

Directrices de la Red Canadiense de Tratamientos para el Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) 2018 para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar

Lakshmi N Yatham , Sidney H Kennedy , Sagar V Parikh , Ayal Schaffer , David J Bond , Benicio N Frey , Verinder Sharma , Benjamin I Goldstein , Soham Rej , Serge Beaulieu , Martin Alda , Glenda MacQueen , Roumen V Milev , Arun Ravindran , Claire O'Donovan , Diane McIntosh , Raymond W Lam , Gustavo Vazquez , Flavio Kapczinski , Roger S McIntyre , Jan Kozicky , Shigenobu Kanba , Beny Lafer , Trisha Suppes , Joseph R Calabrese , Eduard Vieta , Gin Malhi , Robert M Post , y Michael Berk

Trastorno bipolar . 2018 mar; 20 (2): 97-170.

Resumen

1. INTRODUCCIÓN

En los 20 años transcurridos desde que la Red Canadiense de Tratamientos para el Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) publicó por primera vez las directrices sobre el manejo de la BD (BD) [1](#), se ha producido una explosión de investigaciones sobre el tratamiento de esta enfermedad. Durante este período de tiempo, CANMAT se ha esforzado por traducir los avances en la investigación al consenso internacional sobre la gestión clínica basada en la evidencia; Primero, publicando las pautas de 2005 acompañadas de comentarios de expertos, y luego brindando actualizaciones en 2007, [2](#) 2009 [3](#) y 2013 [4](#) en colaboración con la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD). El objetivo principal de estas publicaciones fue sintetizar la gran cantidad de evidencia sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del rango de intervenciones disponibles para esta enfermedad compleja y variada, con el objetivo de proporcionar recomendaciones claras y fáciles de usar para que los clínicos mejoren los resultados. en sus pacientes.

Teniendo en cuenta que han transcurrido 13 años desde la publicación de la última edición completa en 2005, el objetivo de estas Directrices para el manejo del trastorno bipolar CANMAT 2018 e ISBD de 2018 es proporcionar una revisión completa y actualizada de las pruebas de investigación sobre el tratamiento de varias fases. de BD, traducido en recomendaciones clínicas para el manejo basado en la evidencia. También se incluyen los principios actualizados relacionados con el diagnóstico y la gestión, en respuesta a los cambios significativos realizados en la ^{5ª} edición del Manual estadístico y de diagnóstico de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría para trastornos mentales (DSM-5). [5](#) Con el aumento de la investigación sobre diversos tratamientos para la BD, las calificaciones de la evidencia también se han modificado para aumentar el rigor; por ejemplo, ahora se especifican tamaños de muestra mínimos para los ensayos controlados aleatorios (ECA) en cada nivel de evidencia (Tabla [1](#)).

tabla 1

Definiciones para el nivel de calificación de la evidencia

Nivel	Evidencia
1	Metanálisis con intervalo de confianza estrecho o doble ciego replicado (DB), ensayo controlado aleatorio (ECA) que incluye una comparación de placebo o control activo (n ≥ 30 en cada brazo de tratamiento activo)
2	Metanálisis con amplio intervalo de confianza o un DB RCT con placebo o condición de comparación de control activo (n ≥ 30 en cada brazo de tratamiento activo)
3	Al menos un ECA DB con placebo o condición de comparación de control activo (n = 10-29 en cada brazo de tratamiento activo) o datos administrativos del sistema de salud
4	Ensayo no controlado, informes anecdóticos u opiniones de expertos

Al igual que con las ediciones anteriores de las pautas CANMAT, el apoyo clínico para la eficacia fue una consideración importante para llegar a las recomendaciones finales de tratamiento (Tabla [2](#)). Los principales datos conflictivos se tratan en cuadros de texto azules (figuras) para aclarar la razón para llegar a un nivel específico de evidencia de eficacia.

Tabla 2. Definiciones para la línea de clasificaciones de tratamiento.

Línea	Nivel de evidencia
primero	Nivel 1 o nivel 2: evidencia de eficacia más apoyo clínico para la seguridad / tolerabilidad y sin riesgo de tratamiento. Cambio de emergencia ^a
Segundo	Nivel 3 o mayor evidencia de eficacia más apoyo clínico para seguridad / tolerabilidad y bajo riesgo de cambio emergente de tratamiento ^a
Tercero	Evidencia de nivel 4 o superior para mayor eficacia más apoyo clínico para seguridad / tolerabilidad
No recomendado	Evidencia de nivel 1 por falta de eficacia o evidencia de nivel 2 por falta de eficacia más opinión de expertos

^a El texto indicará específicamente cuándo la falta de apoyo clínico para la seguridad / tolerabilidad o el riesgo de un cambio emergente de tratamiento ha impactado las recomendaciones.

En la edición actual, se hace una distinción adicional entre seguridad y tolerabilidad, y se asigna una clasificación de consenso a cada medicamento en estas dos medidas cuando se usa tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento. Además, también se asigna una calificación a cada medicamento por su propensión a cambiar a los pacientes a manía o depresión (cambio emergente de tratamiento). Puede encontrar más información sobre estas clasificaciones en las secciones de tratamiento respectivas, así como en la Sección 8.

