
Síntesis de evidencia	31
Recomendaciones	45
3.3 Tratamiento	45
Preguntas clínicas abordadas en la guía	45
Síntesis de evidencia	45
Recomendaciones	100
3.4 Rehabilitación y seguimiento	104
Preguntas clínicas abordadas en la guía	104
Síntesis de evidencia	104
Recomendaciones	105
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	106
4.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones	106
4.2 Diseminación	108
4.3 Evaluación del cumplimiento de la guía	108
5. DESARROLLO DE LA GUIA	108
5.1 Grupo de trabajo	110
5.2 Declaración de conflictos de interés	113
5.3 Revisión sistemática de la literatura	113

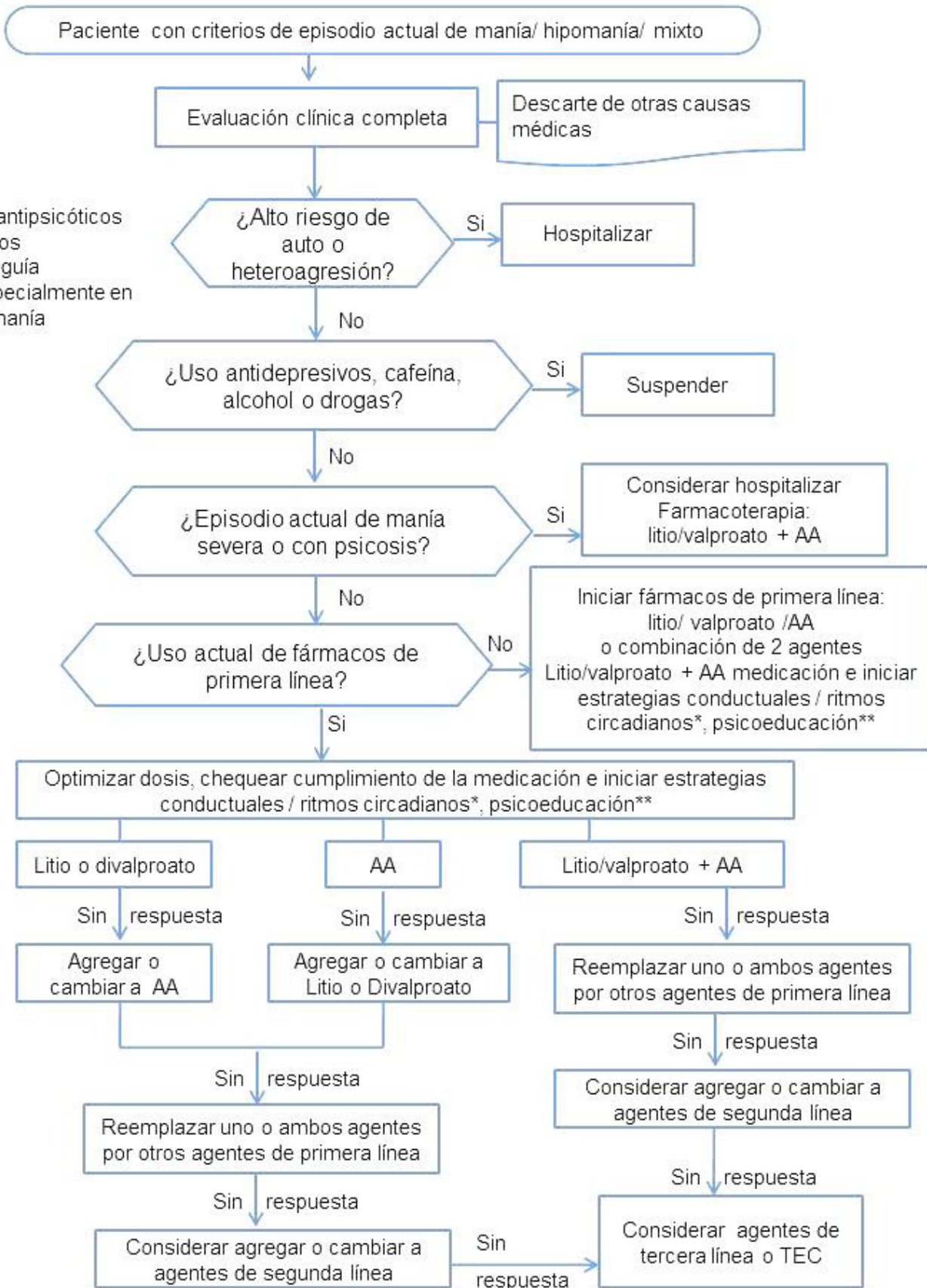
5.4	Formulación de las recomendaciones	117
5.5	Validación de la guía	117
5.6	Vigencia y actualización de la guía	117
	ANEXO 1: EFECTOS ADVERSOS Y MONITOREO DE LA SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	119
	ANEXO 2: INSTRUMENTO DETECCIÓN (MDQ)	127
	ANEXO 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CIE-10, DSM IV-TR y para Trastorno Bipolar	129
	ANEXO 4: CRITERIOS DSM-IV-TR PARA EPISODIOS DE MANÍA, HIPOMANÍA, DEPRESIVO Y MIXTOS	133
	ANEXO 5: CAMBIOS PROPUESTOS EN EL DSM-5 PARA TRASTORNO BIPOLAR	136
	ANEXO 6: COMPARACIÓN DE MANEJO FARMACOLÓGICO PARA TRASTORNO BIPOLAR PROPUESTO EN OTRAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	138
	ANEXO 7: GLOSARIO DE TÉRMINOS	141
	ANEXO 8: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN	147
	BIBLIOGRAFIA	149

ALGORITMOS

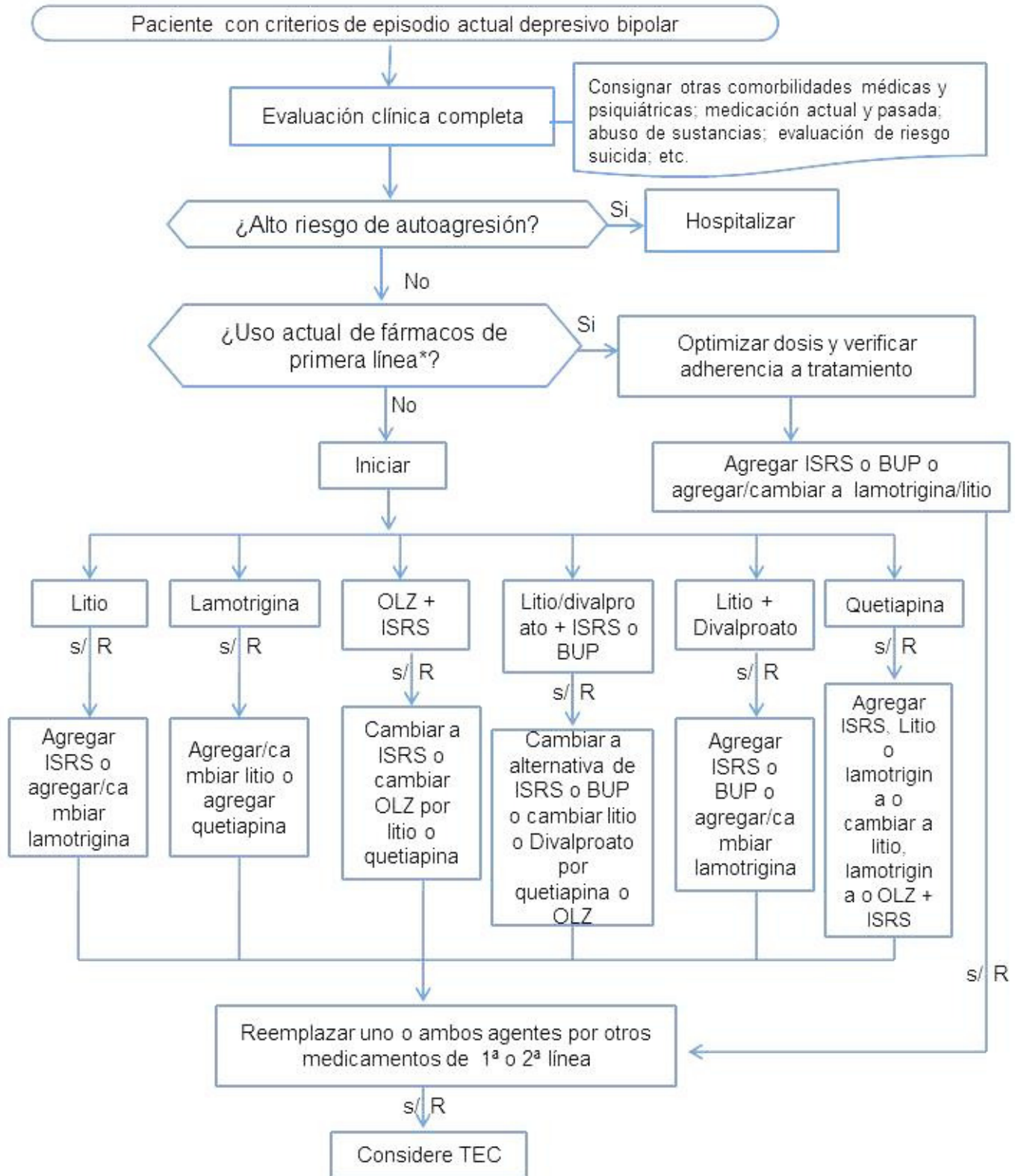
Algoritmo N° 1: TRATAMIENTO INTEGRAL DEL TRASTORNO BIPOLAR



AA= antipsicóticos atípicos
 * Ver guía
 **Especialmente en hipomanía















Algoritmo N° 4 : TRATAMIENTO DEL EPISODIO ACTUAL DEPRESIVO BIPOLAR



















AA= antipsicóticos atípicos; ISRS= inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; BUP= bupropion; OLZ= olanzapina.; * ver guía; s/R= sin respuesta

RECOMENDACIONES CLAVE


Recomendaciones	Nivel de Evidencia y Grado de recomendación	Grado de recomendación Grupo Experto
Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica		
<p>Evaluar antecedentes de trastorno bipolar en familiares, en especial de primer grado (madre, padre, hermanos e hijos) como factor de riesgo para el trastorno bipolar.</p> <p>Sospechar trastorno bipolar en consultantes adultos*, si existe: historia personal de manía o hipomanía, historia familiar de trastorno del ánimo, trastorno depresivo antes de los 25 años, trastorno depresivos con síntomas psicóticos, episodios depresivos recurrentes y/o resistentes a tratamiento y/o viraje anímico secundario al uso de estimulantes o antidepresivos.</p> <p><small>*La OMS considera como adultos a las personas de 20 años o más; sin embargo, la literatura reporta la evidencia de adulto desde los 18 años en adelante.</small></p>	<p>3 C</p> <p>3 C</p>	<p></p> <p></p>
<p>Sospechar trastorno bipolar en consultantes adolescentes* si existe: historia personal de manía o hipomanía, historia familiar de trastorno del ánimo, trastorno depresivos con síntomas psicóticos, episodios depresivos recurrentes y/o resistentes a tratamiento, viraje anímico secundario al uso de estimulantes o antidepresivos, presentación episódica de síntomas aparentemente similares al trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH), alteraciones conductuales graves, presentación de síntomas ansiosos recurrentes, irritabilidad, episodios de autoagresiones o intentos de suicidio.</p> <p><small>*La OMS considera como adolescentes a las personas de 10 a 19 años; sin embargo, la literatura reporta la evidencia de adolescente considerando a los menores de 18 años.</small></p> <p>Se aconseja aplicar el MDQ como instrumento de tamizaje en personas de 18 años o más con sospecha diagnóstica o con factores de riesgo, como antecedente de depresión recurrente (≥ 3 episodios), edad de inicio ≤ 25 años, antecedentes de enfermedad bipolar en familiares de primer grado, no aconsejándose su aplicación en población consultante general.</p>	<p>3 C</p> <p>3 C</p>	<p></p> <p></p>

Ante la sospecha de trastorno bipolar realizar intervenciones psicosociales hasta confirmar o descartar el diagnóstico. En adolescentes incluir intervenciones en el contexto familiar y escolar.	3 C	
Confirmación Diagnóstica		
Descartar diagnóstico de trastorno bipolar frente a un paciente con aparente trastorno depresivo unipolar.	3 C	
Se debe realizar diagnóstico según criterios CIE-10 o DSM IV-TR* y consignar diagnóstico de trastorno bipolar según criterios CIE-10. <small>*Utilizar los criterios DSM IV-TR hasta la entrada en vigencia de los criterios DSM - 5.</small>	3 C	
La confirmación diagnóstica debe ser realizada por psiquiatra adulto o infanto-adolescente según corresponda.	3 C	
Para la confirmación diagnóstica realizar una completa evaluación clínica, que incluya: anamnesis, examen físico y exámenes de laboratorio, EEG y/o imágenes según corresponda.	3 C	
Tratamiento		
El tratamiento del trastorno bipolar debe ser multimodal, incluyendo intervenciones biológicas y psicosociales, tanto a nivel individual como familiar. En el caso de adolescentes incluir intervenciones escolares.	2 B	
En caso de episodio actual depresivo, manía o mixto evaluar siempre riesgo suicida y conductas de auto o heteroagresión. Si el riesgo es alto derivar a psiquiatra y evalúe la necesidad de manejo en contexto de hospitalización.	3 C	
Tratamiento Farmacológico en Fase de Mantenimiento o Prevención de Recaídas o Recurrencias		
Para la prevención de recaídas/recurrencias utilizar como agentes de primera línea: a) Monoterapia: - litio, - lamotrigina (eficacia limitada en prevenir manía), - valproato, - olanzapina, - quetiapina, - aripiprazol (primariamente evita manía). b) Combinación:	1 A	

- litio o valproato con: quetiapina, risperidona LAI, aripiprazol, ziprasidona.		
Para la prevención de recaídas/recurrencias, utilizar como agentes de segunda línea: a) Monoterapia: - Carbamazepina b) Combinación: - litio + valproato, - litio + carbamazepina, - litio o valproato + olanzapina, - litio + risperidona o - litio + lamotrigina. Desaconsejándose el uso de: - topiramato, - gabapentina y - antidepresivos	2 B	
Para la terapia de mantenimiento y prevención de recaídas/recurrencias considerar el uso de clozapina solo en pacientes resistentes a tratamiento.	3 C	
Para establecer el tratamiento de mantenimiento considerar la polaridad predominante en el curso de la enfermedad (maníaca o depresiva). Para prevenir episodios depresivos utilizar preferentemente lamotrigina y quetiapina. Para prevenir episodios maníacos utilizar preferentemente litio y olanzapina.	3 C	
En fase de mantenimiento utilizar aquel fármaco que fue útil en fase aguda y que tenga evidencia o recomendación en fase de mantenimiento.	3 C	
Utilizar litio como agente profiláctico preferente independientemente de la polaridad predominante.	1 A	
En la evaluación del tratamiento de mantenimiento considerar el perfil de efectos colaterales de los fármacos en uso para favorecer la adherencia al tratamiento, calidad de vida y tratamiento de otras comorbilidades psiquiátricas o médicas.	3 C	
Tratamiento Farmacológico en Fase Aguda		
Trastorno Bipolar: Episodio Actual de Manía		
En episodio actual de manía utilizar como primera línea de tratamiento: litio, valproato y antipsicóticos atípicos.	1 A	

En caso de manía aguda severa utilizar como primera línea la combinación de litio o valproato junto a un antipsicótico atípico (como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol o asenapina).	1 A	
En caso de episodio de manía debe evitarse la combinación de carbamazepina con risperidona u olanzapina.	2 B	
Trastorno Bipolar: Episodio Actual Depresivo		
En episodio actual depresivo utilizar en primera línea: Monoterapia: litio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XR, o Terapia combinada: litio/divalproato + ISRS, olanzapina + ISRS, litio + divalproato, litio/divalproato + bupropion	2 B	
En caso de ser requerido el uso de antidepressivo en episodio actual depresivo, utilizar ISRSs o Bupropion, siempre en combinación con estabilizadores como litio o valproato, reevaluando periódicamente su indicación.	3 C	
Para evaluar la estrategia terapéutica de episodio actual depresivo debe transcurrir un período de tratamiento de 6 a 8 semanas con dosis terapéuticas. Si no hay respuesta favorable cambie de fármaco o combine con otro agente.	3 C	
Farmacoterapia en Adolescentes		
En episodio actual de depresión en adolescentes con riesgos o sospecha de trastorno bipolar, pero sin riesgo de suicidio o autoagresión, comenzar con intervención psicosocial y manejo hasta confirmar diagnóstico.	3 C	
Intervenciones Psicosociales conjunta a Farmacoterapia		
En fase de mantenimiento utilizar preferentemente intervenciones psicoterapéuticas con evidencia para trastorno bipolar, tales como: - psicoeducación grupal (Colom). - terapia enfocada en la familia (FFT) (Miklowitz). - psicoterapia interpersonal y de ritmos sociales (IPSRT) (Ellen Frank). - Terapia cognitiva conductual (TCC).	3 C	
Realizar psicoeducación para mejorar el curso clínico de la enfermedad y en el funcionamiento psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar.	1 A	
Realizar TCC para prevenir recurrencias, recaídas y disminuir severidad del episodio actual depresivo.	3 C	

Utilizar terapia enfocada en la familia (FFT) para mejorar síntomas globales y prevención de nuevos episodios.	1 A	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Utilizar la terapia interpersonal y de ritmos sociales (IPSRT) para reducir tiempo de recuperación y mejora en el funcionamiento global.	1 A	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
No realizar intervenciones psicoterapéuticas estructuradas durante episodio actual de manía.	3 C	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Iniciar terapia enfocada en la familia (FFT) en fase aguda, particularmente en episodio actual depresivo.	3 C	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Otras Intervenciones Biológicas		
Considere el uso de TEC en personas cursando un episodio agudo de trastorno bipolar y que presenten: compromiso nutricional grave, que cursan con síndrome catatónico, alto riesgo suicida, mujeres embarazadas, personas de la tercera edad con polifarmacia, comorbilidades orgánicas, resistencia a tratamiento. Además, considerar la respuesta a TEC previa y preferencias del paciente o familiares.	2 B	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Intervenciones que favorecen la adherencia al tratamiento		
Para favorecer la adherencia al tratamiento involucrar al paciente en la toma de decisiones, comunicar claramente las indicaciones, indicar objetivos terapéuticos, educar acerca riesgos y beneficios de los fármacos, informando tanto al paciente como a su familia y/o acompañantes.	1 A	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Como parte del tratamiento integral educar en estrategias generales para regularizar ritmos circadianos y el monitoreo de episodios anímicos (mood chart), así como la detección de síntomas prodrómicos.	3 C	<input checked="" type="checkbox"/>
Seguimiento y Rehabilitación		
Para el manejo y rehabilitación de pacientes con trastorno bipolar utilizar programas personalizados de tratamiento (plan de tratamiento individual o PTI), seguimiento regular prolongado, un sistema integrado de cuidados, con un abordaje multidisciplinario y sistemático.	3 C	<input checked="" type="checkbox"/>
Se recomienda monitorear en cada control la presencia de síntomas, con el propósito de mantener la eutimia y la funcionalidad del paciente.	3 C	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
El seguimiento debe incluir exámenes de laboratorio y físico, de acuerdo a los requerimientos de las intervenciones farmacológicas utilizadas o según	3 C	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>

necesidades individuales de los pacientes (por ejemplo de acuerdo a su comorbilidad).		
Realizar evaluación neuropsicológica en pacientes con eutimia sostenida que no han recuperado su funcionalidad premórbida.	3 C	

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del Trastorno Bipolar

El trastorno bipolar es una 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 ciclotímicas, 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 Especificado (NOS): esta condición corresponde 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 hipomaniacos sin episodios depresivos intercurrentes, o síntomas depresivos o hipomaniacos 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).