La calificación final de las recomendaciones en primera, segunda o tercera línea considera los niveles de evidencia de eficacia, el apoyo clínico basado en la experiencia y las calificaciones de consenso de seguridad, tolerabilidad y riesgo de cambio emergente de tratamiento. Además, se crearon clasificaciones jerárquicas y se enumeran en las tablas para las recomendaciones de primera y segunda línea para la manía aguda, la depresión y el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar I (BDI). Esta jerarquía se creó considerando el impacto de cada tratamiento en todas las fases de la enfermedad (Figura 1). El fundamento del enfoque jerárquico es que la BD es una condición crónica de por vida con episodios recurrentes del estado de ánimo y síntomas del estado de ánimo subsindrómico, y la mayoría, si no todos los pacientes, necesitarán tratamiento de mantenimiento. Dado que los tratamientos que se prescriben para un episodio agudo del estado de ánimo generalmente se continúan con el tratamiento de mantenimiento, se debe considerar la eficacia del mantenimiento al elegir tratamientos de fase aguda. Por lo tanto, los tratamientos que han demostrado eficacia en todo el espectro de la enfermedad deben probarse primero antes que los tratamientos que han demostrado eficacia solo para las fases selectivas del trastorno. Como ejemplo, si se demuestra que dos tratamientos son igualmente efectivos en la manía aguda, y si solo uno de estos tratamientos ha demostrado eficacia para el tratamiento de mantenimiento,

What are hierarchical rankings?

Hierarchical rankings of treatment options are new to the 2018 Guidelines. They were created for first and second line treatment recommendations for acute mania, depression, and maintenance treatment of bipolar I disorder; and will further assist clinicians in making evidence based treatment decisions.

These orders were created by considering the efficacy of each treatment across all phases, as well as acute and maintenance safety and tolerability and the risk for treatment emergent switch. Thus, for example if two treatments were shown to be similarly effective in acute mania, and if only one of these treatments has demonstrated efficacy for maintenance treatment, or had better safety or tolerability, that treatment would be placed higher in the hierarchical recommendation.

When making treatment decisions, we recommend that agents listed higher in the hierarchy be tried first, unless there are patient-specific reasons for choosing an agent lower in the order (such as patient preference, prior treatment non/response, or clinical features which favor treatments lower in the ranking).

Figura 1 Clasificación jerárquica de las recomendaciones de tratamiento: ¿Cómo se llegó a ellas?

Es de destacar que cuando un tratamiento se enumera como una monoterapia, eso implica que se puede usar solo o en combinación con otros tratamientos en curso, incluso si no hay estudios específicos que demuestren la eficacia de esa combinación. En esta situación, el supuesto es que el tratamiento anterior en curso fue parcialmente efectivo, y la adición del nuevo agente proporcionará beneficios de manera aditiva o sinérgica. En contraste, los agentes específicamente listados como terapia complementaria pueden no tener evidencia de eficacia como monoterapia y / o pueden tener problemas de seguridad si se prescriben como monoterapia (por ejemplo, antidepresivos), y solo se recomiendan para uso en combinación con otros agentes basados en evidencia.

Al igual que en las ediciones anteriores, estas pautas también tienen una categoría "no recomendada" que incluye tratamientos que claramente han demostrado ser ineficaces en los ECA doble ciego. Además, hemos incluido otra categoría llamada "no hay recomendaciones / agentes específicos que requieren un estudio adicional" para enumerar los tratamientos con evidencia insuficiente o experiencia clínica para hacer una recomendación, o cuando existe una razón para creer que los ensayos negativos fallaron debido a problemas metodológicos. especialmente cuando los resultados son inconsistentes con lo que se espera en base a las propiedades farmacológicas del tratamiento y la experiencia clínica. La inclusión en esta categoría significa que la eficacia de estos agentes es desconocida en este momento.

Al igual que en ediciones anteriores, estas pautas están organizadas en ocho secciones (Tabla 3), incluyendo la Introducción. Los fundamentos del manejo (Sección 2) analizan la epidemiología de la BD, las consideraciones de detección y diagnóstico, la importancia del monitoreo del riesgo de suicidio, el modelo de manejo de enfermedades crónicas y la atención centrada en el paciente (incluida la toma de decisiones compartida), así como la importancia de incorporar la psicoeducación y otras estrategias de tratamiento psicosocial en tratamiento. Se revisa información adicional sobre la presentación y las clasificaciones jerárquicas de las opciones de tratamiento para la manía aguda (Sección 3) y la depresión (Sección 4), e incluye descripciones de características clínicas que pueden ayudar a dirigir las opciones de tratamiento. En la Sección 5 se analiza la importancia del tratamiento de mantenimiento a largo plazo y la promoción de la adherencia al tratamiento para la estabilidad del estado de ánimo, así como las clasificaciones jerárquicas de las opciones de tratamiento.

Tabla 3

Secciones

Sección 1 Introducción
Sección 2: Fundamentos de la gestión.
Sección 3: Manejo agudo de la manía bipolar.
Sección 4: Manejo agudo de la depresión bipolar I
Sección 5: Terapia de mantenimiento para el trastorno bipolar I
Sección 6: Trastorno bipolar II.
Sección 7: Poblaciones específicas.
Sección 8: Seguridad y vigilancia.

Para mayor comodidad y para evitar confusiones, estas pautas también incluyen una tabla de términos de uso común (con una explicación del significado intencionado) que pueden tener definiciones o criterios superpuestos en la literatura (Tabla 4).

Tabla 4

Aclarar la terminología superpuesta

Término	Utilizar
Estabilizador del humor	El uso en la literatura es inconsistente, por lo que este término no se utilizará en estas pautas.
Divalproex	Incluye valproato, valpromuro, ácido valproico y divalproex sódico.
Antipsicóticos convencionales	Incluya antipsicóticos de primera generación con alta afinidad por los receptores D2 de dopamina. Tenga en cuenta que estos se conocen como antagonistas del receptor de dopamina (D2) en la nueva nomenclatura basada en neurociencia
Antipsicóticos atípicos	Comprende antipsicóticos de segunda generación con afinidad por los receptores de dopamina D2 y serotonina 5-HT ₂ , así como aquellos que tienen efectos agonistas parciales en los receptores D2 / D3. Tenga en cuenta que estos se denominan antagonistas de los receptores de dopamina y serotonina (D2 y 5-HT _{2A}), agonistas parciales de la dopamina 2 y antagonistas de los receptores de serotonina, y agonistas parciales de la dopamina 2/3 en la nueva nomenclatura basada en neurociencia
Reaparición	Re-emergente episodio (s) de manía o depresión, ya sea dentro del episodio anterior o un nuevo episodio. Tenga en cuenta que, si bien la literatura puede usar "recaída" y "recurrencia", respectivamente, las inconsistencias en la forma en que se aplican y su irrelevancia para las decisiones de tratamiento significan que usaremos la "recurrencia" para referirnos a ambos.
Mantenimiento	Tratamiento profiláctico después de la estabilización de episodios maníacos o depresivos agudos.

Estas pautas están destinadas a ser utilizadas por psiquiatras y proveedores de atención primaria que atienden a pacientes con BD durante toda la vida, ayudándolos a proporcionar evaluaciones basadas en evidencia, tratamiento de síntomas agudos, prevención de episodios recurrentes y manejo de comorbilidades. Estas pautas no pretenden reemplazar el juicio clínico ni definir estándares de atención. Si bien se diseñó pensando en los médicos canadienses, los comentarios de expertos de la ISBD hacen que estas pautas sean aplicables para profesionales de todo el mundo. Al igual que con las publicaciones anteriores, CANMAT se esforzará por publicar actualizaciones periódicas de estas pautas, incorporando nuevos conocimientos útiles para los médicos en ejercicio.

Como no todos los medicamentos incluidos en estas pautas estarán disponibles en todos los países, incluido Canadá, se recomienda a los médicos que sigan las recomendaciones de los organismos reguladores locales.

2. FUNDAMENTOS DE LA GESTIÓN

2.1. Epidemiología

2.1.1. Predominio

El trastorno bipolar es una enfermedad mental común e incapacitante con morbilidad y mortalidad significativas. Las estimaciones de prevalencia de BD varían. La Iniciativa de la Encuesta Mundial de Salud Mental reportó estimaciones de prevalencia de por vida (y 12 meses) de 2.4% (1.5%) en los subtipos BDI, BDII y sub-umbral de BD. Si bien las tasas de prevalencia para cada subtipo variaron en los nueve países estudiados, el umbral por debajo del umbral fue el más común con 1.4% (0.8%), seguido de BDI con 0.6% (0.4%) y BDII con 0.4% (0.3%). [6](#) Si bien Canadá no se incluyó en este estudio, se informaron resultados similares de la Encuesta de salud de la comunidad canadiense - Salud mental, que encontró que la prevalencia de BDI durante toda la vida fue de 0.87% y la de BDII fue de 0.67%. [7](#)

2.1.2. Edad de inicio

El trastorno bipolar se manifiesta con frecuencia en la adolescencia tardía y en la edad adulta temprana, con una edad promedio general de inicio de 25 años. Los modelos estadísticos sugieren la presencia de tres subgrupos de inicio en el BDI y estos se pueden clasificar en un gran grupo de inicio temprano (media \pm desviación estándar (DE) 17.24 \pm 3.20 años) y menor de inicio medio (23.93 \pm 5.12 años) y los grupos de inicio tardío (32.20 \pm 11.96 años), con una proporción de individuos perteneciente a cada categoría de 41.7%, 24.7% y 33.6% de la muestra total, respectivamente. [8](#) Sin embargo, las edades de inicio tienden a diferir algo dependiendo de los orígenes de las muestras analizadas. Por ejemplo, un estudio reciente mostró que la edad media de inicio para una muestra de EE. UU. Fue de 20 años, con edades de inicio de 14.5 \pm 4.9 años (63%), 26.5 \pm 7.6 años (28.5%) y 39.5 \pm 12.5 años (8.5%) para grupos de inicio temprano, medio y tardío, respectivamente; mientras que una muestra europea mostró una edad media de inicio de 29 años y una aparición posterior en cada una de las tres categorías, con 19 \pm 2.7 años (24.8%), 27.2 \pm 6.3 años (50.7%) y 41.8 \pm 10.7 años (24.5%) como las edades de inicio para los grupos de inicio temprano, medio y tardío, respectivamente. [9](#) Las personas con una edad de inicio más temprana tienden a tener un retraso más prolongado en el tratamiento, una mayor gravedad de los síntomas depresivos y mayores niveles de ansiedad comórbida y consumo de sustancias. [10](#) Mientras que los episodios maníacos pueden ocurrir por primera vez después de la edad de 50 años como parte de BDI, la posibilidad de manía orgánica debe considerarse e investigarse en estos casos. [11](#)