Se estima que a nivel mundial el trastorno bipolar presenta una prevalencia de 2,4% para el espectro bipolar, 0,6% para el trastorno bipolar I y 0,4% para el trastorno bipolar II (4). Estudios nacionales muestran una prevalencia de vida para el trastorno bipolar de 2,2% (Mujeres: 2,5% y Hombres:1,8%)(8). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el trastorno bipolar como la sexta causa de AVISA entre las personas de 15 a 44 años (2). Además de causar gran discapacidad y afectar negativamente la calidad de vida de las personas, se han reportado mayores dificultades para rendir en el trabajo y en las

interacciones sociales y familiares, implicando una gran carga socioeconómica y sanitaria (1,9); sin embargo, existe evidencia que respalda que estas dificultades pueden mejorar con un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado (1).

1.2 Alcance de la guía

a. Tipo de paciente y escenarios a los que se refiere la guía

La presente guía de práctica clínica pretende abordar la atención de personas con trastorno bipolar en todos los niveles de atención, ambulatoria y cerrada. Elaborando recomendaciones desde la sospecha y diagnóstico hasta el tratamiento y seguimiento, con el fin de prevenir la discapacidad asociada a este trastorno.

Las recomendaciones están orientadas al tratamiento de hombres y mujeres de 15 años y más con diagnóstico de trastorno bipolar, realizado por psiquiatra adulto o de la infancia y adolescencia, según corresponda.

No contemplamos depresión unipolar, ya que esta materia es abordada en la guía de práctica clínica para el tratamiento de personas de 15 años y más con depresión. Del mismo modo es que el manejo integral de la prevención y tratamiento de la conducta suicida, es un tema abordado en las Orientaciones Técnicas para la implementación de un Programa Nacional de Prevención del Suicidio (10).

No se ha abordado el manejo de las mujeres con trastorno bipolar durante el embarazo y lactancia.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta Guía de Práctica Clínica está dirigida a todos los profesionales de atención primaria y de especialidad, tanto del sistema de salud público como privado, en atención abierta o cerrada que entreguen atención a personas de 15 años y más con sospecha o diagnóstico de trastorno bipolar, en específico a:

- Médicos Generales y de familia.
- Psiquiatras adultos y de la infancia y adolescencia.

- Pediatras
- Adolescentólogos
- Enfermeras
- Psicólogos
- Terapeutas Ocupacionales
- Asistentes Sociales

1.3 Declaración de intención

La guía busca apoyar a los equipos profesionales en la toma de decisiones clínicas, asociadas al Trastorno Bipolar en personas de 15 años en adelante. Si bien en ella se establecen estándares generales de atención, éstos deben adecuarse a las necesidades y requerimientos de cada caso particular, tomando en consideración toda la información clínica de la persona con trastorno bipolar. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella, sean debidamente fundamentadas en los registros clínicos del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. Objetivos

La presente guía es una referencia para la atención de personas de 15 años y más con sospecha y/o diagnóstico de trastorno bipolar. En este contexto tiene por objetivos:

- Entregar recomendaciones a equipos, de nivel primario y de especialidad, respecto a la sospecha y derivación oportuna del trastorno bipolar.
- Entregar orientaciones para el diagnóstico y tratamiento oportuno de las personas con trastorno bipolar y reducir así sus complicaciones.
- Favorecer el uso racional de recursos mediante recomendaciones de intervenciones costo-efectivas para el tratamiento de personas con trastorno bipolar.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

Preguntas clínicas abordadas en la guía

¿Cuáles son los factores de riesgo para trastorno bipolar?

¿Cuándo sospechar trastorno bipolar?

¿Qué instrumentos de tamizaje utilizar para la pesquisa de personas con trastorno bipolar?

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 padre 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, anomalías del neurodesarrollo en la infancia, estilos de paternidad/apoyo, 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). Estrésores 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 medidas 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).

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 investigar 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 trastorno bipolar 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 (27).

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).

Hirschfeld enuncia la importancia de un correcto diagnóstico, destacando que en un estudio de la Asociación Nacional de Depresivos y Maníaco-Depresivos (DMDA) en

*Es relevante destacar que los criterios DSM IV-TR debiesen ser utilizados hasta la entrada en vigencia de los criterios DSM-5 (ANEXO 5), luego de lo cual se recomienda utilizar estos últimos y los criterios CIE-10.

Estados Unidos, el 48% de los pacientes con trastorno bipolar había consultado al menos a 3 profesionales antes de recibir el diagnóstico definitivo. El 75% tardó 10 años o más en obtener por primera vez el diagnóstico de trastorno bipolar (26).

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).

Considerando lo anterior y el hecho que no existen indicadores confiables que permitan diferenciar clínicamente el episodio depresivo unipolar de un episodio depresivo bipolar, es apropiado indicar la búsqueda dirigida de episodios de hipomanía o manía en pacientes que consultan por depresión. La baja tasa de autoreporte espontáneo o ante la exploración dirigida de síntomas de trastorno bipolar por parte de los propios pacientes hace altamente recomendable la incorporación de un familiar cercano en la pesquisa de los episodios de fluctuación del ánimo. Aun así, la pesquisa de síntomas maníacos o hipomaníacos en la historia clínica es difícil, ya que requiere destreza clínica y un tiempo adecuado para la entrevista clínica. En ocasiones, los pacientes pueden experimentar los episodios de exaltación del ánimo de forma placentera o egosintónica y no considerarlos una condición anormal. También puede que no sean capaces de recordarlos o diferenciarlos de la normalidad. Esto explica que en la mayoría de las oportunidades, los pacientes con trastorno bipolar consultan principalmente en presencia de episodios depresivos.

Si bien se ha planteado que la utilización de instrumentos de tamizaje, como el Mood Disorder Questionnaire (MDQ), puede aumentar la tasa de pesquisas en *setting* no especializados, recientemente se ha planteado que las propiedades psicométricas de esta escala pueden producir alta tasa de falsos positivos, aumentando la probabilidad de derivaciones o tratamientos innecesarios a costa de otros diagnósticos (trastorno límite de personalidad, estrés postraumático, etc.). Se ha sugerido que aumentar la detección de la condición en la población objetivo, por ejemplo a través de preguntas que

incrementen el riesgo de trastorno bipolar en el caso índice, permitiría que instrumentos de este tipo mejoren su rendimiento de pesquisa. Más aun, se ha sugerido que el antecedente de depresión recurrente (más de tres episodios), edad de inicio menor a 25 años y la presencia de antecedentes familiares de trastorno bipolar, aumentan la probabilidad de diagnosticar trastorno bipolar. En este sentido se plantea que el uso de instrumentos de tamizaje como el MDQ no debiese aplicarse masivamente en población general o en población consultante en atención primaria, sino en aquellos casos que consulten por depresión y tengan algún factor de riesgo como los ya enumerados. Por otra parte, aquellos consultantes que tengan un MDQ (+) debieran ser derivados a la atención especializada para confirmar el diagnóstico.

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
Mini International Neuropsychiatric Inventory (MINI)	0.89	0.97
Psychosis Screening Questionnaire (PSQ)	0.96	0.95
Mood Disorder Questionnaire (MDQ)	0.72	0.90
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	0.67	0.72
Bipolar spectrum Diagnostic Scale (BSDS)	0,73	0,9

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

El Mood Disorder Questionnaire (MDQ) es un cuestionario autoaplicado, el cual es fácil y rápido de puntuar por el médico, enfermera o cualquier miembro del personal de salud entrenado para ello. El MDQ explora la presencia de síntomas de manía o hipomanía a lo largo de la historia de vida del paciente, mediante 13 preguntas dicotómicas (SI/NO) derivadas tanto de los criterios DSM-IV como de la experiencia clínica. Si 2 o más preguntas fueron contestadas afirmativas, se explora si ocurrieron en el mismo período de tiempo. Finalmente se consulta en una escala de 4 puntos por el deterioro funcional que causaron los síntomas (“ningún problema” hasta “serios problemas”) (30). La

puntuación que se obtiene se extrae de las respuestas afirmativas que se dan en los 13 ítems. Adicionalmente, los dos ítems extras son considerados como segundo criterio, en el momento en que se considera como positivo el tamizaje realizado (31).

En Chile, el MDQ, es una escala que ha sido validada, mediante un estudio realizado a 202 pacientes referidos en interconsulta a la Clínica de Trastornos del Ánimo (CTA) desde sectores de hospitalización agudos y desde otras unidades del Consultorio Adosado Externo de Especialidades (CAE) del Instituto Psiquiátrico de Santiago, así como también de pacientes derivados desde Consultorios de Atención Primaria y desde Consultorios de Salud Mental (COSAM). La sensibilidad de 0,66 y la especificidad de 0,82 encontrada en esta muestra de pacientes chilenos es similar a los valores encontrados en trabajos realizados con pacientes norteamericanos y europeos (rango de sensibilidad 0,58 a 0,73; promedio = 0,66; rango de especificidad 0,67 a 0,90, promedio = 0,79). Los hallazgos del estudio chileno muestran que el cuestionario MDQ es un instrumento confiable en su versión en castellano y puede contribuir a mejorar el tamizaje de pacientes con trastorno bipolar en la población chilena consultante en nivel de especialidad y a descartar a aquellos que no tienen la patología, pero también sugiere que podría utilizarse en el nivel primario de salud, presentando presumiblemente una sensibilidad menor, debido a la menor prevalencia de casos de bipolaridad, pero con una alta especificidad (32).

Respecto de las propiedades psicométricas del instrumento, se observa que esta traducción del MDQ obtiene un coeficiente alpha de Cronbach de 0,73, presentando así una consistencia interna adecuada para los ítems de la pregunta 1, sin considerar las preguntas 2 y 3 del cuestionario. Al utilizar para el análisis de la consistencia interna el cruce con las respuestas a las preguntas 2 y 3 del cuestionario, esto es que los síntomas se presenten en forma simultánea y que acarreen un menoscabo funcional moderado o serio, el coeficiente alpha de Cronbach aumenta a 0,96 (32).

Vöhringer et al, sugieren que el MDQ validado en Chile es de utilidad para el tamizaje del trastorno bipolar, con un punto de corte de 7,5 u 8. Este instrumento presenta una alta validez concurrente, puesto que se relaciona significativamente con la presencia y/o ausencia de trastorno bipolar (32).

Es relevante destacar que el *gold standard* utilizado, especialmente en estudios de validación de instrumentos, corresponde a la entrevista semiestructurada SCID I, pese a lo cual es difícil determinar la exactitud de las escalas, mostrando la falta de

evidencia que demuestre la superioridad de las escalas por sobre la evaluación clínica (25).

En concordancia con lo anterior, Zimmerman critica el concepto de las escalas de diagnósticas para el trastorno bipolar, fundamentado en la baja prevalencia de dicho trastorno y su correspondiente bajo valor predictivo positivo. Conforme a ello, se critican los estudios que han utilizado el MDQ como instrumento de detección de casos en población general y de atención primaria. Debido a la baja prevalencia y el consecuente bajo valor predictivo positivo del MDQ en estos estudios, la mayoría de los sujetos que dan positivo tendrían otros trastornos psiquiátricos en lugar de trastorno bipolar (27).

3.2 Confirmación diagnóstica

Preguntas clínicas abordadas en la guía

¿Cómo diagnosticar el trastorno bipolar?

¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales a considerar?

Síntesis de evidencia

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 N° 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.

*Es relevante destacar que los criterios DSM IV debiesen ser utilizados hasta la entrada en vigencia de los criterios DSM-5 (ANEXO 5), luego de lo cual se recomienda utilizar estos últimos y los criterios CIE-10.

Tabla 2. Trastornos del Ánimo CIE-10

F32	Episodio depresivo
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 maniaco - 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
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

Trastornos depresivos	
2.96	Trastorno depresivo mayor
	.2x episodio único .3x recurrente
300.4	Trastorno distímico - especificar: inicio temprano / inicio tardío
311	- especificar: con elementos atípicos Trastorno depresivo no especificado
Trastornos Bipolares	
296	Trastorno bipolar I
	.0x episodio maniaco único - especificar: mixto
	.40 episodio más reciente hipomaniaco .4x episodio más reciente maniaco
	.6x episodio más reciente mixto .5x episodio más reciente depresivo
	.7 episodio más reciente no especificado
296.89	Trastorno bipolar II
	- especificar: (episodio más reciente o actual) hipomaniaco / depresivo
301.13	Trastorno ciclotímico
296.83	Trastorno del ánimo secundario a (indicar condición médica general) - especificar tipo: con hechos maniacos/mixtos/depresivos
	- especificar si: con inicio durante intoxicación/deprivación - ver trastornos relacionados a sustancias para códigos de sustancias específicas de abuso y otros agentes (incluyendo antidepressivos)
292.84	Codificar como otros trastornos del ánimo inducido por sustancias
296.90	Trastorno del ánimo no especificado
295.70	Trastorno esquizoafectivo - especificar: tipo bipolar/tipo depresivo
298.40	Trastorno esquizofreniforme - especificar: con o sin elementos de buen pronóstico
298.8	Trastorno psicótico breve - especificar: con o sin estresores marcados; de inicio en el postparto
298.9	Trastorno psicótico no especificado

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 N° 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.

* Es relevante destacar que los criterios DSM IV debiesen ser utilizados hasta la entrada en vigencia de los criterios DSM-5 (ANEXO 5), luego de lo cual se recomienda utilizar estos últimos y los criterios CIE-10.

- 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).

En la tabla 4 se resumen algunos puntos relevantes a considerar en la entrevista (9)

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.**

Considere diagnósticos alternativos

- **Condiciones generales que puedan producir sintomatología similar a la referida.**
- **Considere el abuso de drogas o alcohol.**
- **Considere 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.
- Melancolía: 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; hipersomnía, 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 episodio 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 maniacos/hipomaníacos: la historia actual (las últimas dos semanas) y la historia pasada. Cuando se evalúa síntomas maniacos 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, conyugue, 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 límite). 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 intranquilidad. 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 tópic 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, hipersomnía, 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).

- Otros trastornos médicos que pueden presentarse con síntomas del ánimo
 - o 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.

- o 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

- Enfermedades metabólicas o endocrinas: hipo/hipertiroidismo, enfermedad de Cushing y Addison, anemias (déficit de folato, B12, hierro), 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 reumatológicas: 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, limítrofe u opositor 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 menos tolerancia). Un episodio maníaco/hipomaniaco 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 distinguible de trastorno bipolar por la persistencia de los síntomas psicóticos por al menos dos semanas en ausencia de un episodio maniaco, 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 maniaco 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 maniaco o hipomaniaco; 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.

Recomendaciones	Nivel de Evidencia y Grado de recomendación	Grado de recomendación Grupo Experto
Descartar diagnóstico de trastorno bipolar frente a un paciente con aparente trastorno depresivo unipolar.	3 C	
Se debe realizar diagnóstico según criterios CIE-10 o DSM IV-TR* y consignar diagnóstico de trastorno bipolar según criterios CIE-10. *Utilizar los criterios DSM IV-TR hasta la entrada en vigencia de los criterios DSM - 5	3 C	
La confirmación diagnóstica debe ser realizada por psiquiatra adulto o infanto-adolescente según corresponda.	3 C	
Para la confirmación diagnóstica realizar una completa evaluación clínica, que incluya: anamnesis, examen físico y exámenes de laboratorio, EEG y/o imágenes según corresponda.	3 C	

3.3 Tratamiento

Preguntas clínicas abordadas en la guía

¿Cómo tratar el trastorno bipolar en fase de mantenimiento o prevención de recaídas (farmacológico e intervenciones psicosociales)?

¿Cómo tratar el trastorno bipolar en fase aguda, tanto depresión como manía (tratamiento farmacológico e intervenciones psicosociales)?

¿Qué otras intervenciones biológicas existen para el tratamiento del trastorno bipolar?

¿Cómo favorecer la adherencia al tratamiento?

Síntesis de evidencia

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 subsindromales) entre episodios
- Disminuir la tasa de suicidios o conductas suicidas

Adaptado y traducido de Gitlin et 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 antimaniaco 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 anexo 1 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 la 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 estudios (67,68) comparan la eficacia de carbamazepina versus litio, en estudios randomizados de duración 2,5 años, no muestran diferencias significativas entre ambos tratamientos 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 potentemente 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, xerostomía, 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 manía), valproato, olanzapina, quetiapina, aripiprazol (eficacia limitada en prevenir episodios depresivos y mixtos)
- Terapia adjunta con litio o valproato: quetiapina, risperidona LAI, aripiprazol, ziprasidona

<p>Segunda línea</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapia: carbamazepina - Terapia combinada: litio + valproato, litio + carbamazepina, litio/valproato + olanzapina, litio + risperidona, litio + lamotrigina <p>Tercera línea</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clozapina
<p>No recomendados</p> <ul style="list-style-type: none"> - monoterapia: gabapentina, topiramato o antidepresivos - terapia adjunta: flupentixol

Tabla 9.

<i>Líneas de tratamiento farmacológico para mantenimiento o prevención de recaídas en trastorno bipolar II</i>
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

Consideraciones prácticas en la terapia de mantenimiento: compromiso cognitivo y comorbilidad.

Si bien el alcanzar y sostener la eutimia es un objetivo fundamental para mejorar el curso de la enfermedad, esto no asegura la recuperación del estado funcional previo o el mejor pronóstico funcional posible. Dos aspectos que permiten explicar en parte esta disociación entre el control de la enfermedad y el pronóstico funcional, son el impedimento cognitivo aun en eutimia y las frecuentes comorbilidades presentes en pacientes con trastorno bipolar(13).

Respecto al primero, se recomienda en esta guía realizar evaluación neurocognitiva en pacientes que hayan alcanzado la eutimia y no recuperen aun su estado funcional previo (ver anexo 1: efectos adversos y monitoreo de la seguridad en el tratamiento farmacológico). Lamentablemente aun no hay intervenciones conductuales o farmacológicas que hayan sido evaluadas en forma sistemática que mejoren el rendimiento cognitivo y el funcionamiento de pacientes con trastorno bipolar que presenten deterioro cognitivo en eutimia. Sin embargo al momento de considerar las

distintas opciones farmacológicas en mantenimiento, un aspecto a considerar es el compromiso cognitivo que puedan conferir los distintos tipos de fármacos. A continuación, se presenta brevemente el perfil cognitivo de las distintas opciones de fármacos (14,48):

- Litio: existe bastante literatura del efecto cognitivo de litio tanto en pacientes como en controles sanos. Presentaría un efecto leve y reversible sobre la velocidad psicomotora, con una tendencia a afectar memoria verbal, sin efecto sobre habilidades visuo-espaciales y sobre concentración; existe poca evidencia de efecto prolongado acumulativo.
- Anticonvulsivantes: en general presentan un perfil benigno.