2.1.3. Carga de la enfermedad

Las personas que viven con BD experimentan un deterioro sustancial, sintomáticos con síntomas sindrómicos o subsindrómicos, particularmente los de depresión, durante aproximadamente la mitad de sus vidas. [12](#), [13](#) Los pacientes no pueden mantener la función de rol de trabajo adecuada aproximadamente el 30% o más del tiempo. [14](#) La calidad de vida se reduce tanto en los pacientes sintomáticos como en los no sintomáticos en comparación con los controles sanos, [15](#), [16](#), [17](#) y varios dominios de funcionamiento han sido identificados por los pacientes como de particular importancia, incluidos el físico, el sueño, el estado de ánimo, la cognición, ocio, social, espiritualidad, finanzas, hogar, autoestima, independencia, identidad, trabajo y educación. [18](#) Tanto para el funcionamiento psicosocial como para la calidad de vida, las deficiencias son más pronunciadas en pacientes con síntomas depresivos [19](#), [20](#), [21](#) en aquellos con más episodios previos / mayor duración de la enfermedad, [20](#), [22](#) y en aquellos con menor cognición. [23](#)

En consonancia con estas observaciones, el Global Burden of Disease Study atribuye 9,9 millones de años perdidos por discapacidad (APD) a BD, lo que es la 16^a causa principal de AVD en todo el mundo. [24](#) El impacto que BD tiene en los jóvenes es aún mayor, siendo la sexta causa de vida ajustada por discapacidad entre las personas de 10 a 24 años de edad en todo el mundo. [25](#) La carga de esta enfermedad se enfatizó aún más en una revisión sistemática que aborda el costo de los estudios de enfermedades, con hallazgos que demuestran que los costos anuales mundiales por persona con BD varían de US \$ 1904 a \$ 33 090; costos por persona más altos asociados con BDI, retrasos o diagnósticos erróneos, intervenciones psiquiátricas frecuentes, uso de antipsicóticos atípicos, falta de adherencia al tratamiento, mal pronóstico, recaída y comorbilidad. [26](#)

2.2. Evaluación diagnóstica

2.2.1. DSM-5 criterios de diagnóstico

El trastorno bipolar abarca un espectro de subgrupos de diagnóstico divididos principalmente de acuerdo con la gravedad de la elevación del estado de ánimo experimentada durante los episodios agudos [5](#) En este espectro, el BDI se coloca en

un polo debido a la presencia de episodios maníacos de umbral en los que las características incluyen autoestima inflada, disminución de la necesidad de dormir, discurso presionado, pensamientos acelerados, distracción, agitación psicomotora y conductas de riesgo que conducen a importantes deterioro funcional, y puede incluir características psicóticas y / o requerir hospitalización. En el otro extremo del espectro, la ciclotimia se caracteriza por una presentación por debajo de los síntomas hipomaníacos y depresivos que, si bien son crónicos, no cumplen con los criterios de diagnóstico para un episodio depresivo mayor o un episodio maníaco / hipomaníaco. BDII se encuentra entre las dos condiciones con episodios hipomaníacos cualitativamente similares a los períodos maníacos, pero, aunque distintos y observables, no tienen la duración o la gravedad suficientes para causar un deterioro funcional significativo. hospitalización, o psicosis. Los individuos con BDII también experimentan episodios depresivos de umbral.

El DSM-5 ha reemplazado la categoría BD no especificada de otra manera (NOS) en el DSM-IV con dos nuevas categorías; otros trastornos bipolares y relacionados especificados y trastornos bipolares y relacionados no especificados. Además, el DSM-5 incluye el trastorno bipolar inducido por sustancias / medicamentos y el trastorno relacionado y el trastorno bipolar y relacionado debido a otra afección médica. Para una discusión más detallada de las categorías de diagnóstico, se recomienda al lector que consulte las directrices del DSM-5 y las recientes facultades de psiquiatras del Royal Australian y New Zealand College para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo. [27](#)

2.2.2. DSM - 5 especificadores para trastornos bipolares y relacionados

El DSM-5 también incluye una gama de especificadores que los clínicos pueden usar para aclarar aún más el curso específico, la gravedad y las características de los BD. Si bien se puede encontrar una descripción más detallada en el manual del DSM-5, los especificadores disponibles y su uso en todo el espectro se enumeran en la Tabla [5](#) Muchos de estos especificadores también pueden usarse para guiar las decisiones de tratamiento para la manía aguda (Sección 3) y la depresión (Sección 4). Entre estos, el especificador de características mixtas, que ha reemplazado los episodios mixtos, merece consideración debido a las múltiples y complejas presentaciones de los estados mixtos a los que puede dar lugar. Además, la falta de esta terminología significa que los datos de tratamiento son escasos. El DSM-5 también ha agregado características mixtas como especificador durante un episodio de trastorno depresivo mayor (TDM), que probablemente presentará algunos problemas diagnósticos pragmáticos y dilemas de manejo para los clínicos.

Tabla 5

DSM - 5 especificadores para trastornos bipolares y relacionados

Especificador	Episodio maníaco	Episodio depresivo	Curso de la enfermedad
Angustia ansiosa	X	X	
Características mixtas	X	X	
Ciclismo rapido			X
Rasgos melancólicos		X	
Rasgos atípicos		X	
Rasgos psicoticos	X	X	
Catatonia	X	X	
Inicio periparto	X	X	
Patrón estacional			X
Remisión	X	X	
Gravedad del episodio actual	X	X	

2.2.3. Trastorno bipolar por estadificación

El curso de BD es heterogéneo pero, en promedio, el riesgo de recurrencia aumenta con el número de episodios previos. [28](#) Además, los datos que examinan el efecto de los episodios en el curso de la enfermedad muestran que el número de episodios anteriores se asocia con una mayor duración y la gravedad sintomática de los episodios posteriores. Además, el número de episodios se asocia con un umbral reducido para desarrollar más episodios y con un mayor riesgo de demencia a largo plazo. [28](#) El curso progresivo de la enfermedad en pacientes con episodios múltiples se denomina progresión clínica y la base biológica de la progresión clínica se define como neuroprogresión. [28](#), [29](#)

Los conceptos de progresión clínica y neuroprogresión han proporcionado la base para el desarrollo de sistemas de estadificación en BD. [30](#) En general, los modelos de estadificación describen tres estadios clínicos amplios: (I) individuos con mayor riesgo de desarrollar BD debido a antecedentes familiares, así como ciertos síntomas subsindrómicos predictivos de conversión a BD en toda regla; (II) pacientes con menos episodios y funcionamiento óptimo en los períodos interepisódicos, y (III) pacientes con episodios recurrentes, así como disminución del funcionamiento y la cognición. [31](#) Hasta ahora, la heterogeneidad intrínseca a BD ha impedido el uso clínico de los sistemas de

estadificación. [32](#) Además, el campo de la estadificación está en su infancia y la capacidad de los sistemas de estadificación para guiar el pronóstico y el tratamiento aún está por determinarse. En general, el modelo de estadificación ha ayudado a los médicos a apreciar la importancia de la identificación temprana y el tratamiento, así como las trayectorias de la enfermedad en la BD. [33](#)

2.2.4. Cribado y diagnóstico del trastorno bipolar

Debido al inicio depresivo frecuente, la ayuda variable para la búsqueda de períodos hipomaniacos o maniacos, la inestabilidad temporal de los síntomas y las altas tasas de comorbilidad; la identificación oportuna de la BD puede ser difícil de lograr en muchos casos. De hecho, muchas personas no reciben un diagnóstico preciso hasta 10 años después de la aparición de los síntomas, por lo general se administran de uno a cuatro diagnósticos alternativos antes del reconocimiento y tratamiento correctos [34](#), [35](#) Este retraso tiene consecuencias importantes, incluido un tratamiento inicial inadecuado y un peor pronóstico. En términos de recurrencia de episodios y resultado funcional. [36](#), [37](#)

El diagnóstico erróneo más frecuente es el de MDD, ya que los pacientes tienen más probabilidades de presentarse para el tratamiento de los síntomas depresivos y es posible que no recuerden los períodos de hipomanía o manía, o que no los interpreten como patológicos. El recuerdo y la percepción están particularmente afectados durante los períodos de depresión aguda, con dificultades pronunciadas de memoria o concentración. Existen varias características de la depresión que pueden aumentar la sospecha de bipolaridad y provocar una investigación más cuidadosa, incluida la edad más temprana de aparición de la enfermedad, episodios depresivos altamente recurrentes, antecedentes familiares de BD, depresión con características psicóticas, agitación psicomotora, síntomas depresivos atípicos, como hipersomnia, hiperfagia y parálisis del plomo, depresión posparto y psicosis, intentos de suicidio anteriores y síntomas maniacos inducidos por antidepresivos o ciclos rápidos (Tabla [6](#)) Dado el reciente cambio en el DSM-5 para permitir la posibilidad de síntomas de depresión con síntomas hipomaniacos simultáneos por debajo del umbral (especificador mixto), también es importante explorar si una persona está experimentando síntomas mixtos. [38](#), [39](#) La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos son el segundo diagnóstico erróneo más frecuente, y se presentan como el diagnóstico inicial en hasta el 30% de los pacientes. [40](#)

Tabla 6 Características de la depresión que pueden aumentar la sospecha de una enfermedad bipolar vs unipolar