Valproato ha sido asociado con efectos leves sobre la atención y memoria que serían dependientes de la dosis y reversibles con el cese del tratamiento. Pacientes en tratamiento con litio y valproato tendrían un funcionamiento cognitivo similar.

Carbamazepina presenta leves efectos sobre el aprendizaje y tiempo de reacción, aunque estos hallazgos provienen principalmente de pacientes con epilepsia o controles sanos.

Con la excepción de topiramato, otros nuevos anticonvulsivantes muestran efectos adversos cognitivos mínimos o ausentes.

Lamotrigina tiene un perfil favorable, presentando los pacientes con trastorno bipolar tratados con lamotrigina mejor rendimiento cognitivo que aquellos tratados con valproato o carbamazepina. El peor perfil de efectos cognitivos en este grupo lo presenta topiramato, presentando disminución en evocar palabras, atención y concentración, velocidad de procesamiento, fluencia, memoria de trabajo y habilidad perceptual.
- Antipsicóticos: la mayor parte de los estudios sobre los efectos secundarios cognitivos de antipsicóticos atípicos proviene de poblaciones de pacientes con esquizofrenia, lo que no sería extrapolable a pacientes con trastorno bipolar. En estos pacientes se aprecia efectos cognitivos leves.

Respecto al manejo de la comorbilidad, las más frecuentes en estos pacientes son los trastornos por sustancias y los trastornos por ansiedad, ambos pudiendo conferir una

importante merma funcional que puede afectar el pronóstico y determinar limitaciones o modificaciones en las decisiones terapéuticas.

Pacientes con trastorno por uso de alcohol presentan mayores tasas de formas complicadas de trastorno bipolar, como episodios mixtos, ciclado rápido, mayor severidad de síntomas maníacos y depresivos, mayores niveles de impulsividad, agresividad y riesgo suicida. Si bien se ha reportado repetidamente menor respuesta a litio en comparación a otros agentes, no es claro si se debe a falta de respuesta o adherencia, por lo que no debe descartarse su uso *a priori* en este grupo de pacientes(13). Los trastornos por ansiedad son una comorbilidad frecuente en trastorno bipolar, principalmente trastorno de pánico, ansiedad social y trastorno obsesivo compulsivo, pudiendo ser la comorbilidad más frecuente para esta población. La presencia de estas condiciones se ha asociado a mayor intensidad de síntomas, incremento de riesgo de abuso de alcohol y otras sustancias, inadecuada respuesta al tratamiento, peor pronóstico funcional y suicidalidad. Lamentablemente, la mayor parte de los estudios controlados en pacientes con trastorno bipolar excluyen sistemáticamente la comorbilidad, por lo que existe excasa evidencia sobre el tratamiento de estas condiciones. Existen reportes que señalan que valproato puede tener mejor resultado especialmente en pacientes comorbidos con trastorno de pánico y posiblemente trastorno obsesivo compulsivo. El tratamiento farmacológico de elección de los trastornos por ansiedad en pacientes sin comorbilidad son los ISRSs, que sin embargo no tiene evidencia sistemática en la comorbilidad con trastorno bipolar; en el caso de utilizar esta combinación se aconseja realizarla sin presencia de síntomas mixtos y con estabilizador del ánimo presente. Las intervenciones psicoterapéuticas específicas para abordar los trastornos por ansiedad (en particular cognitivo conductuales) han demostrado eficacia y debiesen ser una primera elección en el tratamiento de estas condiciones (17).

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 hipomaniaco 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 antimaniaca.

El objetivo primario del tratamiento de episodios maniacos 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 benzodiazepinas (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 terapéutico 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 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).

Divalproato es la formulación más comúnmente investigada de ácido valproico en

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 maniaco 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 $\mu\text{g/ml}$ son usualmente asociados con respuesta en manía y epilepsia; los efectos adversos neurológicos frecuentemente son más pronunciados con concentraciones mayores a 12 $\mu\text{g/ml}$. 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 antimaníacos. 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 antimaníaco 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 antimaniaca 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 ≤ 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 antimaniaca fue 600mg/día. Ziprasidona parece tener una eficacia antimaniaca 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

<i>Líneas de tratamiento farmacológico para manía aguda</i>
<p>Primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)
<p>Segunda línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapia: Carbamazepina, carbamazepina ER, TEC - Tratamiento combinado: litio + valproato
<p>Tercera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapia adjunta con haloperidol^a, clorpromazina - Terapia adjunta con clozapina

^a 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 subsindromales, 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 antidepresivos (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 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 ≤ 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.

Antidepresivos

Estudios en combinación con estabilizadores del ánimo

El uso de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar I o II adicionado al uso de estabilizadores (litio, divalproato, carbamazepina o antipsicóticos atípicos), fue evaluado en un importante estudio de 26 semanas, doble ciego, randomizado, controlado con placebo (STEP-DB) que evaluó la adición de bupropión (n=86), paroxetina (n=93) o placebo (n=187) (174). Menos de un 10% de los pacientes estaban con un antipsicótico atípico, siendo los demás estabilizadores clásicos. El outcome primario fue recuperación "duradera", definida como eutimia por al menos 8 semanas consecutivas. El tratamiento adjunto con bupropion o paroxetina no incrementó la tasa de recuperación "duradera" comparado con el uso de estabilizador del ánimo y placebo (23,5 y 27,3%, respectivamente, $p=0,04$). La tasa de viraje no difiere entre ambos grupos.

Otro estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, en pacientes con depresión bipolar I en tratamiento con litio (195), investiga el uso conjunto de antidepresivos, paroxetina (n=35), imipramina (n=39) o placebo (n=43), por un plazo de 10 semanas. Los cambios promedios del HAM-D y CGI-S total desde la línea de base a las 10 semanas no difieren en los grupos de paroxetina e imipramina versus la adición de placebo. Imipramina, presentó tasas de viraje a manía, lo cual no ocurrió en el caso de paroxetina. Un estudio más pequeño, de 27 pacientes con depresión bipolar tratados con litio o valproato, evaluó la superioridad al agregar un antidepresivo (paroxetina) o un segundo estabilizador (litio o valproato) por seis semanas, siendo ambas estrategias igualmente efectivas (196).

Otro estudio randomizado de 10 semanas, midió la eficacia de grupos paralelos de sertralina, bupropión y venlafaxina como tratamiento conjunto con estabilizadores del ánimo, en pacientes con depresión bipolar I (197). A los tres tratamientos con dosis flexibles mostraron resultados comparables en respuesta aguda (49, 51 y 53 % para bupropión, venlafaxina y sertralina respectivamente, definida como $\geq 50\%$ de mejoría en Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) o una disminución del CGI-BP ≥ 2) y remisión (34, 36 y 41% para venlafaxina, sertralina y bupropion respectivamente, definido como $IDS \leq 12$ o CGI-BP de 1). Sin embargo, la venlafaxina se asoció a un significativo riesgo de incrementar el viraje a hipomanía o manía, comparado con sertralina y bupropion (19, 9 y 10%, respectivamente; $p=0.01$ venlafaxina vs sertralina; $p<0.01$ venlafaxina versus bupropion). La ausencia de una rama con placebo impide obtener conclusiones respecto a la eficacia de agregar antidepresivos a un estabilizador del ánimo.

En otro estudio de seis semanas, en pacientes con trastorno bipolar I ($n=44$) y II ($n=16$) con depresión (198), que fueron tratados aleatoriamente con paroxetina (dosis promedio 32 mg/d) o venlafaxina (dosis promedio 179 mg/d), mostró tasas de respuestas equivalentes (43% versus 48%) pero la tasa de viraje a manía fue 4 veces superior en el grupo de venlafaxina.

Un estudio doble ciego de 8 semanas de tratamiento agudo y de hasta un año de seguimiento, evaluó eficacia y tasas de viraje de bupropión ($n=10$) o desipramina ($n=10$) agregado a litio o anticonvulsivantes (199). No hubo diferencias en eficacia aguda entre ambos grupos. Sin embargo la tasa de viraje fue significativamente más alta en el grupo de desipramina (50%) versus bupropión (10%).

El uso conjunto de antidepresivos con estabilizadores del ánimo, fue evaluado en una revisión sistemática de cinco estudios randomizados, controlados, doble ciego ($n=779$) (200). Los autores concluyen que los antidepresivos fueron más efectivos como terapia conjunta que el placebo y no se asociaron a una mayor incidencia de viraje a manía.

Estudios con antidepresivos en monoterapia

Si bien en la actualidad no se recomienda el uso de antidepresivos en monoterapia en trastorno bipolar, dado que el objetivo del tratamiento debe considerar la estabilidad en el largo plazo, la prevención de nuevos episodios y de actos suicidas, y considerando la

falta de evidencia que los antidepresivos colaboren con este objetivo en el largo plazo en pacientes con trastorno bipolar, algunos estudios evalúan el uso de antidepresivos en monoterapia, dos de ellos comparados contra placebo.

Dentro del estudio EMBOLDEN II (189) se compara la eficacia de quetiapina (n=492), paroxetina (n=122) y placebo (n=126) en depresión bipolar I (n=478) y II (n=262). Después de 8 semanas, no hubo diferencia significativa en respuesta (55% paroxetina versus 53% placebo, NNT=46). Los efectos adversos (boca seca, cefalea y náusea) no fueron significativamente más frecuentes en el grupo de paroxetina. Tampoco hubo un incremento en las tasas de manía o hipomanía. Cabedestacar que la dosis utilizada de paroxetina de 20 mg puede estar por debajo de la usualmente usada en la práctica clínica.

Otro estudio compara la eficacia de los antidepresivos imipramina, fluoxetina contra placebo, en un estudio de seis semanas, en pacientes con depresión bipolar I y II (n=89) (201). Ambos medicamentos mejoran los síntomas depresivos en la escala de Hamilton cuando se compara con placebo. La mejoría en la escala de Hamilton no fue significativa entre tratamientos; sin embargo la tasa de respuesta ($\geq 50\%$ mejoría en HAM-D) fue significativamente más alta en pacientes que reciben fluoxetina (86%), que imipramina (57%) o placebo (38%). Las tasas de abandono fueron altas, 66% placebo, 53% imipramina y 42% fluoxetina.

Un estudio de seis semanas que comparó trancilpramina, antidepresivo IMAO (inhibidor irreversible de la monoamino oxidasa), e imipramina, en pacientes con trastorno bipolar I y II que cursaban un episodio depresivo anérgico (202), mostró que tranilcipromina fue superior respecto a mejoría en HAM-D en tasa de respuesta. No fueron reportadas las tasas de efectos adversos o viraje.

Otro estudio de ocho semanas comparó el IMAO moclobemida e imipramina (n=156) (203), sin diferencias significativas en ambos grupos. Numéricamente imipramina fue superior en reducir síntomas depresivos medidos por la HAM-D, pero también se asoció con más efectos adversos anticolinérgicos y tasa de viraje (11% imipramina, 4% moclobemida, no estadísticamente significativo).

Un estudio de 12 semanas compara venlafaxina (n=43) con litio (n=40) en una población de pacientes con trastorno bipolar II con depresión (204). Venlafaxina produce mayor reducción de síntomas depresivos en el HAM-D, con tasas de respuesta (58% versus

20%) y remisión (44% y 8%) significativamente mayor para el grupo de venlafaxina. Las tasas de viraje fueron bajas y sin diferencias significativas (5% venlafaxina y 0% litio). Pacientes con venlafaxina presentan más constipación, boca seca y disfunción sexual, mientras que litio fue asociado con poliuria, polidipsia y temblor.

Finalmente cabe destacar un estudio que evalúa el uso crónico (2 años) de litio versus imipramina versus placebo en un grupo de pacientes con enfermedad afectiva recurrente, luego de alta hospitalaria por un episodio agudo (n=122) bipolar y unipolar (35) (N=122). En el grupo de pacientes con trastorno bipolar, litio fue significativamente más efectivo que imipramina o placebo en prevenir episodios afectivos. Hubo una alta incidencia de episodios maníacos en el grupo con imipramina. Los pacientes con depresión unipolar respondieron igualmente bien a litio o imipramina y ambos fueron superiores a placebo.

Antidepresivos en depresión bipolar II

Si bien se discute acerca del uso de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar II, existe escasa evidencia de esto. Sólo un estudio de nueve meses, randomizado, controlado con placebo, *cross over*, reporta mejoría en la severidad de la depresión, medido con HAM-D y por el porcentaje de días con discapacidad en pacientes con depresión bipolar II (n=10) que reciben ISRSs monoterapia comparado con placebo (205), destacando la necesidad de replicar estos hallazgos en muestras mayores.

Modafinilo y armodafinilo

Modafinilo mostró eficacia en un estudio doble ciego, controlado con placebo, randomizado, como terapia adicional, en pacientes que previamente no habían respondido a monoterapia con estabilizadores del ánimo (206). En este estudio, pacientes con trastorno bipolar I (n=64) o trastorno bipolar II (n=21) fueron randomizados a modafinilo (200 mg/d) o placebo, en combinación con un estabilizador del ánimo por seis semanas. Al *endpoint*, hubo una reducción significativa en el puntaje IDS ($p=0.047$, tamaño de efecto 0.47) y en la severidad en la escala CGI-BP ($p=0.009$, tamaño de efecto 0.63) en el grupo de modafinilo comparado con placebo. Las tasas de respuesta y remisión fueron significativamente más altas en el grupo de modafinilo comparado con placebo (43.9 vs 22.7 [$p<0.05$] y 39 vs 18%, [$p=0.033$], respectivamente).

Otro estudio que utilizó armodafinilo, de 8 semanas, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes que cursaban episodio depresivo con trastorno bipolar I que no habían presentado respuesta en monoterapia con estabilizadores (litio, valproato u olanzapina) fueron asignados aleatoriamente a armodafinilo 150 mg/día (n=128) o placebo (n=129) (207). Los pacientes en el grupo con armodafinilo presentaron una mejoría significativa de síntomas depresivos en comparación con placebo en la escala IDS-C50 (cuestionario de síntomas depresivos, administrado por el clínico) (-15,8±11,57 vs -12,8±12,54; p=0.044). Mayor cantidad de eventos adversos fueron reportados en el grupo con armodafinilo, siendo los más frecuente cefalea, diarrea e insomnio.

Pramipexol

Existen dos estudios que evalúan la eficacia de este agente dopaminérgico agonista selectivo de receptores D2-D3, que comúnmente se utiliza como antiparkinsoniano. El primero, de seis semanas, en pacientes con depresión bipolar I (n=15) y II (n=7), randomizado, controlado con placebo, en pacientes con depresión resistente, que agregó pramipexol a estabilizadores del ánimo, mostró una reducción >50% en puntaje total de HAM-D. En total, 67% de los pacientes que recibió pramipexol respondieron a tratamiento comparado al 20% del grupo placebo (p<0.05). También la diferencia fue significativa en cambio del puntaje HAM-D y CGI-S (208).

Un segundo estudio pequeño, doble ciego, con placebo controlado, investiga la eficacia de pramipexol en pacientes con trastorno bipolar II (n=10). Los resultados muestran una significativa reducción en el puntaje MADRS a la semana seis (p=0.03). La tasa de respuesta alcanzó 60% en el grupo pramipexol versus 9% en el grupo placebo (p=0.02) (209).

Tabla 11

Líneas de tratamiento farmacológico para depresión bipolar I:

Primera línea

- Monoterapia: litio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XR,
- Terapia de Combinación: litio/valproato + ISRSs, olanzapina + ISRSs, litio + valproato, litio /

valproato + bupropion
<p>Segunda línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapia: Valproato - Terapia Adjunta: quetiapina + ISRSs, litio/valproato + lamotrigina, considerar TEC* <p>Tercera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapia: carbamazepina, olanzapina, TEC* - Terapia combinada: litio + carbamazepina, quetiapina + lamotrigina, litio/valproato/carbamazepina + ISRSs + lamotrigina, agregar modafinilo o pramipexol
<p>No recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapia: gabapentina, aripiprazol, ziprasidona - Terapia combinada: ziprasidona adjunta, leveritacetam adjunto

*Puede ser considerado primera línea en ciertas situaciones.

Tabla 12

<i>Líneas de tratamiento farmacológico para depresión bipolar II:</i>
Primera línea: quetiapina, quetiapina XR
Segunda línea : litio, lamotrigina, valproato, litio/valproato + ISRSs/bupropion, litio + valproato, antipsicótico atípico + ISRSs/bupropion

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>			
Litio	NP 0.8-1.2 mEq/l	NP 0.6-1.0 mEq/l	NP 0.6-1.0 mEq/l
Lamotrigina	-	100-200 mg/d	100-200 mg/d
Valproato	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)
Carbamazepina	600-1200 (NP 4- µg/ml)	600-1200 (NP 4-12 µg/ml)	600-1200 (NP 4-12 µg/ml)
Oxcarbazepina	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). Las 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 eutímica 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 eutímicos 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 de seguimiento, 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 diferencia 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 tratamientos 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 recibidas 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).

Tratamiento en Adolescentes

El tratamiento del trastorno bipolar en adolescentes plantea a los profesionales una mayor complejidad, ya que si bien en la práctica clínica habitual se ha seguido pautas similares a las de la población adulta, es necesario tener consideraciones específicas para este grupo etáreo dado que el inicio precoz del trastorno bipolar se encuentra asociado a mayor severidad en el curso clínico de la enfermedad, aumento del riesgo de psicosis, de intentos suicidas y abuso de sustancias (1,226).