Característica	Sugestivo de bipolaridad	Sugestivo de unipolaridad.
Sintomatología y signos del estado mental.	Hipersomnia y / o aumento de la siesta durante el día Hiperfagia y / o aumento de peso Otros síntomas depresivos "atípicos" como parálisis de plomo Retraso psicomotor Características psicóticas y / o culpabilidad patológica Discapacidad del estado de ánimo; irritabilidad; agitación psicomotora; pensamientos acelerados	Insomnio inicial / sueño reducido Apetito y / o pérdida de peso Niveles de actividad normales o aumentados Quejas somáticas
Curso de la enfermedad	Inicio temprano de la primera depresión (<25 años) Episodios previos múltiples (≥5 episodios)	Inicio tardío de la primera depresión (> 25 años) Larga duración del episodio actual (> 6 meses)
Historia familiar	Antecedentes familiares positivos de trastorno bipolar.	Antecedentes familiares negativos de trastorno bipolar.

Adaptado de Mitchell et al. [38](#) y Schaffer et al. [39](#)

Además de este diagnóstico insuficiente, también existe la preocupación de que se pueda diagnosticar en exceso la BD en algunas circunstancias. [41](#) Por ejemplo, los síntomas del trastorno límite de la personalidad, el trastorno por uso de sustancias (SUD) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se superponen significativamente con los de la hipomanía / manía, y algunos informes sugieren que los pacientes con estas afecciones a menudo se diagnostican erróneamente con BD. Estas condiciones también suelen ser comórbidas con el BD, lo que hace que el diagnóstico de esta condición a menudo sea un desafío. [42](#)

Los instrumentos validados de autoinforme, como el Cuestionario de trastornos del estado de ánimo (MDQ), se pueden usar como una herramienta de detección para identificar a los pacientes para los que se necesita una evaluación más detallada. Es importante tener en cuenta que estas herramientas tienen poca sensibilidad y especificidad, especialmente en las comunidades o poblaciones altamente comórbidas, y por lo tanto tendrán un riesgo elevado de marcar también a las personas con rasgos límite. [43](#) Como tales, las herramientas como el MDQ se deben usar solo como un complemento para la detección de poblaciones clínicas y no para fines de diagnóstico o planificación del tratamiento.

Para mejorar la precisión del diagnóstico, es importante que los médicos se ajusten estrictamente a los criterios de diagnóstico en lugar de confiar en la heurística. [44](#) Es importante completar un historial psiquiátrico cuidadoso, incluso en familiares de primer grado, prestando atención a cualquier período sospechoso de aumento de la actividad, irritabilidad u

otro cambio en las conductas. La información colateral de amigos y familiares debe incluirse siempre que sea posible. El monitoreo continuo de los síntomas, como el registro del estado de ánimo, también puede ayudar a detectar la bipolaridad que solo puede aparecer con el tiempo. La confirmación del diagnóstico se puede hacer con más confianza cuando los episodios se observan prospectivamente.

2.2.5. Comorbilidades y mímicas.

Como se describe en la Sección 6, los pacientes diagnosticados con BD muy comúnmente tienen uno o más diagnósticos psiquiátricos concomitantes, con SUDs, trastornos de control de impulsos, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad (especialmente trastornos del grupo B) particularmente comunes. [45](#) La presencia de comorbilidad aumenta la complejidad de la enfermedad y puede dificultar aún más el diagnóstico preciso.

Además de diferenciar el BD de otros diagnósticos psiquiátricos, se deben considerar en el diagnóstico diferencial las causas alternativas de los síntomas del estado de ánimo, como trastornos de la personalidad, afecciones médicas o neurológicas, uso de sustancias y medicamentos (Tabla [7](#)).

Tabla 7 Diagnóstico diferencial del trastorno bipolar.

Diagnóstico	Características distintivas
Trastorno depresivo mayor o trastorno depresivo persistente	Episodios maníacos o hipomaníacos investigados y no presentes
Trastorno bipolar o relacionado debido a otra condición médica.	Se considera que los episodios son una consecuencia de una afección médica como una lesión cerebral traumática, tumores cerebrales como meningiomas del lóbulo frontal, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, enfermedad de Cushing o hipertiroidismo. El inicio o la exacerbación del estado de ánimo coincide con el de la condición médica
Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias o medicamentos	Episodios son juzgados a ser una consecuencia de una sustancia tal como una droga ilícita, o un medicamento (estimulantes, esteroides, L -dopa o antidepresivos) o exposición a toxinas. Los episodios pueden estar relacionados con intoxicación o abstinencia.
Trastorno ciclotímico	Los síntomas hipomaníacos no cumplen con los criterios completos para un episodio hipomaníaco, y los síntomas depresivos no cumplen con los criterios para un episodio depresivo mayor
Trastornos psicóticos (trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia y trastorno delirante)	Períodos de síntomas psicóticos en ausencia de síntomas del estado de ánimo prominentes. Considerar inicio, síntomas acompañantes, curso permeable e historia familiar.
Trastorno de personalidad límite ^a	Inestabilidad de las relaciones interpersonales, autoimagen y estado de ánimo, con una marcada impulsividad y un tema central de los temores de abandono intenso. Curso de inicio temprano y larga duración. La verdadera euforia y los intervalos prolongados de buen funcionamiento son extremadamente raros
Trastorno de personalidad narcisista ^a	La grandiosidad, la necesidad de admiración y la falta de empatía de inicio temprano. La grandiosidad no se asocia con cambios de humor o deficiencias funcionales
Trastorno de personalidad antisocial ^a	Inicio temprano de la indiferencia y violación de los derechos de los demás, lo cual no ocurre solo en el contexto de un episodio maníaco.