Por otra parte, la evidencia y estudios disponibles respecto al tratamiento en este grupo etáreo 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 Assessment 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 etario, 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 aleatorizados 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 Hlastala 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 un 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 tónico-clónico 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 cardíacas, "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 Kaptan 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-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 (enfaticar 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)

Para la terapia de mantenimiento y prevención de recaídas/recurrencias considerar el uso de clozapina solo en pacientes resistentes a tratamiento.	3 C	
Para establecer el tratamiento de mantenimiento considerar la polaridad predominante en el curso de la enfermedad (maníaca o depresiva).	3 C	
Para prevenir episodios depresivos utilizar preferentemente lamotrigina y quetiapina.		
Para prevenir episodios maníacos utilizar preferentemente litio y olanzapina.		
En fase de mantenimiento utilizar aquel fármaco que fue útil en fase aguda y que tenga evidencia o recomendación en fase de mantenimiento.	3 C	
Utilizar litio como agente profiláctico preferente independientemente de la polaridad predominante.	1 A	
En la evaluación del tratamiento de mantenimiento considerar el perfil de efectos colaterales de los fármacos en uso para favorecer la adherencia al tratamiento, calidad de vida y tratamiento de otras comorbilidades psiquiátricas o médicas.	3 C	
Tratamiento Farmacológico en Fase Aguda		
Trastorno Bipolar: Episodio Actual de Manía		
En episodio actual de manía utilizar como primera línea de tratamiento: litio, valproato y antipsicóticos atípicos.	1 A	
En caso de manía aguda severa utilizar como primera línea la combinación de litio o valproato junto a un antipsicótico atípico (como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o aripiprazol o asenapina).	1 A	
En caso de episodio de manía debe evitarse la combinación de carbamazepina con risperidona u olanzapina.	2 B	
Trastorno Bipolar: Episodio Actual Depresivo		
En episodio actual depresivo utilizar en primera línea: Monoterapia: litio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XR, o Terapia combinada: litio/divalproato + ISRS, olanzapina + ISRS, litio + divalproato, litio/divalproato + bupropion	2 B	
En caso de ser requerido el uso de antidepresivo en episodio actual depresivo, utilizar ISRSs o Bupropion, siempre en combinación con estabilizadores como litio o valproato, reevaluando periódicamente su indicación.	3 C	

Para evaluar la estrategia terapéutica de episodio actual depresivo debe transcurrir un período de tratamiento de 6 a 8 semanas con dosis terapéuticas. Si no hay respuesta favorable cambie de fármaco o combine con otro agente.	3 C	
Farmacoterapia en Adolescentes		
En episodio actual de depresión en adolescentes con riesgos o sospecha de trastorno bipolar, pero sin riesgo de suicidio o autoagresión, comenzar con intervención psicosocial y manejo hasta confirmar diagnóstico.	3 C	
Intervenciones Psicosociales conjunta a Farmacoterapia		
En fase de mantenimiento utilizar preferentemente intervenciones psicoterapéuticas con evidencia para trastorno bipolar, tales como: - psicoeducación grupal (Colom). - terapia enfocada en la familia (FFT) (Miklowitz). - psicoterapia interpersonal y de ritmos sociales (IPSRT) (Ellen Frank). - Terapia cognitiva conductual (TCC).	3 C	
Realizar psicoeducación para mejorar el curso clínico de la enfermedad y en el funcionamiento psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar.	1 A	
Realizar TCC para prevenir recurrencias, recaídas y disminuir severidad del episodio actual depresivo.	3 C	
Utilizar terapia enfocada en la familia (FFT) para mejorar síntomas globales y prevención de nuevos episodios.	1 A	
Utilizar la terapia interpersonal y de ritmos sociales (IPSRT) para reducir tiempo de recuperación y mejora en el funcionamiento global.	1 A	
No realizar intervenciones psicoterapéuticas estructuradas durante episodio actual de manía.	3 C	
Iniciar terapia enfocada en la familia (FFT) en fase aguda, particularmente en episodio actual depresivo.	3 C	
Otras Intervenciones Biológicas		
Considere el uso de TEC en personas cursando un episodio agudo de trastorno bipolar y que presenten: compromiso nutricional grave, que cursan con síndrome catatónico, alto riesgo suicida, mujeres embarazadas, personas de la tercera edad con polifarmacia, comorbilidades orgánicas, resistencia a tratamiento. Además, considerar la respuesta a TEC previa y	2 B	

preferencias del paciente o familiares.		
Intervenciones que favorecen la adherencia al tratamiento		
Para favorecer la adherencia al tratamiento involucrar al paciente en la toma de decisiones, comunicar claramente las indicaciones, indicar objetivos terapéuticos, educar acerca riesgos y beneficios de los fármacos, informando tanto al paciente como a su familia y/o acompañantes.	1 A	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Como parte del tratamiento integral educar en estrategias generales para regularizar ritmos circadianos y el monitoreo de episodios anímicos (mood chart), así como la detección de síntomas prodrómicos.	3 C	<input checked="" type="checkbox"/>

Seguimiento y rehabilitación

Preguntas clínicas abordadas en la guía

¿Cómo rehabilitar una persona con trastorno bipolar?

Síntesis de evidencia

Intervenciones de rehabilitación para el tratamiento bipolar

Existe suficiente evidencia para afirmar que el foco de intervención en el manejo terapéutico de personas con trastorno bipolar, debe estar puesto en la recuperación funcional de quienes sufren este trastorno (254). Por ello, una parte importante del tratamiento debe apuntar a minimizar las incapacidades funcionales y propender a su recuperación funcional.

El rendimiento cognitivo de las personas con trastorno bipolar impacta en las diversas áreas de su funcionamiento diario. Se postula que entre un 30-60% de las personas con trastorno bipolar no recupera su nivel de funcionamiento social y ocupacional premórbido (255), situación que podría deberse al compromiso neuropsicológico asociado a la enfermedad (256-259).





Diversos estudios han certificado la presencia de déficit neurocognitivos en personas con trastorno bipolar, tanto en fases maníacas como depresivas (210,260-264). No obstante, sólo estudios más recientes han documentado la persistencia de estas alteraciones en las fases eutímicas de la enfermedad bipolar (262,264-276). Esta persistencia de déficit cognitivos en las distintas fases de la enfermedad ha llevado a que algunos autores sostengan que éstos debieran considerarse como un rasgo marcador de la enfermedad.

La presencia de disfunciones cognitivas probablemente constituya un mejor predictor del nivel de ajuste social, laboral y familiar que la presencia de síntomas clínicos en las diversas fases de la enfermedad (277).

Las técnicas para apoyar la reinserción laboral y rehabilitación psicosocial han estado avanzando junto a las nuevas tecnologías. Proudfoot et al. en Australia (278) describen un programa de nueve módulos que da información para pacientes, sus cuidadores y profesionales de la salud, en los primeros seis meses de operación tuvo más de 9.000 visitantes, con un porcentaje alto de usuarios que completaron su uso posterior.

Leboyer et al., sugieren para el manejo y seguimiento de los pacientes con trastorno bipolar un sistema integrado de cuidados, el cual debiese incluir (279):

- Un abordaje multidisciplinario y sistemático, que contemple valoración de aspectos de deterioro cognitivos sutiles, detección de comorbilidades psiquiátricas y factores de riesgos médicos.
- Un programa personalizado de tratamiento que incluya elección de estabilizadores del ánimo basados en los riesgos y beneficios de los pacientes, combinación de estrategias de prevención que involucren psicoeducación, actividad física y dieta adecuada. Como intervenciones secundarias realizar estrategias tales como terapias cognitivas, técnicas de manejo del estrés, terapia interpersonal de ritmos sociales.
- Un seguimiento regular de factores de riesgos y evaluación del impacto del tratamiento.

Recomendaciones	Nivel de Evidencia y Grado de recomendación	Grado de recomendación Grupo Experto
Para el manejo y rehabilitación de pacientes con trastorno bipolar utilizar programas personalizados de tratamiento (plan de tratamiento individual o PTI), seguimiento regular prolongado, un sistema integrado de cuidados, con un abordaje multidisciplinario y sistemático.	3 C	
Se recomienda monitorear en cada control la presencia de síntomas, con el propósito de mantener la eutimia y la funcionalidad del paciente. El seguimiento debe incluir exámenes de laboratorio y físico, de acuerdo a los requerimientos de las intervenciones farmacológicas utilizadas o según necesidades individuales de los pacientes (por ejemplo de acuerdo a su comorbilidad).	3 C	 
Realizar evaluación neuropsicológica en pacientes con eutimia sostenida que no han recuperado su funcionalidad premórbida.	3 C	

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones

Tanto la incorporación del tratamiento de personas de 15 años y más con depresión en el sistema de garantías explícitas en salud a partir de julio del año 2006, como la implementación del Programa Nacional de Depresión en el Sistema Público de Salud desde el año 2001, han puesto de manifiesto la necesidad de extender las garantías de tratamiento a personas con trastorno bipolar, dado que un número importante de los pacientes con trastorno bipolar son habitualmente diagnosticados inicialmente como trastorno depresivo mayor (unipolar), siendo en realidad un trastorno bipolar con episodio actual depresivo. Esto se debe a que los pacientes con trastorno bipolar cursan gran parte su enfermedad con episodios depresivos, los que suele anteceder en algunos años los episodios de manía o estados mixtos.

Teniendo en consideración además, que en los adolescentes, los trastornos mentales tienden a persistir hasta la edad adulta o, dicho a la inversa, los trastornos mentales en los adultos, frecuentemente, empiezan en la niñez o juventud (280), es que esta Guía de Práctica Clínica incorpora a los adolescentes mayores de 15 años en adelante, dada la relevancia de la detección precoz de los trastornos mentales para lograr un tratamiento oportuno y así reducir la discapacidad que ellos generan.

Dentro de los objetivos sanitarios para la década 2010-2012 se encuentra el reducir la discapacidad asociada a trastornos mentales severos, en un 10% de la población, para ello es fundamental incrementar la detección temprana de trastornos mentales y otorgar un tratamiento oportuno. Por ello, la presente guía busca relevar las intervenciones dirigidas a la población adolescente, de 15 años o más.

En el Estudio de Costo-Efectividad de Intervenciones Sanitarias (CIGES - MINSAL 2009) se reporta que cuando el trastorno bipolar no recibe intervención los AVMP alcanzan un total de 23,3; 10,1 en mujeres y 13,2 en hombres. Los AVPD totales son 29.167, de los

cuales 21.793 son en mujeres y 7.374 en hombres. Por su partelos AVISA totales son 29.190 (281).

En la situación con intervención del trastorno bipolar, los AVPP totales son 1,8: 0,8 en mujeres y 1 en hombres. Los AVPD totales son 14.594, de los cuales 10.907 son en mujeres y 3.687 en hombres. De esta manera, los AVISA totales son 14.595 (281).

Ello significa que la intervención en pacientes con trastorno bipolar previene 1 AVISA a un costo de más de 3 millones de pesos, lo que la sitúa entre las intervenciones muy costo-efectivas, de acuerdo a los criterios de evaluación utilizados en el estudio citado (13).

El análisis de la incertidumbre en el rango de la razón costo-efectividad, va desde 2,8 a 4,2 millones de pesos por AVISA evitado, lo que demuestra que la intervención permanece en la categoría muy costo-efectiva (282).

Alineado con lo anteriormente expuesto, a partir del año 2013, el sistema de las Garantías Explícitas en Salud, habrá incorporado una nueva patología de la Salud Mental en su cartera de prestaciones garantizadas por ley: el tratamiento para personas de 15 años o más con trastorno bipolar.

Dentro de las principales debilidades para la implementación de las recomendaciones incluidas en esta Guía de Práctica Clínica se encuentran:

- Falta de psiquiatras de la infancia y adolescencia en algunas zonas del territorio nacional y la brecha negativa en horas de psiquiatras de la infancia y adolescencia en el sistema público de salud.
- Brecha negativa de psicólogos con formación en psicoterapias basadas en evidencia para esta condición (por ejemplo: TCC, FFT, IPSRT), etc.
- Limitado desarrollo del enfoque integral y del trabajo transdisciplinario para el tratamiento por parte de los profesionales de salud.
- Escasa formación y capacitación de los profesionales de la salud, en herramientas y metodologías psicosociales de intervención.

Para facilitar la aplicación de las recomendaciones contenidas en esta Guía es necesario, entre otras medidas, la elaboración de material educativo dirigido a la población general.

Del mismo modo, es necesario elaborar y difundir material de apoyo para las intervenciones psicosociales y programas manualizados de psicoterapia, dirigidos a los profesionales de la salud.

4.2 Diseminación

El proceso de diseminación consistirá en la elaboración de protocolos o planes de capacitación, presentaciones en grupos clínicos, capacitaciones a referentes de salud mental en SEREMIS, desarrollo de cápsulas de capacitación, entre otras acciones.

También se ha contemplado la realización de una versión resumida de la guía (protocolo) y material educativo para pacientes.

4.3 Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

Indicadores de proceso:

- Número de pacientes de 20 años y más ingresados por trastorno bipolar anualmente / Número de interconsultas - año de pacientes de 20 años y más realizadas por sospecha de trastorno bipolar.
- Número de pacientes de 15 a 19 años ingresados por trastorno bipolar anualmente / Número de interconsultas - año de pacientes de 15 a 19 años realizadas por sospecha de trastorno bipolar.
- Número anual de pacientes en tratamiento (farmacológico + intervenciones psicosociales) por trastorno bipolar/ Número de pacientes- año ingresados por trastorno bipolar.
- Número anual de citaciones para actividades de rehabilitación en pacientes con trastorno bipolar/ Total de pacientes- año con diagnóstico de trastorno bipolar
- Número anual de pacientes de 15 años y más con diagnóstico de trastorno bipolar ingresados por GES de depresión/ Número anual de pacientes ingresados por GES de depresión.

Indicadores de resultado

- Número anual de pacientes con trastorno bipolar que abandonan tratamiento/
Total de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar.
- Número anual de pacientes con trastorno bipolar que requieren hospitalización/
Total de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar.
- Número anual de pacientes que mueren por suicidio con diagnóstico de trastorno bipolar/
Total de pacientes-año con diagnóstico de trastorno bipolar.

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

5.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no necesariamente representan la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Nombre: Patricia Kraemer.

Profesión/Especialidad: Documentalista.

Sociedad Científica /Institución: Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.

Lugar de Trabajo: Secretaría Técnica AUGE.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Asesora.

Nombre: Cecilia Zuleta C.

Profesión/Especialidad: Psicóloga.

Sociedad Científica /Institución: Subsecretaría de Salud Pública.

Lugar de Trabajo: Departamento de Salud Mental.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Colaboradora.

Nombre: Natalia Dembowski S.

Profesión/Especialidad: Psicóloga.

Sociedad Científica /Institución: Subsecretaría de Salud Pública.

Lugar de Trabajo: Departamento de Salud Mental.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Colaboradora.

Nombre: Irma Rojas M.

Profesión/Especialidad: Enfermera.

Sociedad Científica /Institución: Subsecretaría de Salud Pública.

Lugar de Trabajo: Departamento de Salud Mental.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Colaboradora principal. Redactora del borrador GPC para el Tratamiento de Personas con Trastorno Bipolar 2008.

Nombre: María Elena Montt S.

Profesión/Especialidad: Psicóloga.

Sociedad Científica /Institución: SOPNIA.

Lugar de Trabajo: Clínica Psiquiátrica Universidad de Chile.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experta.

Nombre: Pablo Alvear.
Profesión/Especialidad: Psicólogo.
Sociedad Científica /Institución: Subsecretaría de Redes Asistenciales.
Lugar de Trabajo: Unidad de Salud Mental.
Cargo o función en la elaboración de esta guía: Representante de la Unidad de Salud Mental.

Nombre: Rafael Sepúlveda.
Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra Adulto.
Sociedad Científica /Institución: Hospital Barros Luco.
Lugar de Trabajo: Servicio Metropolitano Sur.
Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experto.

Nombre: Sonia Medina.
Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra Adulto.
Sociedad Científica /Institución: Instituto Psiquiátrico J. Horwitz Barack.
Lugar de Trabajo: Jefe Unidad de Trastornos Afectivos.
Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experta.

Nombre: Ximena Donoso.
Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra Adulto.
Sociedad Científica Institución: CETEP.
Lugar de Trabajo: Dirección CETEP Asociados.
Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experta.

Nombre: Eugenio Olea.
Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra Adulto.
Sociedad Científica /Institución: Sociedad Chilena de Psiquiatría Biológica.
Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experto.

Nombre: Carola Álvarez.
Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra del Niño y Adolescente.
Sociedad Científica /Institución: Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia.
Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experta

Nombre: Luis Alberto Dueñas M.
Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra del Niño y Adolescente.
Sociedad Científica Institución: Universidad de Valparaíso.
Lugar de Trabajo: Universidad de Valparaíso.
Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experto.

Nombre: Raúl Sanchez A.

Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra Adulto.

Sociedad Científica /Institución: Secretario de la Sociedad Chilena de Trastorno Bipolar (SOCHITAB), Filial de la Internacional Society of Bipolar Disorder.

Lugar de Trabajo: Jefatura del Programa de Trastorno Bipolar, Departamento de Psiquiatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experto.

Nombre: Jorge Ochoa M.

Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra Adulto.

Sociedad Científica Institución: CETEP.

Lugar de Trabajo: Dirección CETEP Asociados.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experto.

Nombre: Alfredo Pemjean G.

Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra Adulto.

Sociedad Científica /Institución: Subsecretaría de Salud Pública.

Lugar de Trabajo: Jefatura del Departamento de Salud Mental.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experto.

Nombre: Danilo Quiroz L.

Profesión/Especialidad: Médico Psiquiatra Adulto.

Sociedad Científica /Institución: Presidente de la Sociedad Chilena de Trastorno Bipolar (SOCHITAB), Filial de la Internacional Society of Bipolar Disorder.

Lugar de Trabajo: Dirección Centro de Enfermedades del Ánimo EFESO.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Experto, Redactor.

Nombre: Francesca Borghero L.

Profesión/Especialidad: Médico Cirujano.

Sociedad Científica /Institución: Subsecretaría de Salud Pública.

Lugar de Trabajo: Departamento de Salud Mental.

Cargo o función en la elaboración de esta guía: Coordinadora Grupo Experto, Redactora.

5.2 Declaración de conflictos de interés

A continuación se detalla la declaración de conflicto de intereses del grupo de expertos que participaron en la elaboración y/o redacción de la presente Guía de Práctica Clínica:

- Quienes declararan ausencia de Conflictos de intereses: Luis Dueñas, María Elena Montt.
- Quienes declaran haber recibido financiamiento para asistencia a congresos u otras actividades científicas: Jorge Ochoa (congreso SONEPSYN 2008,2009, 2010, 2011; Congreso Psiquiatría Argentina 2011), Danilo Quiroz (Tecnofarma Chile y GSK Chile), Raúl Sánchez (Congreso SONEPSYN 2011 y 2012).
- Quienes declaran haber recibido honorarios por dictar conferencias: Danilo Quiroz (GSK Chile, GSK Perú, Abbott Colombia, Abbott Chile, AstraZeneca Chile, Raffo Argentina, BMS Mexico).
- Quienes declaran haber recibido fondos para realizar investigación: Jorge Ochoa (Unidad de Estudios Clínicos Internacionales de CETEP para protocolos clínicos fase II y III de nuevas moléculas en neuropsiquiatría).
- Quienes declaran haber recibido honorarios por consultorías para la empresa farmacéutica: Danilo Quiroz (GSK Chile hasta 2010; GSK Latinoamérica hasta el 2009).

El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3 Revisión sistemática de la literatura

La revisión sistemática de la literatura se realizó a partir del conjunto de preguntas formuladas para el desarrollo de la presente guía de práctica clínica.

Las fuentes de información utilizadas fueron:

- 1- Búsqueda en bases de datos en la siguiente jerarquía:
 - a. Cochrane Collaboration
 - b. BIREME, en especial Scielo, de la Organización Panamericana de la Salud.

- c. NHS Center for Reviews and Dissemination, EEUU.
- d. NICE National Institute for Clinical Excellence del Reino Unido, en especial sus Practice Guidelines.
- e. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. España.
- f. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder.
- g. Bipolar affective disorder. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- h. Practice Guidelines de la Asociación Psiquiátrica Americana.
- i. New Zealand Guideline Group.
- j. Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- k. Medline de la Biblioteca Nacional de Medicina de los EUA, en especial el método MESH de búsqueda.
- l. United States Agency for Health Research and Quality.
- m. Bases de datos EBSCO, PsycINFO y Psychological Abstracts.

Las palabras claves utilizadas principalmente fueron « bipolar disorder » utilizando los booleanos « AND » y « OR » según correspondiera a la pregunta propuesta. Se privilegiaron estudios de elevada calidad como son las revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego, y cuando no se encontraron se utilizó la mejor evidencia disponible para el tema.

La búsqueda fue realizada para una población desde los 10 años en adelante, tanto hombres como mujeres, sin excluir estudios en que los sujetos de estudios presentaran alguna comorbilidad.

Los idiomas seleccionados fueron español e inglés.

La búsqueda fue realizada considerando información desde el año 2005 y en algunos casos desde el año 2008 hasta el año 2012. Resultando las siguientes estrategias de búsquedas:

("Bipolar Disorder"[Mesh]) AND "Age of Onset"[Mesh] ;("Seasonal Affective Disorder"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh] ; ("Signs and Symptoms"[Mesh]) AND "Seasons"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh] ;("Bipolar Disorder"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]
 ("Early Diagnosis"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh];prodromal symptoms bipolar ;("Suicidal Ideation"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; suicidal behavior AND bipolar disorder; Suicide[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; Bipolar Disorder[Mesh] AND suicidal risk; systematic[sb] AND ("Bipolar Disorder/diagnosis"[Mesh]); (Diagnosis/Narrow[filter]) AND ("Bipolar Disorder/diagnosis"[Mesh]); ("Bipolar Disorder/diagnosis"[Mesh]) AND "Questionnaires"[Mesh]; ("International Classification of Diseases"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder/classification"[Mesh]
 Bipolar Disorder/classification[Mesh]; systematic[sb] AND ("Bipolar Disorder/complications"[Mesh]); wrong diagnosis AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; systematic[sb] AND (differential diagnosis AND "Bipolar Disorder"[Mesh]); Bipolar AND Disorder AND Treatment; systematic[sb] AND ("Bipolar Disorder"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]; bipolar disorder AND treatment; (bipolar disorder treatment) AND ((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp]])); ("Drug Therapy"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; ("Therapeutics"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; adherence and treatment and bipolar; ("Patient Compliance/drug effects"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; ("Patient Compliance"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; bipolar and disability; ("Disability Evaluation"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; ("Insurance, Disability"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; ("Bipolar Disorder"[Mesh]) AND "Tertiary Prevention"[Mesh]; ("Bipolar Disorder"[Mesh]) AND "Rehabilitation"[Mesh]; ("Rehabilitation Centers"[Mesh]) AND "Bipolar Disorder"[Mesh]; Bipolar Disorder/rehabilitation[Mesh]; Bipolar Disorder/therapy[Mesh] AND acute treatment
 STEP-BD study; ("Bipolar Disorder/therapy"[Mesh] AND Mania OR Hypomania); Bipolar Disorder/therapy"[Mesh] AND maintenance therapy"

2- Guías de Práctica Clínica extranjeras con AGREE II recomendado o muy recomendado: de las cuales se extrajo contenido y estrategias de búsqueda para acceder y analizarlas referencias utilizadas.

- a. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder update 2009.

- b. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN Núm. 2012.
- c. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence 2006.
- d. Bipolar affective disorder. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005.

Tabla 14: Evaluación obtenida por las Guías de Práctica Clínica extranjeras utilizadas para la elaboración de la presente Guía.

Criterios AGREEII	CANMAT/ ISBD 2009	GPC España 2012	GPC NICE 2006	GPC Escocia 2005
i. Alcance y objetivos	88,89%	100%	100%	88,89%
ii. Participación de los implicados	16,67%	83,33%	83,33%	44,44%
iii. Rigor en la elaboración	54,17%	95,83%	100%	25%
iv. Claridad de presentación	94,44%	100%	100%	100%
v. Aplicabilidad	41,67%	41,67%	100%	0%
vi. Independencia editorial	75%	83,33%	100%	0%
Evaluación Global de la Guía	Recomendada	Muy Recomendada	Muy Recomendada	Recomendada

*Fuente: Elaboración propia. Departamento de Salud Mental. Subsecretaría de Salud Pública/DIPRECE. Ministerio de Salud.

5.4 Formulación de las recomendaciones

El proceso de formulación de recomendaciones se basó en el método Delphi Modificado. Participaron un total de 7 evaluadores, quienes en la primera fase elaboraron un listado de intervenciones, que podrían ser potencialmente recomendadas, basándose en la revisión de la literatura y en su práctica clínica. Luego cada uno de los participantes calificó cada intervención.

Mediante los procedimientos matemáticos recomendado por el método Delphi Modificado se evaluó el grado en que cada intervención fue calificada como “adecuada” y “necesaria” por los participantes, así como el grado de acuerdo o desacuerdo entre los miembros del grupo.

Se recibieron 5 calificaciones, donde se evidenció el grado de acuerdo en el grupo, se analizaron las calificaciones y se realizó una segunda reunión, con el objeto de discutir *in extenso* las intervenciones y sus calificaciones, así como las discrepancias del grupo. Se repasaron las definiciones de “Adecuado” y “necesario” y se elaboró el listado definitivo de recomendaciones a incorporar en la Guía.

5.5 Validación de la guía

EN PROCESO DE REVISIÓN

5.6 Vigencia y actualización de la guía

La GPC tiene una validez de al menos 3 años. Se espera que en la próxima actualización no solo se revise la vigencia de las presentes recomendaciones, sino que también se incorporen los temas aun pendientes de analizar tales como el tratamiento de poblaciones especiales que incluyen el tratamiento de mujeres embarazadas, en etapa de lactancia, pacientes de la tercera edad e incluir un estudio cualitativo que incorpore la visión de las personas afectadas y sus familias.

Lo anterior no deberá restar la posibilidad de adelantar la actualización en el caso de contar con nuevas evidencias que modifique de manera significativa las presentes recomendaciones.

ANEXO 1: EFECTOS ADVERSOS Y MONITOREO DE LA SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los pacientes con trastorno bipolar presentan un riesgo aumentado de comorbilidades médicas, las cuales pueden acentuarse o aparecer con algunos fármacos utilizados en el tratamiento. Debido a esto, es necesario conocer acerca de la seguridad del tratamiento farmacológico empleado, las consideraciones en cuanto al seguimiento y monitoreo recomendado para evitar o minimizar efectos adversos asociados al uso de ciertos fármacos.

Debido a esto es que el monitoreo de seguridad en el manejo del trastorno bipolar tiene como objetivos: detectar morbilidad prevalente y minimizar la morbilidad y mortalidad secundaria a los efectos adversos de los fármacos. Para seguir estos objetivos se han revisado una serie de guías clínicas: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders collaborative guidelines for the management of patients with bipolar disorder 2005, 2007, 2009 y 2013; The International Society for Bipolar Disorders consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder

Treatments 2009; NICE Clinical Guideline: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care 2006; VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults 2010, desde donde se ha extraído información relevante para el monitoreo y seguridad del tratamiento farmacológico.

Parámetros básicos a evaluar en todos los pacientes

Es necesario evaluar lo siguiente:

- a) Historia: comorbilidades médicas (incluyendo factores de riesgo cardiovasculares personales y familiares), uso de medicamentos concomitantes, perfil de efectos adversos de los medicamentos utilizados previamente, factores de riesgos para efectos adversos, hábito tabáquico y uso de alcohol.
- b) Evaluación clínica:
 - a. Examen físico: peso, IMC, circunferencia de cintura, presión arterial.
 - b. Exámenes de laboratorio: hemograma, electrolitos plasmáticos, glicemia, perfil lipídico, prolactinemia, perfil hepático, creatinina, TSH, T4 libre,

gonadotropina coriónica (β -HCG en mujeres en edad fértil), screening de uso de sustancias (en caso de ser requerido), ECG (en personas mayores de 40 años o en caso de estar indicado).

Parámetros especiales a considerar

En ciertas situaciones es relevante considerar la determinación de ciertos parámetros o evaluaciones especiales, tales como:

- a) Imágenes (RNM o TAC) en caso de sospecha de causa secundaria (por ej. Manía de inicio después de los 40 años)
- b) Evaluación neuropsicológica: para una evaluación neurocognitiva más completa se sugiere incluir al menos medidas de cociente intelectual (para tener parámetro del funcionamiento cognitivo general del paciente), memoria verbal, atención y funciones ejecutivas. Sugerencia de evaluaciones de acuerdo a dominios cognitivos:
 - a. Cociente intelectual premórbido: Subtest de vocabulario de WAIS.
 - b. Atención: SPAN de dígitos directo del WAIS, Trail Making test parte A.
 - c. Memoria Verbal: Batería de Eficiencia Mnésica de Signoret, California Verbal Learning Test o el subtest de memoria de WAIS.
 - d. Lenguaje-Denominación: Test de Denominación de Boston.
 - e. Funciones Ejecutivas: Trail Making test parte B, Fluencia Verbal y Wisconsin Card Sorting test.
 - f. Toma de Decisiones: Iowa Gambling Task.

Efectos adversos asociados al uso de fármacos

Aumento de peso: en pacientes que utilizan antipsicóticos atípicos se observa un aumento de peso mayor comparado con aquellos que emplean antipsicóticos típicos o no utilizan antipsicóticos. Además, se ha reportado que el aumento de peso con la combinación de un antipsicótico atípicos más litio o divalproato es mayor frente al uso de litio o divalproato solo.

Estrategias tales como cambios en la dieta y promoción de la actividad física son intervenciones efectivas en reducir el peso, IMC, circunferencia de cintura, además del mejoramiento en el perfil lipídico.

Por otro lado, existe evidencia que pacientes con enfermedad mental severa con tratamiento farmacológico prolongado tienen reducido el gasto metabólico basal, lo cual podría explicar en parte el aumento en el peso(71). (Ver tabla 10)

Síndrome metabólico y diabetes mellitus 2: las tasas de síndrome metabólico son significativamente mayores en pacientes que reciben antipsicóticos (27% v/s 14%). Reportándose que en pacientes con trastorno bipolar estas tasas varían entre un 25 a 50%.

Para el caso del riesgo de diabetes mellitus 2, la evidencia sugiere un aumento del riesgo frente al uso de antipsicóticos, pero el riesgo individual de cada fármaco aún no ha sido suficientemente definido(71). (Ver tabla 10)

Dislipidemias: existe evidencia que paciente con trastorno bipolar en tratamiento con antipsicóticos atípicos, litio o divalproato existe un aumento en los niveles de triglicéridos y VLDL, y una disminución en los niveles de HDL(71).(Ver tabla 10)

Efectos Secundarios neurológicos: haloperidol ha mostrado un aumento significativo en el riesgo de presentar acatisia y síntomas extrapiramidales. Entre los antipsicóticos atípicos, el uso de ziprasidona, risperidona y olanzapina aumentan el riesgo de presentar síntomas extrapiramidales; mientras que el uso de aripiprazol aumenta el riesgo de acatisia(71).(Ver tabla 10)

Reacciones dermatológicas: se ha reportado el aumento del riesgo de rash severos que incluyen la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) frente al uso de lamotrigina, en donde el riesgo se ha asociado a la rápida titulación y aumenta frente al uso concomitante de divalproato o aripiprazol. Carbamazepina también se ha asociado a la aparición de rash y SSJ(71).

Síntomas gastrointestinales: litio y divalproato se asocian habitualmente a la presencia de náuseas, vómitos y diarrea, ocurriendo en el 35 a 45% de los pacientes. Sin embargo,

divalproato es mejor tolerado respecto al ac.valproico. Los efectos reportados comúnmente se asocian al iniciar o frente a aumentos rápidos de las dosis de litio. La titulación gradual, ingerir alimentos junto al fármaco o utilizar fórmulas de liberación prolongada pueden disminuir las náuseas(9).

Toxicidad renal: el uso de litio se ha asociado con condiciones renales tales como diabetes insípida, síndrome nefrótico y falla renal. Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con litio presentan un episodio de intoxicación con litio, el cual puede disminuir la tasa de filtración glomerular. Este deterioro de la función renal se ha asociado principalmente a altos niveles plasmáticos de litio, uso de otros medicamentos en forma concomitante, comorbilidades médicas y a la edad, más que al tiempo de utilización del litio (9). Sin embargo, la mayoría de los pacientes tratados con litio por largos periodos de tiempo no desarrollan insuficiencia renal crónica.

Efectos secundarios hematológicos: se han reportado efectos hematológicos relacionados a las dosis de anticonvulsivantes, en particular carbamazepina. La presencia de leucopenia se ha reportado en cerca del 7% de los adultos en tratamiento con carbamazepina, principalmente durante los 3 primeros meses del tratamiento, tal manifestación es generalmente reversible mediante la reducción de las dosis o la suspensión de la medicación. El riesgo de las discrasias sanguíneas aumenta con la edad, siendo 2 veces frecuente en los pacientes mayores.

Pacientes que se encuentren en tratamiento con clozapina o se inicie este fármaco, se debe iniciar el tratamiento previo a la realización de un perfil hematológico, y luego continuar con un monitoreo estricto de los parámetros hematológicos(9) (Ver Norma Técnica de Uso Clínico de Clozapina 2000 (283)).

Efectos secundarios cardiovasculares: se ha reportado una prolongación del intervalo QT de diversos grados, frente al uso de clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, y haloperidol. Solo ziprasidona prolonga el intervalo QT ≥ 60 ms. El aumento del riesgo de las anomalías en el intervalo QT se ha asociado a personas mayores de 65 años, uso de antidepresivos tricíclicos, tioridazina, droperidol y altas dosis de antipsicóticos.

La presencia de anomalías en el intervalo QT o en la onda T no se asocia significativamente frente al uso de antipsicóticos, pero sí frente a la terapia con litio. Casi

el 60% de los pacientes en tratamiento con litio experimentan alteraciones electrocardiográficas(9).

Efectos secundarios endocrinos: el tratamiento de mantenimiento con litio aumenta el riesgo de hipotiroidismo, lo cual ha sido asociado a un riesgo aumentado de episodios afectivos, ciclaje rápido y mayor severidad en los episodios depresivos. De los pacientes mayores que reciben litio como tratamiento sobre el 30% requieren reemplazo de hormona tiroidea o presentan niveles elevados de TSH, debido a esto es necesario realizar controles de la función tiroidea en aquellos pacientes que reciben como tratamiento litio.

En pacientes tratados con litio o divalproato se ha reportado anomalías en el ciclo menstrual. Además, de las altas tasas de anomalías en el ciclo menstrual reportadas para divalproato se ha asociado a hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico, esto último se ha visto en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con divalproato(9).

Tabla 15: Efectos *adversos de Antipsicóticos*

Fármaco	Efecto Adverso Significativo	Efecto Adverso Serio
<i>Aripiprazol</i>	Acatisia, ansiedad	Síndrome neuroléptico maligno
<i>Clozapina</i>	Efectos anticolinérgicos, diabetes, hiperlipidemia, sialorrea, sedación, incontinencia urinaria, aumento de peso.	Síndrome neuroléptico maligno, agranulocitosis.
<i>Haloperidol</i>	Síndrome extrapiramidal	Síndrome neuroléptico maligno, disquinesia tardía.
<i>Olanzapina</i>	Efectos anticolinérgicos, diabetes, hiperlipidemia, sedación, aumento de peso.	Síndrome neuroléptico maligno
<i>Quetiapina</i>	Diabetes, hiperlipidemia, sedación, aumento de peso.	Síndrome neuroléptico maligno
<i>Risperidona</i>	Síndrome extrapiramidal, diabetes, hiperlipidemia, hiperprolactinemia, aumento de peso.	Síndrome neuroléptico maligno
<i>Ziprazidona</i>	Interacción con otros fármacos, diabetes, hiperlipidemia.	Síndrome neuroléptico maligno, ensanchamiento del complejo QRS.

Extraída y traducida de VA/DoD *Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults 2010*

Tabla 16: Comparación relativa de efectos adversos de antipsicóticos atípicos

Efecto Adverso	Aripiprazol	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona
<i>Efectos Anticolinérgicos</i>	+	++++	+++	+	+	+
<i>Efectos extrapiramidales</i>	+	0	+	0	++	+
<i>Hiperglicemia</i>	+	++++	+++	++	+	0
<i>Hiperlipidemia</i>	+	++++	+++	++	+	0
<i>Hiperprolactinemia</i>	+	+	+	+	+++	+
<i>Síndrome Neuroléptico Maligno</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Hipotensión ortostática</i>	+	++++	+	+++	++	+
<i>Prolongación intervalo QT</i>	0	++	+	++	++	+++
<i>Sedación</i>	+	++++	+++	+++	++	+
<i>Disquinesia Tardía</i>	0	0	0	0	+	+
<i>Aumento de peso</i>	0	++++	+++	++	++	0

Efectos extrapiramidales incluyen: distonía, acatiasia y pseudoparkinsonismo.

Incidencia: 0 = poco probable; + = baja probabilidad; ++ = probabilidad baja-moderada; +++ = probabilidad moderada-alta; ++++ = probabilidad alta.

Extraída y traducida de VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults 2010

Tabla 17: principales efectos adversos de los medicamentos usado en monoterapia a dosis recomendadas en tratamiento de mantenimiento

Medicamento	Cognitivo	Sedación	Aumento de peso	Otros
Litio	++	0/+	++	Malestar gastrointestinal (inicialmente), alteración tiroidea, renal (diabetes nefrogénica), temblor, dermatológico
Lamotrigina	0	0	0	Rash, cefalea transitoria
Valproato	+ / ++	+ / ++	++	Temblor, pérdida de cabello, hepático, síndrome ovario poliquístico, pancreatitis (raro)
Carbamazepina	+ / ++	+	+	Hematológico, rash, diplopia, ataxia, interacciones con drogas
Oxcarbazepina	+	+	+ / 0	Rash, interacciones con ACOs, diplopia
Olanzapina	¿? ^a	++	+++	Hiperlipidemia, síndrome metabólico
Risperidona	¿? ^a	++	+	Hiperprolactinemia, síndrome extrapiramidal, Hiperlipidemia, síndrome metabólico
Quetiapina	¿? ^a	++	++	Hiperlipidemia, síndrome metabólico
Ziprasidona	0	0	0	Prolongación QTc (de dudosa importancia clínica), activación /agitación inicial(baja dosis)

Aripiprazol	¿? ^a	0/+	0	Activación/ansiedad inicial
Clozapina	¿? ^a	++	+++	Anemia aplásica (monitoreo requerido), hipotensión ortostática, anticolinérgico, hiperlipidemia, síndrome metabólico

Adaptado de Goodwin, F. K. and K. R. Jamison (2007). *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. New York, Oxford University Press.

^a Los antipsicóticos atípicos en un grado variable pueden causar sedación e impedimento cognitivo leve.