[Abrir en una ventana separada](#)

Adaptado de Yatham et al. 2005 [2](#)

^{un} Puede ocurrir comorbidly con el trastorno bipolar.

2.3. Riesgo de suicidio

Es importante que los médicos supervisen con frecuencia la ideación y el riesgo suicida. El suicidio es una de las principales causas de muerte en BD, con aproximadamente 6% a 7% de los pacientes identificados con BD que mueren por suicidio; por lo tanto, el riesgo de suicidio es sustancialmente mayor en BD que en la población general (10,7 por 100 000 por año). [46](#) , [47](#) La fatalidad de los intentos de suicidio también es mayor en BD que en la población general. [48](#) , [49](#) [En](#) todo el mundo, aproximadamente el 43% de los pacientes con BD informan ideación suicida, el 21% es un plan y el 16% un intento de suicidio en el último año. [6](#) Los hombres tienen un mayor riesgo de muerte por suicidio, con una tasa estimada de 0,366 por cada 100 personas por año, en comparación con 0,217 para las mujeres. [47](#)

Como se revisó en el Grupo de trabajo ISBD sobre suicidio en el trastorno bipolar, [50](#) deben considerarse varios factores de riesgo sociodemográficos y clínicos para determinar el nivel de riesgo de suicidio (Tabla [8](#)). Los factores que se relacionan significativamente con el intento de suicidio incluyen el sexo femenino, la edad más temprana de inicio de la enfermedad, la polaridad depresiva del primer episodio de la enfermedad, la polaridad depresiva del episodio actual o más reciente, el trastorno de ansiedad comórbida, la SUD comórbida, el trastorno de personalidad comórbida B / combo, el trastorno Antecedentes familiares de suicidio en primer grado e intentos de suicidio previos. Solo el sexo masculino y los antecedentes familiares de suicidio en primer grado se han asociado significativamente con las muertes por suicidio. [50](#), [51](#) Los períodos durante y después del ingreso hospitalario representan tiempos de riesgo particularmente alto, con un 14% de suicidios durante una estancia hospitalaria y otro 26% dentro de las 6 semanas del alta. [47](#), [52](#)

Tabla 8. Resumen de los principales factores asociados con el intento de suicidio y las muertes por suicidio en el trastorno bipolar (BD)

Variable	Mayor probabilidad de intentos de suicidio	Mayor probabilidad de muerte por suicidio
Sexo	Hembra	Masculino
Años	Más joven , mayor letalidad	Mayores: mayor proporción de muertes / intentos.
Carrera	Minorías — solo para jóvenes	
Estado civil	Solteros, divorciados, padres solteros	
Edad de inicio	Mas joven	
Polaridad del primer episodio	Depresión Síntomas mixtos Manía: intentos más violentos	
Polaridad predominante	Depresivo	
Polaridad del episodio actual	Depresivo mezclado	Depresivo maníaco mixto con rasgos psicóticos.
Otras características del episodio.	Características mixtas Mayor número / gravedad de los episodios Ciclo rápido Ansiedad Características atípicas Ideación suicida	Desesperanza agitación psicomotora.
Comorbilidad psiquiátrica	Consumo de sustancias Tabaquismo Consumo de café Trastorno de ansiedad Trastorno alimentario	Trastorno de ansiedad
Desorden de personalidad	Presente, particularmente en el límite o grupo B	
Comorbilidad física	Obesidad o alto IMC	
Historia familiar de primer grado.	Trastornos del estado de ánimo BD Suicidio	Trastornos del estado de ánimo BD Suicidio
Intentos previos de suicidio	Presente	Presente
Trauma de la vida temprana	El maltrato infantil El estrés en la vida temprana.	
Precipitantes psicosociales	Problemas interpersonales Problemas laborales Duelo Aislamiento social	Presente dentro de 1 semana de la muerte.
Disfunción sexual	Presente	

[Abrir en una ventana separada](#)

IMC, índice de masa corporal.

Se debe realizar una evaluación completa del riesgo de suicidio durante todas las interacciones clínicas. La estratificación del riesgo utilizando herramientas de evaluación no es lo suficientemente precisa para predecir el riesgo de suicidio en el uso clínico; en cambio, la evaluación clínica debe centrarse en los factores de riesgo modificables que podrían ser dirigidos para reducir el riesgo. ⁵³ La ISBD ha desarrollado consejos clínicos y hojas de información para el paciente (traducidas a varios idiomas) que pueden ser herramientas útiles para que los clínicos, pacientes y familiares desarrollen un enfoque integral para la prevención del suicidio (<http://www.isbd.org/Files/Admin/.Knowledge-Center-Documents/Suicide-Prevention-Tip-Sheet.pdf>).