Tabla 18: Calendario de monitoreo

Test o medición	Monitoreo a todos los pacientes		Monitoreo para fármacos específicos			
	Evaluación de salud inicial	Evaluación anual	Antipsicóticos	Litio	Valproato	Carbamazepina
<i>Hábito tabáquico/ consumo de alcohol</i>	×	×				
<i>Circunferencia de cintura</i>	×	×				
<i>Presión arterial</i>	×	×				
<i>Peso y Talla (IMC)</i>	×	×	Al inicio y cada 3 meses durante el primer año con adecuado control	Al inicio y frente necesidad de control por aumento de peso	Al inicio y a los 6 meses si el paciente aumenta de peso rápidamente	Al inicio y a los 6 meses si el paciente aumenta de peso rápidamente
<i>Función tiroidea</i>	×	×		Al inicio y cada 6 meses frente a un adecuado control		
<i>Perfil hepático</i>	×				Al inicio y a los 6 meses	Al inicio y a los 6 meses
<i>Función renal</i>	×			Al inicio y cada 6 meses, aumentar frecuencia ante uso de IECA, diuréticos o AINES		Urea y electrolitos cada 6 meses
<i>Hemograma</i>	×				Al inicio y a los 6 meses	Al inicio y a los 6 meses

<i>Glicemia</i>	×	×	Al inicio y a los 3 meses (al mes si se utiliza olanzapina) con adecuado control			
<i>Perfil lipídico</i>	×	>40 años	Al inicio y a los 3 meses con adecuado control			
<i>ECG</i>	Si lo amerita por historia o cuadro clínico		Al inicio frente a factores de riesgo cardiovascular	Al inicio frente a factores de riesgo cardiovascular		
<i>Prolactinemia</i>	Adolescentes		Al utilizar risperidona: al inicio y frente a síntomas			
<i>Screening de drogas</i>	Si lo amerita por historia o cuadro clínico					
<i>EEG, RNM o TAC</i>	Frente a sospecha de etiología orgánica o comorbilidad					
<i>Niveles plasmáticos</i>				Luego de 1 semana de iniciado o frente a cambios de dosis hasta niveles estables, luego cada 3 meses	Solo frente a ineffectiva, pobre adherencia o toxicidad	Cada 6 meses
<i>β HCG</i>	En mujeres en edad fértil					

Adaptado y traducido de NICE Clinical Guideline: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care 2006 VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults 2010

ANEXO 2: INSTRUMENTO MDQ

Cuestionario sobre su estado de ánimo Mood Disorder Questionnaire (MDQ)

Nombre:	Edad:	Fecha:
---------	-------	--------

1 ¿Le sucedió alguna vez que por un cierto período de tiempo usted comenzó a sentirse o actuar diferente de cómo era, y...

	Sí	No
... se sintió bien o con el ánimo tan elevado, o tan "hiperactivo", que algunos pensaron que usted no era la misma persona de siempre; o estuvo tan animado o "hiperactivo", que se metió en problemas o en dificultades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... estaba tan irritable, que le gritaba a la gente; o iniciaba peleas o discusiones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... se sentía mucho más seguro de sí mismo que otras veces?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... dormía mucho menos que de costumbre, pero notaba que no sentía falta de sueño?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hablaba mucho más, o mucho más rápido que de costumbre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... le pasaban las ideas muy rápidamente por la cabeza o no podía pensar lentamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... se distraía muy fácilmente por las cosas que sucedían a su alrededor, al punto de que necesitaba hacer un gran esfuerzo en concentrarse o en continuar lo que estaba haciendo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... tenía más energía que de costumbre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... estaba mucho más activo o hacía muchas más cosas que de costumbre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... era socialmente mucho más activo y comunicativo, al punto de que –por ejemplo– telefoneaba a amistades en medio de la noche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... se interesaba en el sexo más que de costumbre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hacía cosas que no eran comunes en usted, o que la gente podía haber considerado excesivas, tontas o arriesgadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... el gastar dinero le causó problemas a usted o su familia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2 Si usted marcó **Sí** más de una vez, ¿ocurrieron varias de esas situaciones juntas en un mismo período de tiempo?

	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3 ¿Cuántas dificultades le causaron cualquiera de las situaciones mencionadas (por ejemplo, no poder trabajar, problemas familiares, de dinero o legales; enfrascarse en discusiones o peleas)? Por favor marque sólo una de las siguientes respuestas:

Ningún problema Problema menor Problema moderado Problema serio

4 ¿Alguno de sus familiares directos (es decir, hijos, hermanos, padres, abuelos, tíos) padeció alguna vez de un trastorno maníaco-depresivo o bipolar?

	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5 ¿Le ha dicho alguna vez un profesional médico que usted padece de un trastorno maníaco-depresivo o bipolar?

	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Este Cuestionario ha sido diseñado exclusivamente con o medio de evaluación y no deberá utilizarse como instrumento de diagnóstico.
Reprinted with permission from Dr. Robert M. A. Hirschfeld.
Validado en Chile por: P. Vöhringer, J. Cabrera, K. Alvear 2007

Cuestionario sobre su estado de ánimo

Mood Disorder Questionnaire (MDQ)

Screening bipolaridad es Positivo con:

- 1** Marcar 7 o más respuestas "sí" en ítem 1
- 2** Marcar "sí" que los síntomas ocurrieron al mismo tiempo en ítem 2
- 3** Marcar que el deterioro psicosocial fue determinado como "problema moderado o severo"

ANEXO 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Crterios CIE 10 para T. Bipolar

Trastorno caracterizado por la presencia de episodios reiterados (es decir, al menos dos) en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del paciente están profundamente alterados, de forma que en ocasiones la alteración consiste en una exaltación del estado de ánimo y un aumento de la vitalidad y del nivel de actividad (manía o hipomanía) y en otras, en una disminución del estado de ánimo y un descenso de la vitalidad y de la actividad (depresión). Lo característico es que se produzca una recuperación completa entre los episodios aislados. A diferencia de otros trastornos del humor (afectivos) la incidencia en ambos sexos es aproximadamente la misma. Dado que los pacientes que sufren únicamente episodios repetidos de manía son relativamente escasos y de características muy parecidas (antecedentes familiares, personalidad premórbida, edad de comienzo y pronóstico a largo plazo) al resto de los pacientes que tienen al menos episodios ocasionales de depresión, estos pacientes se clasifican como otro trastorno bipolar (F31.8).

Los episodios de manía comienzan normalmente de manera brusca y se prolongan durante un período de tiempo que oscila entre dos semanas y cuatro a cinco meses (la duración mediana es de cuatro meses). Las depresiones tienden a durar más (su duración mediana es de seis meses), aunque rara vez se prolongan más de un año, excepto en personas de edad avanzada. Ambos tipos de episodios sobrevienen a menudo a raíz de acontecimientos estresantes u otros traumas psicológicos, aunque su presencia o ausencia no es esencial para el diagnóstico. El primer episodio puede presentarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud. La frecuencia de los episodios y la forma de las recaídas y remisiones pueden ser muy variables, aunque las remisiones tienden a ser más cortas y las depresiones más frecuentes y prolongadas al sobrepasar la edad media de la vida.

Incluye:

Trastorno maníaco-depresivo.
 Psicosis maníaco-depresiva.
 Reacción maníaco-depresiva.
 Pautas para el diagnóstico.

F31.0 Trastorno bipolar, episodio actual maníaco-hipomaníaco

- a) El episodio actual satisfaga las pautas de hipomanía (F30.0).
- b) Se haya presentado al menos otro episodio maníaco-hipomaníaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.

F31.1 Trastorno bipolar, episodio actual maníaco sin síntomas psicóticos

- a) El episodio actual satisfaga las pautas de manía sin síntomas psicóticos (F30.1).
- b) Se haya presentado al menos otro episodio maníaco-hipomaníaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.

F31.2 Trastorno bipolar, episodio actual maníaco con síntomas psicóticos

- a) El episodio actual satisfaga las pautas de manía con síntomas psicóticos (F30.2).
- b) Se haya presentado al menos otro episodio maníaco-hipomaníaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.

F31.3 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo leve o moderado

a) El episodio actual satisfaga las pautas de episodio depresivo leve (F32.0) o moderado (F32.1).

b) Se haya presentado al menos otro episodio maníaco-hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.

Se puede utilizar un quinto carácter para especificar la presencia o ausencia de síntomas somáticos en el episodio depresivo actual:

F31.30. Sin síndrome somático

F31.31 Con síndrome somático.

F31.4 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave sin síntomas psicóticos

a) El episodio actual satisfaga las pautas de episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F32.2).

b) Se haya presentado al menos otro episodio maníaco-hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.

F31.5 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave con síntomas psicóticos

a) El episodio actual satisfaga las pautas de episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (F32.3).

b) Se haya presentado al menos otro episodio maniaco-hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.

F31.6 Trastorno bipolar, episodio actual mixto

El enfermo ha padecido en el pasado por lo menos un episodio maniaco-hipomaniaco, maníaco o mixto y en la actualidad presenta una mezcla o una sucesión rápida de síntomas maníacos, maniaco-hipomaniacos y depresivos.

Pautas para el diagnóstico

Alternancia de los episodios maníacos y depresivos, separados por períodos de estado de ánimo normal, aunque no es raro encontrar un estado de humor depresivo se acompañe durante días o semanas de hiperactividad y logorrea o que un humor maníaco e ideas de grandeza se acompañe de agitación y pérdida de la vitalidad y de la libido. Los síntomas maníacos y depresivos pueden también alternar rápidamente, de día en día o incluso de hora en hora. El diagnóstico de trastorno bipolar mixto sólo deberá hacerse si ambos tipos de síntomas, depresivos y maníacos, son igualmente destacados durante la mayor parte del episodio actual de enfermedad, que debe durar.

Excluye: Episodio afectivo mixto aislado (F38.0).

F31.7 Trastorno bipolar, actualmente en remisión

El enfermo ha padecido al menos un episodio maníaco, maníaco-hipomaniaco o mixto en el pasado y por lo menos otro episodio maníaco, maníaco-hipomaniaco, depresivo o mixto, pero en la actualidad no sufre ninguna alteración significativa del estado de ánimo ni la ha sufrido en varios meses. No obstante, puede estar recibiendo tratamiento para reducir el riesgo de que se presenten futuros episodios.

F31.8 Otros trastornos bipolares**Incluye:**

Trastorno bipolar de tipo II.
Episodios maníacos recurrentes.

F31.9 Trastorno bipolar sin especificación**Criterios DSMIV – TR para Trastorno Bipolar****Trastorno Bipolar Tipo I:**

Presencia de al menos un episodio maníaco o mixto. Se describen a continuación los criterios diagnósticos según las características del episodio más reciente. Los síntomas de cada uno de los episodios se describen en la tabla siguiente.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio maníaco único (296.0x)

- a) Presencia de un episodio maníaco único, sin episodios depresivos mayores anteriores.
- b) El episodio maníaco no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Criterios para el diagnóstico de F31.0 Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco-hipomaníaco (296.40)

- a) Actualmente (o el más reciente) en un episodio maníaco-hipomaníaco.
- b) Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.
- c) Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- d) Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Especificar:

Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

Con ciclos rápidos

Criterios para el diagnóstico de F31 Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco (296.4x)

- a) Actualmente (o el más reciente) en un episodio maníaco.
- b) Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto.
- c) Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):

Con síntomas catatónicos**De inicio en el posparto***Especificar:***Especificaciones de curso longitudinal** (con o sin recuperación interepisódica)**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)**Con ciclos rápidos****Criterios para el diagnóstico de F31 Trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo (296.5)**

- a) Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor.
- b) Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.
- c) Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):**Crónico.****Con síntomas catatónicos.****Con síntomas melancólicos.****Con síntomas atípicos.****De inicio en el posparto.***Especificar:***Especificaciones de curso longitudinal** (con y sin recuperación interepisódica).**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores).**Con ciclos rápidos.****Criterios para el diagnóstico de F31 Trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto (296.6x)**

- a) Actualmente (o el más reciente) en un episodio mixto.
- b) Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto.
- c) Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Trastorno Bipolar Tipo II:

Presencia de episodios depresivos mayores recidivantes con episodios hipomaníacos.

Criterios para el diagnóstico de F31.8 Trastorno Bipolar Tipo II (296.89):

- a) Aparición de uno o más episodios depresivos mayores.
- b) Acompañados por al menos un episodio maníaco-hipomaníaco.
- c) Ausencia de un episodio maníaco o mixto

ANEXO 4: Criterios DSM IV-TR para episodios de manía, hipomanía, depresivo y mixtos

Episodio de manía

a) Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

b) Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

1. autoestima exagerada o grandiosidad,
2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
3. más hablador de lo habitual o verborreico,
4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado,
5. distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes),
6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora,
7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., compras excesivas, indiscreciones sexuales o inversiones económicas sin sentido)

c) Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.

d) La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

e) Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. Una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

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

Episodio de hipomanía

a) Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.

b) Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

1. autoestima exagerada o grandiosidad,
2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño),
3. más hablador de lo habitual o verborreico,
4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado,

5. distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora,
7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., compras excesivas, indiscreciones sexuales o inversiones económicas sin sentido).

c) El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.

d) La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.

e) El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.

f) Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a los maníaco-hipomaniacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, TEC, terapia lumínica) no deben diagnosticarse como trastorno bipolar II.

Episodio mixto

a) Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un período de 1 semana.

b) La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir que el paciente se dañe a sí mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

c) Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

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

Episodio depresivo mayor

a) Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser 1 estado de ánimo depresivo o 2 pérdida de interés o de la capacidad para sentir placer.

Nota: No se incluyen los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

1. estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable,
2. disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás),
3. pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables,
4. insomnio o hipersomnia casi cada día,
5. agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido),
6. fatiga o pérdida de energía casi cada día,
7. sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo),
8. disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena),
9. pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

b) Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

c) Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

d) Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).

e) Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

ANEXO 5: Cambios propuestos por el DSM-5 para el Trastorno Bipolar

Consideraciones generales de los cambios al Trastorno Bipolar en los criterios DSM-5

A mediados del 2013, aparecerá una nueva edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, DSM-5, que incluirá modificaciones a los criterios ya existentes.

De manera general, en los criterios para episodio maníaco, se ha agregado como criterio A “incremento anormal y persistente de la actividad o energía”, que previamente solo incluía “un periodo distinto de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable”.

Un episodio maníaco que aparezca durante un tratamiento antidepresivo puede calificar como un episodio maníaco de trastorno bipolar, con la salvedad que los síntomas persistan más allá del efecto fisiológico del tratamiento. Además se ha eliminado la categoría de episodio mixto, para agregar un especificador de “características mixtas”, que requiere la presencia de tres síntomas de polaridad opuesta al episodio en curso y que puede ser utilizado en episodios maníacos, hipomaníacos y depresivos.

Las condiciones “trastorno bipolar no especificado (NOS)” se ha cambiado a “condiciones bipolar no especificado en otro lugar (NEC)”. Se han agregado además trastorno bipolar inducido por sustancias y trastorno bipolar asociado con una condición médica general (99).

Es posible que estas modificaciones produzcan cambios importantes en la conducta del clínica tanto en la detección como tratamiento, así como en la futura investigación farmacológica, aspecto que deberán abordarse en futuras versiones de esta guía (284).

A continuación se entrega mayor detalle respecto a las modificaciones anteriormente mencionadas respecto a los criterios DSM-5.

Trastorno Bipolar y otros trastornos relacionados en criterios DSM-5

- Episodios hipomaníaco: el criterio A ha incluido como síntoma central el aumento de la energía/actividad.
- Episodio maníaco: el criterio A ha incluido como síntoma central el aumento de la energía/actividad.

- Episodio depresivo mayor: se ha propuesto la eliminación de la exclusión del duelo y se ha agregado una nota para aclarar a los clínicos la forma de diferenciar la depresión mayor del duelo y otras reacciones debidas a pérdidas.

Propuesta de los criterios DSM- 5: características mixtas como especificador

- (1) Si predomina la manía o hipomanía, se cumplen todos los criterios para episodio de manía o episodio de hipomanía y existen al menos tres de los siguientes síntomas la mayor parte del día, casi cada día durante el episodio:
 - a. Disforia o ánimo depresivo prominente referido tanto por autoreporte (p.e. sentimientos de tristeza o vacío) o por la observación de otros (p.e. aspecto de tristeza).
 - b. Disminución por el interés o experimentar placer en casi todas o todas las actividades (referidas por autoreporte u observable por otros).
 - c. Enlentecimiento psicomotor casi cada día (debe ser referido u observado por otros, y no la mera sensación de estar enlentecido).
 - d. Fatiga o pérdida de energía
 - e. Sentimientos de minusvalía, culpa excesiva o inapropiada (no solo por mero autoreporte o culpabilidad por estar enfermo)
 - f. Pensamiento recurrentes de muerte (no solo temor a morir), ideación suicida recurrente sin plan específico, o intento de suicidio o plan específico para cometer suicidio.
- (2) Si predomina la depresión, se cumplen todos los criterios de episodio depresivo mayor , y existen al menos tres de los siguientes síntomas la mayor parte del día, casi cada día durante el episodio:
 - a. Humor elevado, expansivo.
 - b. Autoestima exagerada o grandiosidad.
 - c. Más hablador de lo habitual o verborreico.
 - d. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de pensamiento acelerado.
 - e. Aumento de la energía o actividades (ya sea socialmente, en el trabajo, estudios o sexual).
 - f. Aumento o excesivo interés por actividades riesgosas, con alto potencial de daño o consecuencias graves (p.e. compras irrefrenables o excesivas, indiscreciones sexuales o inversiones económicas sin sentido).
 - g. Disminución en la necesidad de dormir (sensación de descanso con menos horas de sueño de lo habitual para diferenciarlo del insomnio).
- (3) Los síntomas mixtos son observable por otros y representan cambios en la conducta usual de la persona.
- (4) Para aquellos que cumplen simultáneamente con los criterios de manía y depresión, estos deberán especificarse como episodio maníaco, con características mixtas, debido al deterioro marcado y severidad clínica de la manía.
- (5) El especificador de síntomas mixtos se puede aplicar a episodios depresivos experimentador en un trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar I o bipolar II.
- (6) Los síntomas mixtos no se deben al efecto de consumo de sustancias (p.e. abuso de drogas, medicamentos u otro tratamiento)

ANEXO 6: Comparación de manejo farmacológico para trastorno bipolar propuesto en otras guías de práctica clínica.

Tabla 19: Comparación de guías clínicas para el manejo farmacológico de la fase de mantenimiento

CANMAT/ISBD (2009)	British Association for Psychopharmacology (2009)	Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. España (2012)
<p>- Primera línea: Litio, lamotrigina monoterapia (eficacia limitada en prevenir manía), valproato, olanzapina, quetiapina, litio o valproato + quetiapina, risperidona LAI, risperidona adjunta LAI, aripiprazol (principalmente evita manía), ziprasidona adjunta</p> <p>- Segunda línea: Carbamazepina, litio + valproato, litio + carbamazepina, litio o valproato + olanzapina, litio + risperidona, litio + lamotrigina, olanzapina + fluoxetina</p> <p>- Tercera línea: Fenitoina adjunta, clozapina adjunta, TEC adjunta, topiramato adjunto, ácidos omega 3 adjunto, oxcarbazepina adjunta, gabapentina adjunta</p> <p>- No recomendado: Flupentixol adjunto, monoterapia con gabapentina, topiramato o antidepresivos</p>	<p>- Polo predominante depresivo:</p> <p>Primera línea: Quetiapina, lamotrigina.</p> <p>Segunda línea: Litio</p> <p>Tercera Línea: Terapia combinada</p> <p>- Polo predominante maníaco:</p> <p>Primera línea: Litio, aripiprazol, quetiapina, valproato u olanzapina</p> <p>Segunda línea: carbamazepina</p> <p>Tercera línea: Terapia combinada</p>	<p>- Primera línea: Litio, lamotrigina (no recomendado en monoterapia en prevención de episodios maníacos), litio + divalproato, valproato monoterapia (prevención de nuevos episodios maníacos), olanzapina (prevención de nuevos episodios maníacos), olanzapina + litio o divalproato, quetiapina + litio o valproato, ziprasidona + litio o valproato, aripiprazol (prevención episodios maníacos) o combinación con litio o valproato</p> <p>- Segunda línea: Carbamazepina</p> <p>- No recomendado: uso de antidepresivos en largo plazo.</p>

Adaptado de guía CANMAT/ISBD, Guía British Association for Psychopharmacology(285), Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. España (2012)(1)

Tabla 20: Manejo farmacológico de la manía aguda. Comparación de diversas Guías de Práctica Clínica.

CANMAT/ISBD (2009)	British Association for Psychopharmacology (2009)	Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. España (2012)
<p>- Primera línea: Litio, divalproato, olanzapina, risperidona, quetiapina, quetiapina XR, aripiprazol, ziprasidona, litio o divalproato + risperidona, litio o divalproato+ quetiapina, litio o divalproato + olanzapina, litio o divalproato + aripiprazol</p> <p>- Segunda línea: Carbamazepina, Terapia electroconvulsiva, litio + divalproato, asenapina, litio o divalproato + asenapina, paliperidona monoterapia</p> <p>- Tercera línea: Haloperidol, clorpromazina, litio o divalproato + haloperidol, litio + carbamazepina, clozapina, oxcarbazepina</p> <p>- No recomendado: Monoterapia con gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamilo, tiagabina, risperidona+carbamazepina, olanzapina+carbamazepina</p>	<p>- Primera línea: Síntomas Leves: antipsicóticos atípicos o valproato o litio o carbamazepina.</p> <p>Síntomas Graves: Antipsicóticos atípicos o Benzodiazepinas (IM si se requiere) + Antipsicótico o valproato (VO)</p> <p>- Segunda línea: Agregar antipsicótico atípico si es que ya está en litio o valproato (combinación)</p> <p>- Pacientes refractarios: Clozapina, Terapia electroconvulsiva</p>	<p>- Primera línea: Síntomas graves (o menos): antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol)</p> <p>Síntomas menos graves o antecedentes de buena respuesta: Litio o valproato.</p> <p>Benzodiazepinas adjunto para manejo de agitación.</p> <p>- Segunda línea: Haloperidol, ziprasidona y asenapina</p> <p>- Pacientes refractarios: Clozapina</p> <p>- No recomendado: Monoterapia con gabapentina, lamotrigina, topiramato. Se desaconseja uso de carbamazepina / oxcarbazepina en forma rutinaria para el manejo de manía y Valproato en mujeres en edad fértil</p>

Adaptado de guía CANMAT/ISBD, Guía British Association for Psychopharmacology(285), Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. España (2012)(1)

Tabla 21: Comparación de guías clínicas para el manejo farmacológico del episodio depresivo bipolar

CANMAT/ISBD (2009)	British Association for Psychopharmacology (2009)	Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. España (2012)
<p>- Primera línea: Litio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XR, litio o divalproato + ISRS, olanzapina + ISRS, litio + divalproato, litio o divalproato + bupropion</p> <p>- Segunda línea: Quetiapina + ISRS, divalproato, litio o divalproato + lamotrigina, modafinilo adjunto</p> <p>- Tercera línea: Carbamazepina, olanzapina, litio + carbamazepina, litio + pramipexol, litio o divalproato + venlafaxina, litio + IMAO, TEC, litio o divalproato o AAP + ATC, litio o divalproato o carbamazepina + ISRS + lamotrigina, EPA adjunto, riluzole adjunto, topiramato adjunto</p> <p>- No recomendado: Monoterapia gabapentina, monoterapia aripiprazol</p>	<p>- Tratamiento inicial: Quetiapina o lamotrigina, quetiapina o lamotrigina + ISRSs</p> <p>- Síntomas menos graves: litio o valproato</p> <p>- Grave: considerar TEC</p> <p>- No recomendado: antidepresivos en monoterapia, antidepresivos tricíclicos.</p>	<p>• Primera línea: Quetiapina, quetiapina XR, lamotrigina (monoterapia o combinación con litio), litio</p> <p>• No recomendado: Antidepresivos monoterapia, aripiprazol o ziprasidona monoterapia.</p>

Adaptado de guía CANMAT/ISBD, Guía British Association for Psychopharmacology(285), Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. España (2012)(1)

ISRS: antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina; IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa, TEC: terapia electroconvulsiva; AAP antipsicótico atípico, ATC: antidepresivo tricíclico, EPA: ácido eicosapentaenoico.

ANEXO 7: ABREVIATURAS & GLOSARIO DE TÉRMINOS

Aleatorización: Procedimiento por el que la selección de una muestra y/o la asignación a un tratamiento u otro dentro de un estudio, se hace por mecanismos de azar. En muestras suficientemente grandes, reduce las diferencias entre los distintos grupos y permite comparar el efecto de la variable estudiada sobre ellos.

Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE): Instrumento de evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica. Se entiende por calidad de las guías de práctica clínica la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de la guía han sido señalados de forma adecuada y en que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente, y se pueden llevar a la práctica.

AVISA: Años de Vida Ajustados por discapacidad (disability-adjusted life year o DALY)

AVPD: Años de vida vividos con discapacidad (Years Lived with Disability o YLD)

AVPM: Años de vida perdidos por muerte prematura (years of life lost o YLL)

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments.

CCI: Coeficiente de correlación intraclase.

Ciclador Rápido: Paciente de trastorno bipolar que presenta más de tres episodios afectivos anuales.

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, 10ª versión.

Cochrane Library: Base de datos sobre efectividad producida por la Colaboración Cochrane, compuesta, entre otras, por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.

Comorbilidad: Presencia de varias enfermedades añadidas o asociadas.

COSAM: Consultorios de Salud Mental.

Derivación asistida: Proceso de derivación desde un nivel de especialidad a otro, que implica un proceso de seguimiento del usuario.

DMS-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4ª edición. Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ta Edición)

EE: emoción expresada.

Efectividad: Resultado de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en la práctica habitual, en condiciones no experimentales.

Eficacia: Resultado de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en condiciones experimentales y/o controladas, por ejemplo, en un ensayo clínico.

EMT: estimulación magnética transcraneal

Ensayo Clínico: Estudio experimental para valorar la eficacia y la seguridad de un tratamiento o intervención.

Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA): Tipo de ensayo clínico en el que los pacientes son asignados de forma aleatoria, por medio del azar, a los distintos tratamientos que se comparan.

Especificidad: es la proporción de personas sin enfermedad y con resultado negativo en la prueba realizada para detectarla.

Estadísticamente Significativo: En un contraste estadístico, si la probabilidad de que las diferencias en el efecto encontradas al comparar dos grupos es menor de un nivel de significación previamente definido, se dice que las diferencias son estadísticamente significativas; esto es, que es muy poco probable que las diferencias observadas entre tratamientos o grupos comparados se deban al azar. Normalmente se utiliza un nivel de significación del 5%, ($p < 0,05$). No obstante, debe tenerse en cuenta que una diferencia entre tratamientos puede ser estadísticamente significativa pero que ello no siempre implica que la diferencia encontrada sea "clínicamente significativa" o relevante.

Estudio Ciego: Un estudio en el que alguno de los implicados en el mismo no conoce qué persona está recibiendo uno u otro tratamiento (o placebo). La ocultación del tratamiento se usa para prevenir que los resultados de una investigación resulten "influenciados" por el efecto placebo o por el sesgo del observador. Para valorar correctamente el cegamiento es necesario conocer quién ha sido cegado en el estudio (pacientes, investigadores, profesionales sanitarios, adjudicadores de resultados y/o estadísticos). Estudio doble ciego: se denomina a aquellos estudios ciegos en los que ni los pacientes ni los clínicos participantes conocen qué tratamientos se administran a cada grupo.

Estudio de Cohorte: Consiste en el seguimiento de una o más cohortes (grupos) de individuos que presentan diferentes grados de exposición a un factor de riesgo y en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

Estudio Observacional: Aquel en el que el factor estudiado no se controla directamente por los investigadores, sino que éstos se limitan a observar, medir y analizar determinadas variables en los sujetos sin alterar su tratamiento habitual.

Evidencia: Se refiere a medidas objetivas y verificadas (pruebas). Medicina basada en la evidencia, o medicina basada en pruebas científicas.

Factor de Riesgo: Todo evento o entorno que eleva la probabilidad de ocurrencia de un evento adverso o de desarrollar una enfermedad.

FDA: Food and Drug Administration (EEUU)

FFT: Family-focused therapy (Psicoterapia enfocada en la familia)

Guía de Práctica Clínica (GPC): Conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.

HAM-D: Escala de Hamilton de Depresión.

Ideación Suicida: Pensamientos acerca de la voluntad de quitarse la vida, con o sin planificación o método.

IPSRT: Terapia interpersonal y de ritmos sociales.

IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa. Grupo de fármaco catalogado dentro del grupo de los antidepresivos.

Incidencia: Número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. Indica la probabilidad de que un individuo, libre de enfermedad, la desarrolle en un período determinado.

Intento Suicida: Conductas o actos que intencionalmente busca el ser humano para causarse daño hasta alcanzar la muerte no logrando la consumación de ésta.

ISRS: inhibidores selectivos de la Recaptación de Serotonina. Grupo de fármacos catalogado dentro del grupo de los antidepresivos.

LAI: long acting release.

Letalidad: Proporción de personas que fallecen de una enfermedad entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados.

Litemia: Concentración de litio en sangre.

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Scale.

MDQ: Mood Disorder Cuestionnaire.

Metanálisis: Técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (de test diagnósticos, ensayos clínicos, cohortes, etc.) sobre una única variable dependiente, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes.

Monitorización: Medición constante y en intervalos cortos de determinadas variables.

Morbilidad: Enfermedad ocasionada.

Mortalidad: Fallecimiento provocado por determinado agente en una población.

NICE: National Institute of Clinical Excellence. Institución que forma parte del NHS (National Health Service británico). Su papel es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

NNT/NNH: Medida de la eficacia de un tratamiento. Es el número de personas que se necesitaría tratar ("number needed to treat", [NNT]) con un tratamiento específico para 330 SANIDAD producir, o evitar, un evento adicional. Del mismo modo se define el número necesario para perjudicar o ("number needed to harm" [NNH]) para evaluar efectos indeseables.

Odds Ratio (OR): Es una medida de la eficacia de un tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control.

Placebo: Sustancia o intervención inerte que se utiliza como control en la investigación clínica. Al administrarlo al grupo control de un estudio, permite que los sujetos no conozcan a qué grupo pertenecen. Se utiliza para reducir posibles sesgos (principalmente, los derivados de las expectativas de los sujetos frente al tratamiento).

Prevalencia: Es la proporción de individuos de una población que presentan una enfermedad o una característica en un momento, o período de tiempo determinado.

Revisión Sistemática (RS): Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el metanálisis.

Revisión Sistemática de Ensayos Controlados: Revisión sistemática en la que los datos son extraídos únicamente de ensayos clínicos controlados, y por tanto, proporciona un alto nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones en temas de salud.

Revisión Cochrane: Revisión sistemática realizada según la metodología de la Colaboración Cochrane y publicada en la Biblioteca Cochrane.

Riesgo Relativo (RR): El cociente entre la tasa de eventos en el grupo tratamiento y control. Su valor sigue la misma interpretación que la OR.

Sensibilidad: es la proporción de personas con una enfermedad y con un resultado positivo en una prueba para detectar dicha enfermedad.

Serie de Casos: También denominada serie clínica, es un tipo de estudio donde se describe la experiencia con un grupo de pacientes con un diagnóstico similar, sin grupo de comparación.

Sesgo: Es un error que aparece en los resultados de un estudio debido a factores que dependen de la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos, y que pueden conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la verdad o incorrectas acerca de los objetivos de una investigación.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia, así como documentos metodológicos sobre el diseño de aquéllas. Los términos relacionados con aspectos metodológicos se basan en el glosario de CASPe.

Síndrome Stevens Johnson (SSJ): es una dermatosis potencialmente fatal caracterizada por una extensa necrosis epidérmica y de mucosas que se acompaña de gran compromiso del estado general. Su presentación clínica es característicamente un eritema multiforme vesiculobuloso de la piel y otros órganos. Es considerado como etapa inicial de una reacción dérmica cuya presentación más severa es la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), una condición inflamatoria sistémica aguda que involucra piel y mucosas en más de 30% de superficie corporal. Su etiología está ligada al uso de algunos fármacos en 60% de los casos, además de infecciones por virus de herpes simple, micoplasma y algunos factores genéticos predisponentes. El SSJ tiene un comienzo repentino y puede estar precedido por un prodromo que dura de 1-14 días con predominio de síntomas constitutivos. La característica fundamental es una lesión cutánea

popular eritematosa en diana que se extiende por expansión periférica desarrollando una vesícula central. También ocurren lesiones en ojos, boca, región genital, anorrectal y uretral.

Síntomas extrapiramidales: síntomas que habitualmente aparecen con el uso de fármacos antipsicóticos, sobretodo con los clásicos (Haloperidol, flufenazina, zivloptexol), aunque también pueden aparecer con fármacos de nueva generación (ej: antipsicóticos atípicos: risperidona). Estos síntomas aparecen por acción antidopaminérgica de estos fármacos. Los cuadros frecuentes son: parkinsonismo (temblor, rigidez en rueda dentada, dificultades para la deambulación y bradicinecia), distonía aguda (contracciones musculares sostenidas que inducen a posturas anómalas, siendo las más frecuentes las crisis oculogiras, tortícolis y opístotonos. Raras ocasiones pueden comprometer la capacidad ventilatoria por espasmo laríngeo).

STEP-BD: Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder.

Suicidalidad: Continuo que va desde la mera ocurrencia hasta la consecución del suicidio, pasando por la ideación, la planificación y el intento suicida.

Suicidio Consumado: Término que una persona en forma voluntaria e intencional hace de su vida. La característica preponderante es la fatalidad y la premeditación.

Tamizaje (screening): Procedimiento en el que se utilizan instrumentos de evaluación poco costosos, de fácil administración y con sensibilidad suficiente para identificar a los sujetos con mayor probabilidad de cumplir cierta condición. Sobre los sujetos identificados de este modo se suele realizar otra evaluación basada en pruebas con mayor sensibilidad y especificidad.

TEC: terapia electroconvulsiva.

TCC: Terapia cognitivo conductual.




Valor predictivo negativo: es la probabilidad de una enfermedad en un paciente con resultado positivo (anormal) en una prueba.

Valor predictivo positivo: es la probabilidad de no sufrir una enfermedad cuando el resultado de la prueba ha sido negativo (normal).

ANEXO 8: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Nivel de evidencia	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos.

Grado de Recomendación	Descripción
A	Altamente recomendada , basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica

Grado de Recomendación Grupo Experto	Descripción
	Altamente recomendada, grupo experto con alto grado de acuerdo al formular la recomendación.
	Recomendada, grupo experto con grado de acuerdo parcial (mayor al 50%) al formular la recomendación.
	Recomendación considerada relevante pero sin lograr acuerdo en el grupo experto.

Bibliografía

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN Núm. 2012
2. UpToDate (Firm). UpToDate online [Internet]. 2001 [cited 2012 Sep 2]. Available from: <http://www.uptodate.com/online>
3. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Washington, D.C.: The Association; 2002.
4. Merikangas K.R, He J.-P, Jin R, Kessler R.C, Sampson N.A, Lee S, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Arch. Gen. Psychiatry Archives of General Psychiatry. 2011;68(3):241-51.
5. Suominen K, Mantere O, Valtonen A, Arvilommi P, Leppamaki, S, Paunio T, Isometza E. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. Bipolar Disorders 2007; 9698-705;
6. Judd LL, Akiskal HS, Endicott J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry; 2002.
7. Judd LL, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. 3rd ed. Arch Gen Psychiatry; 2003.
8. Vicente P B, Rioseco S P, Saldivia B S, Kohn R, Torres P S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM-III-R/CIDI) (ECP). Revista médica de Chile. 2002 May;130(5):527-36.
9. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disorders. 2005;7(s3):5-69.
10. Ministerio de Salud, «Orientaciones técnicas para la Implementación de un Programa Nacional de Prevención del Suicidio,» MINSAL, en revisión, Santiago, 2012.
11. Youngstrom EA, Freeman AJ, McKeown Jenkins M. The Assessment of Children and

Adolescents with Bipolar Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2009 Apr;18(2):353-90.

12. Youngstrom , Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord* 2008; 10: 194-214.
13. Maj M, Yatham LN. *Bipolar Disorder: Clinical and Neurobiological Foundations*. 1st ed. Maj M, Yatham LN, editors. Wiley; 2011.
14. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd Edition. 2nd ed. Oxford University Press, USA; 2007.
15. Stern TA, Herman JB, Gorrindo T, editors. *Massachusetts General Hospital Psychiatry Update & Board Preparation*. Revised. MGH Psychiatry Academy; 2012.
16. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Mark M, et al. A Population-Based Cohort Study of Premorbid Intellectual, Language, and Behavioral Functioning in Patients With Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Nonpsychotic Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 Diciembre;159(12):2027-35.
17. Young AH, Ferrier IN, Michalak EE, editors. *Practical Management of Bipolar Disorder*. 1st ed. Cambridge University Press; 2010.
18. Goldstein BI. Recent Progress in Understanding Pediatric Bipolar Disorder. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2012 Jan 2;166(4):362-71.
19. Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations Between Bipolar Disorder and Other Psychiatric Disorders During Adolescence and Early Adulthood: A Community-Based Longitudinal Investigation. *Am J Psychiatry* 2000 157:1679-81.
20. West SA, McElroy SL, Strakowski SM et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in adolescent mania. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 271-3.
21. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM: Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *British J Psychiatry* 2005; 186:121-1.
22. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, et al. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1641-5.; Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC et al. Lower risk of suicide during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 122-4.
23. De Dios C, Ezquiaga E, García A, Montes JM, Avedillo C, Soler B. Usefulness of the Spanish version of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder in routine clinical practice in outpatients with major depression. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2008;4(1):14.
24. Manning JS. Tools to improve differential diagnosis of bipolar disorder in primary

- care. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2010;12(Suppl 1):17.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bipolar affective disorder. A national clinical guideline. 2005.
 26. Hirschfeld RMA. Screening for bipolar disorder. AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE. 2007;13(7):164.
 27. Zimmerman M. Misuse of the Mood Disorders Questionnaire as a case-finding measure and a critique of the concept of using a screening scale for bipolar disorder in psychiatric practice. Bipolar Disorders. 2012;14(2):127-34.
 28. Managing Bipolar Disorder: Misdiagnosis and Quality of Life. The American Journal of Managed Care VOL. 11, NO. 9, SUP.; 2005.
 29. Salvadore G, Drevets WC, Henter ID, Zarate CA, Manji HK. Early intervention in bipolar disorder, part I: clinical and imaging findings. Early Interv Psychiatry. 2008 Aug;2(3):122-35.
 30. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. American Journal of Psychiatry. 2000;157(11):1873-5.
 31. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental. Ficha Técnica del Instrumento MDQ [Internet]. Banco de Instrumentos y Metodologías en Salud Mental. Available from: <http://cibersam.isp.ndsite.net/opencms/opencms/system/modules/es.oneclick.cibersambi/elements/jsp/busqueda/ficha.jsp?banner=bannerbusqueda.jpg&instrumento=9>
 32. VÖHRINGER P, Medina S, Alvear K, Espinosa C, Ruimallo P, Alexandrovich K, et al. Estudio chileno de Validación de la Escala Mood Disorder Questionnaire (MDQ). www.gacetadepsiquiatriauniversitaria.cl. 2008;339.
 27. Association AP. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders: compendium 2006 [Internet]. American Psychiatric Pub; 2006
 34. Salloway IM, Cornelius JR, Duley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME, et al. Efficacy of Valproate Maintenance in Patients with Bipolar Disorder and Alcoholism. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:37-45.
 35. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. Arch Gen Psychiatry. 1973 Sep;29(3):420-5.
 36. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders

and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003 Oct;253(5):236-40.

37. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*; 2003.

38. Thoen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. ., Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry*; 2006.

39. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2003 Oct;2(3):136-46.

40. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1992 Aug;149(8):999-1010.

41. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Nov;9(7):671-8.

42. Quiroz JA, Singh J, Gould TD, Denicoff KD, Zarate CA, Manji HK. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: clues from the molecular pathophysiology. *Mol. Psychiatry*. 2004 Aug;9(8):756-76.

43. Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Aug;33(9):2080-92.

44. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol. Psychiatry*. 2000 Jul 1;48(1):1-8.

45. Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, Zajac-Benitez C, Quiroz JA, Uhde TW, et al. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2009 May;70(5):699-705.

46. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2012 May;14 Suppl 2:51-65.

47. Akiskal HS, Tohen M, editors. *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient*. 1st ed. Wiley; 2006.

48. Yatham LN, Kusumakar V, editors. *Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Treatment Management*. 2nd ed. Routledge; 2009.

49. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD003013.
50. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2009 Jul;23(5):574-91.
51. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):217-22.
52. Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Dec;100(6):406-17.
53. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999 Feb;60(2):79-88.
54. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct;67(10):1501-10.
55. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005 Oct;162(10):1805-19.
56. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 2006 Oct;8(5 Pt 2):625-39.
57. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, Lopez P, Ramirez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2006 Oct;8(5 Pt 2):618-24.
58. Oquendo MA, Galfalvy HC, Currier D, Grunebaum MF, Sher L, Sullivan GM, et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2011 Oct;168(10):1050-6.
59. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd Edition [Internet]. 2nd ed. Oxford University Press, USA; 2007.
60. Abou-Saleh MT, Coppen A. Who responds to prophylactic lithium? *J Affect Disord*. 1986 Mar;10(2):115-25.

61. Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T, et al. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1721-8.
62. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Feb;37(2):171-8.
63. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):2152-61.
64. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1263-71.
65. Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1995 Mar;166(3):378-81.
66. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997 Nov;58(11):470-8.
67. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, et al. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247(1):42-50.
68. Greil W, Kleindienst N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 Sep;14(5):277-81.
69. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2003 Feb;64(2):144-51.
70. Schneck CD. Bipolar Disorder in Neurologic Illness. *Curr Treat Options Neurol*. 2002 Nov;4(6):477-86.
71. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009

May;11(3):225-55.

72. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003 Apr;60(4):392-400.

73. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004 Mar;65(3):432-41.

74. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry.* 2000 Nov;61(11):841-50.

75. Vieta E, Rosa AR. Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8(1):4-11.

76. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006 Apr;67(4):626-37.

77. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord.* 2009 Jan;112(1-3):36-49.

78. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry.* 2006 Feb;163(2):247-56.

79. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2005 Jul;162(7):1281-90.

80. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry.* 2004 Apr;184:337-45.

81. Tohen M, Sutton VK, Calabrese JR, Sachs GS, Bowden CL. Maintenance of response following stabilization of mixed index episodes with olanzapine monotherapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2009 Jul;116(1-2):43-50.

82. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry*. 2011 Nov;72(11):1452-64.
83. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord*. 2008 Aug;109(3):251-63.
84. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry*. 2009 Apr;166(4):476-88.
85. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biological psychiatry*. 2010 Jul 15;68(2):156-62.
86. Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):130-7.
87. Keck PEJ, McElroy SL, Hawkins J. Acute Manía. In: Wiley-Blackwell, editor. *Bipolar Disorder: Clinical and Neurobiological Foundations*. John Wiley & Sons, Ltd., Publications; 2010. p. 285-293.
88. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):210-6.
89. Alderfer BS, Allen MH. Treatment of agitation in bipolar disorder across the life cycle. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 4:3-9.
90. Hughes DH, Kleespies PM. Treating aggression in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 4:10-5.
91. Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 May;12(3):175-9.
92. Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and

lorazepam. *J Clin Psychiatry*. 2004 Mar;65(3):386-94.

93. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Aug;21(4):389-97.

94. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jan;62(1):12-8.

95. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 May;155(2):128-34.

96. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, McQuade RD, Auby P, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Apr;27(2):171-6.

97. Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A, Dominguez RA. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy*. 1998 Jan;18(1):57-62.

98. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disorders*. 2005;7(s3):5-69.

99. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders*. 2013 Feb;15(1):1-44.

100. Vieta E, Panicali F, Goetz I, Reed C, Comes M, Tohen M. Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. *J Affect Disord*. 2008 Feb;106(1-2):63-72.

101. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry*. 1969 Oct;21(4):486-96.

102. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954

Nov;17(4):250-60.

103. Maggs R. Treatment of Manic Illness with Lithium Carbonate. *The British Journal of Psychiatry*. 1963 Jan 1;109(458):56-65.

104. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet*. 1971 Jun 26;1(7713):1319-25.

105. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *Jama*. 1994 Mar 23;271(12):918-24.

106. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):111-21.

107. Bowden C, Gogus A, Grunze H, Haggstrom L, Rybakowski J, Vieta E. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 Sep;23(5):254-62.

108. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 1992 Jan;149(1):108-11.

109. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 1987 Mar;48(3):89-93.

110. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Oct;48(10):915-21.

111. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry*. 2000 Mar;12(1):5-10.

112. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 1998 May;21(3):176-80.

113. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 Nov;14(6):339-43.

114. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011 Oct 8;378(9799):1306-15.

115. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(2):375-89.
116. De Sousa RT, Busnello JV, Forlenza OV, Zanetti MV, Soeiro-de-Souza MG, van de Bilt MT, et al. Early improvement of psychotic symptoms with lithium monotherapy as a predictor of later response in mania. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(12):1564-8.
117. Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry*. 1995;56 Suppl 3:25-30.
118. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry*. 1992 Dec;149(12):1633-44.
119. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry*. 1974 Feb;30(2):229-33.
120. Stokes PE, Kocsis JH, Arcuni OJ. Relationship of lithium chloride dose to treatment response in acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Sep;33(9):1080-4.
121. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Jan;48(1):62-8.
122. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry*. 1996 Apr;57(4):142-6.
123. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1148-55.
124. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 2002 Jun;159(6):1011-7.
125. Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Apr;20(2):195-203.
126. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI, Morris D. Correlates of antimanic response to valproate. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(2):127-33.
127. Keck PE, McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 1993 Aug;54(8):305-8.

128. Hirschfeld RM, Allen MH, McEvoy JP, Keck PE, Russell JM. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 1999 Dec;60(12):815-8.
129. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):272-5.
130. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):478-84.
131. Weisler RH, Keck PE, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2005 Mar;66(3):323-30.
132. Ballenger JC, Post RM. Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. *Commun Psychopharmacol*. 1978;2(2):159-75.
133. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979;66(3):211-7.
134. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 May;150(1):15-23.
135. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006 Jul;163(7):1179-86.
136. Klein DF. Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1967 Jan;16(1):118-26.
137. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Oct;15(5):573-85.
138. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord*. 1980 Dec;2(4):279-88.
139. Johnson G, Gershon S, Burdock EI, Floyd A, Hekimian L. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry*. 1971

Sep;119(550):267-76.

140. Platman SR. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. *Am J Psychiatry*. 1970 Sep;127(3):351-3.

141. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1972 Feb;26(2):146-53.

142. Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania. A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry*. 1975 Jan;32(1):34-42.

143. Spring G, Schweid D, Gray C, Steinberg J, Horwitz M. A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Am J Psychiatry*. 1970 Mar;126(9):1306-10.

144. Takahashi R, Sakuma A, Itoh K, Itoh H, Kurihara M. Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of collaborative study group on treatment of mania in Japan. *Arch Gen Psychiatry*. 1975 Oct;32(10):1310-8.

145. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec;60(12):1218-26.

146. Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Jan;15(1):75-84.

147. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry*. 2005 Sep;187:235-42.

148. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*. 1980 Jul;13(4):156-67.

149. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry*. 1999 May;156(5):702-9.

150. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Sep;57(9):841-9.

151. Hirschfeld RM, Keck PE, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):1057-65.
152. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2005 Sep;187:229-34.
153. Keck PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):741-8.
154. Potkin SG, Keck PE, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Aug;25(4):301-10.
155. Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2003 Sep;160(9):1651-8.
156. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2006 Jul;20(4):536-46.
157. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):673-86.
158. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):27-38.
159. Li H, Ma C, Wang G, Zhu X, Peng M, Gu N. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):1-10.
160. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Mar;45(3):305-13.
161. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1747-53.
162. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Calabrese JR, Bowden CL, et al.

Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jan;59(1):62-9.

163. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1146-54.

164. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2004 Jun;6(3):213-23.

165. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Dec;24(6):599-606.

166. Vieta E, T'Joen C, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Sanchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008 Oct;165(10):1316-25.

167. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003 Feb;182:141-7.

168. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Oct;41(10):1216-23.

169. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry*. 2000 Jun;157(6):982-6.

170. Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry*. 1996 Jun;153(6):759-64.

171. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000 Oct;61(10):804-808; quiz 809.

172. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):421-33.

173. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999 Aug;9

Suppl 4:S109-12.

174. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1711-22.

175. Srisurapanont M, Yatham LN, Zis AP. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature. *Can J Psychiatry*. 1995 Nov;40(9):533-44.

176. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):150-62.

177. Tondo L, Baldessarini R, Floris G: Long term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *British J Psychiatry* 2001; 178(Suppl 4):184-190.

178. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. 2008 Mar;10(2):323-33.

179. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009 Jan;194(1):4-9.

180. Van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyzer HJ, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb;70(2):223-31.

181. Van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS, et al. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord*. 2011 Feb;13(1):111-7.

182. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2005 Apr;85(3):259-66.

183. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Dec;68(12):1840-4.

184. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR, Li Q, Gao CG, Zhang FG, et al. Adjunctive herbal

medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* 2007 Apr;41(3-4):360-9.

185. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry.* 2005 Jul;162(7):1351-60.

186. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Dec;26(6):600-9.

187. Cookson J, Keck PE, Ketter TA, Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007 Mar;22(2):93-100.

188. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry.* 2008 May;69(5):769-82.

189. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry.* 2010 Feb;71(2):163-74.

190. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord.* 2010 Feb;121(1-2):106-15.

191. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Feb;28(1):13-20.

192. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Apr;28(2):156-65.

193. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005 Oct;66(10):1216-20.

194. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I

depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1079-88.

195. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Jun;158(6):906-12.

196. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):124-6.

197. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):232-9.

198. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*. 2002 Jun;63(6):508-12.

199. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep;55(9):391-3.

200. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1537-47.

201. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1989 Oct;4(4):313-22.

202. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 1991 Jul;148(7):910-6.

203. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Aug;104(2):104-9.

204. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Apr;28(2):171-81.

205. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. SSRIs as mood stabilizers for Bipolar II Disorder? A proof of concept study. *J Affect Disord*. 2006 Jun;92(2-3):205-14.

206. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Walden J, et al. A placebo-

controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *The American journal of psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1242-9.

207. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010 Oct;71(10):1363-70.

208. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):564-6.

209. Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*. 2004 Jul 1;56(1):54-60.

210. Marvel C, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2004; 27(1): 19-36.

211. Beynon S, Weiser K; Woolacott N; Duffy S; Geddes JR: Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. *Br J Psychiatry*; 192(1): 5-11, 2008, Jan.

212. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr;64(4):419-26.

213. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007 Sep;164(9):1340-7.

214. Correa E. Trastorno bipolar II y espectro soft. En: Silva H. El trastorno bipolar y el espectro de la bipolaridad. Santiago: CyC Aconcagua División Editorial, 2004.

215. Batista TA, Baes CVW, Juruena MF. Efficacy of psychoeducation in bipolar patients: systematic review of randomized trials. *Psychology & Neuroscience*. 2011;4(3):409-16.

216. Miklowitz DJ. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: State of the Evidence. *American Journal of Psychiatry*. 2008 Nov 1;165(11):1408-19.

217. Colom F, Vieta E, Martínez A, Jorquera A, Gastó C. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder? *Psychother Psychosom* 1998;67:2-9.

218. Justo LP, Soares BGO, Calil HM. Intervenciones familiares para el trastorno bipolar.

2007 [cited 2012 Oct 30]; Available from: <http://www.update-software.com/pdf/CD005167.pdf>

219. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar disorders*. 2009;11(s2):110-22.

220. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol. Psychiatry*. 2000 Sep 15;48(6):582-92.

221. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):904-12.

222. Miklowitz DJ, Richards JA, George EL, Frank E, Suddath RL, Powell KB, et al. Integrated family and individual therapy for bipolar disorder: results of a treatment development study. *J Clin Psychiatry*. 2003 Feb;64(2):182-91.

223. Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003 Jun;71(3):482-92.

224. Miklowitz DJ, George EL, Axelson DA, Kim EY, Birmaher B, Schneck C, et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004 Oct;82 Suppl 1:S113-128.

225. Miller IW, Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI. Does adjunctive family therapy enhance recovery from bipolar I mood episodes? *J Affect Disord*. 2004 Nov 1;82(3):431-6.

226. Singh MK, Ketter TA, Chang KD. Atypical Antipsychotics for Acute Manic and Mixed Episodes in Children and Adolescents with Bipolar Disorder: A Review of Efficacy and Tolerability. *Drugs*. 2010;70(4):433.

227. Action AO. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY* [Internet]. 2007 [cited 2013 Jan 30];46(1). Available from: http://dcf.psychiatry.ufl.edu/files/2011/05/JAACAP_Bipolar_2007.pdf

228. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC psychiatry*. 2009;9(1):4.

229. Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA.

Effectiveness of lamotrigine in maintaining symptom control in pediatric bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(1):75-82.

230. Haas M, DelBello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*. 2009;11(7):687-700.

231. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, DelBello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(10):1547-56.

232. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2009;11(5):483-93.

233. West AE, Pavuluri MN. Psychosocial treatments for childhood and adolescent bipolar disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2009;18(2):471-82.

234. Fristad MA, Goldberg-Arnold JS, Gavazzi SM. Multifamily psychoeducation groups (MFPG) for families of children with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2002;4(4):254-62.

235. Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, George EL, Taylor DO, Schneck CD, et al. Family-Focused Treatment for adolescents with bipolar disorder: Results of a 2-year randomized trial. *Journal of affective disorders*. 2004;82(Suppl 1):S113.

236. Hlastala SA, Kotler JS, McClellan JM, McCauley EA. Interpersonal and social rhythm therapy for adolescents with bipolar disorder: treatment development and results from an open trial. *Depression and anxiety*. 2010;27(5):457-64.

237. Bonds C, Frye MA, Coudreaut MF, et al. Cost reduction with maintenance ECT in refractory bipolar disorder. *J ECT*. 1998;14: 36-41.

238. Versiani M, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *J ECT*. 2011 Jun;27(2):153-64.

239. Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J. Biol. Psychiatry*. 2011 Mar;12(2):119-26.

240. Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2009 Feb;11(1):76-81.

241. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord.* 2003 Feb;5(1):40-7.
242. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord.* 2002;4 Suppl 1:94-5.
243. Kaptan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisar N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord.* 2003 Feb;5(1):36-9.
244. Parker G, Gibson NA, Herus G, Rees AM, Hadzi Pavlovic D: Omega 3 Fatty Acids and Mood Disorders. *Amer J Psychiatry* 2006; 163(6):969-978.
245. Monega-3 fatty-acids for bipolar disorder. Montgomery P; Richardson AJ. *Cochrane Database Syst Rev*; (2);CD005169,2008.
246. Liebenluft E, Suppes T. Treating bipolar illness: focus on treatment algorithms and management of the sleep-wake cycle. *Am J Psychiatry* 1999;156:1976-1981.
247. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE. Manic-depressive patients may be supersensitive to Light. *Lancet* 1981; 1: 383 384.
248. Wirz-Justice A, Van Den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999; 46: 445 453.
249. Bourgeois ML, Doménech C, Reinares M, et al. Las depresiones bipolares: Un terreno virgen para la investigación. En: E. Vieta. *Tratamiento de la depresión bipolar.* Madrid: Aula Médica Ediciones, 2003; 17 - 26.
250. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. In: *The Cochrane Collaboration, Haynes RB, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2012 Aug 18]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000011.pub3>
251. Colom F, Vieta E, Tacchi MJ, Sánchez-Moreno J, Scott J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar disorders.* 2005;7(s5):24-31.
252. Sajatovic M, Davies M, Hrouda DR. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatric Services.* 2004;55(3):264-9.
253. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. 2009 [cited 2012 Oct 10]; Available from: <http://eprints.hud.ac.uk/14569>

254. Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(2):220-8.
255. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; 103(3): 163-70.
256. Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 2002; 40(9): 1586-90.
257. Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier IN. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 2000 ; 30(2): 467-72.
258. Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Duncan CC et al. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1999 ; 56(1): 67-73.
259. Godwing FK, Jamison KR. Manic- depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
260. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch SL. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med*. 2004 ; 34(5): 823-32.
261. Martínez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2): 262-70.
262. Chowdhury R, Ferrier IN., Thompson J. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16:7-12.
263. Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 2001;41:s 120-7.
264. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3 (3):106-50; discussion 151-3.
265. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 32-40.
266. Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004; 34(5): 811-21.

267. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-6.
268. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-9.
269. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3(2): 79-87.
270. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med.* 2000 ; 30(5): 1025-36.
271. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102(1): 9-20.
272. Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998 ; 11(3): 120-6.
273. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55 (1): 41-6.
274. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28(5): 1027-38.
275. Ferrier IN, Stanton B, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 246-51.
276. Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(1): 26-9.
277. Jaeger J, Berns S. Neuropsychological management, treatment and rehabilitation of psychiatric patients En: Calev A. (Ed.) *Assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1999.
278. Proudfoot J, Parker G, Hyett M, Manicavasagar V, Smith M, Grdovic S, Greenfield L. Next generation of self-management education: Web-based bipolar disorder program. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007 Nov;41(11):903-9.
279. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2010 Dec 15;71(12):1689-95.

280. Organización Mundial de la Salud. mhGAP: Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental: Mejora y ampliación de la atención de los trastornos mentales, neurológicos y por abuso de sustancias. 2008.
281. CIGES - MINSAL. ESTUDIO COSTO EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES EN SALUD. INFORME III. Efectividad de las Intervenciones. 2009.
282. CIGES - MINSAL. Informe Final: Estudio Costo-efectividad de Intervenciones en Salud. 2010.
283. Chile. Ministerio de Salud. División de Salud de las Personas. Norma técnica para el uso clínico de clozapina: programa nacional de antipsicóticos atípicos. Santiago de Chile: MINSAL; 2000.
284. Eduard Vieta MV. Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research. *Journal of affective disorders*. 2013;
285. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4):346-88.