La asociación entre varios tratamientos y el riesgo de suicidio ha sido revisada por el Grupo de trabajo ISBD y otros, lo que sugiere que el litio ⁵⁴ y, en menor medida, los anticonvulsivos pueden contribuir a prevenir los intentos de suicidio y las muertes; aunque se necesitan más datos para determinar su eficacia relativa. Hubo datos limitados sobre los antipsicóticos y los antidepresivos. ⁴⁷ Como el método más común de suicidio en esta población es la autoenvenenamiento, los beneficios potenciales de varios tratamientos deben considerarse contra su riesgo de toxicidad y letalidad. Un pequeño estudio canadiense indicó tasas más altas de dosis letales de antipsicóticos (32%), opioides (29%), benzodiacepinas (27%), carbamazepina (21%) y difenhidramina (15%) en comparación con el litio (3%) en 34 auto Muertes por envenenamiento. ⁵⁵

2.4. Manejo de enfermedades crónicas

Debido a la naturaleza crónica, recurrente y remitente de la BD, se necesita un enfoque multidisciplinario a largo plazo para la administración. El Modelo de manejo de enfermedades crónicas ⁵⁶ describe varios principios importantes para mejorar el cuidado a largo plazo para estas personas y sus familias (Tabla 9). Después de que se haya establecido el tratamiento clínico básico, incluida la atención al diagnóstico, la comorbilidad y la salud médica, la educación para la salud del paciente y la farmacoterapia deben ser los pasos iniciales y fundamentales para todos los pacientes. Lo ideal es que el paciente esté conectado a un equipo de atención médica que incluya al menos a otro profesional de la salud (generalmente una enfermera) además del psiquiatra para la psicoeducación, el monitoreo continuo, el apoyo psicosocial y la referencia a recursos comunitarios. ⁵⁷ Todos los pacientes deben tener acceso a un proveedor de atención primaria para atender sus necesidades de salud física y mental. Si el paciente está estable y dado de alta a la atención primaria, el sistema de atención de salud mental debe brindar apoyo directamente al proveedor de atención primaria con atención a la continuidad de la atención. ⁵⁸ También pueden seleccionarse tratamientos psicosociales adicionales (descritos a continuación) para adaptarse a las necesidades y preferencias específicas del paciente.

Tabla 9. El modelo de gestión de enfermedades crónicas.

Apoyo de autogestión	Capacitar y preparar a los pacientes para gestionar su salud y la asistencia sanitaria.
	Use estrategias efectivas de apoyo de autogestión que incluyen evaluación, establecimiento de metas, planificación de acciones, resolución de problemas y seguimiento
Apoyo a las decisiones	Promover la atención clínica que sea consistente con la evidencia científica y las preferencias del paciente.
	Incorporar guías basadas en la evidencia en la práctica clínica diaria y compartir esta y otra información con los pacientes para alentar su participación.
	Use materiales educativos probados para proveedores
Comunidad	Alentar a los pacientes a participar en programas comunitarios efectivos.
	Formar asociaciones con organizaciones comunitarias.
Diseño del sistema de entrega	Brindar atención clínica y apoyo de autogestión que los pacientes entiendan y que se ajuste a sus antecedentes culturales.
	Asegure un seguimiento regular por parte del equipo de atención, con tareas definidas para los diferentes miembros del equipo.
	Proporcionar servicios de manejo de casos clínicos para pacientes complejos.
Sistemas de información clínica	Proporcionar recordatorios oportunos para los proveedores y pacientes
	Facilitar la planificación individual de la atención del paciente.
	Compartir información con pacientes y proveedores para coordinar la atención.
Sistema de salud	Mida los resultados y use la información para promover estrategias de mejora efectivas dirigidas a un cambio integral del sistema
	Desarrollar acuerdos que faciliten la coordinación de la atención dentro y entre las organizaciones.

Adaptado de Wagner. [56](#)

Una fuerte alianza terapéutica es fundamental para mejorar la adherencia al tratamiento y los resultados. [59](#) , [60](#) Los proveedores deben alentar a las personas a participar activamente en la planificación del tratamiento, utilizando un enfoque de toma de decisiones compartido. [61](#) , [62](#) Siempre que sea posible, los miembros de la familia o amigos clave deben incluirse como parte del equipo de atención. Existe evidencia de que las intervenciones especializadas, basadas en el enfoque de equipo, que combinan la farmacoterapia y la psicoeducación son más efectivas que la atención comunitaria estándar. [63](#)

Se recomienda el monitoreo regular y continuo de los síntomas del estado de ánimo y otras medidas relacionadas con la recuperación individual del paciente, como el sueño, la cognición, el funcionamiento y la calidad de vida. [18](#) Para muchos pacientes, el registro diario de los síntomas del estado de ánimo, como por ejemplo, a través de un diario del estado de ánimo o la Escala de autoevaluación del Método de cuadro de vida del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) puede ayudar a identificar los signos de alerta temprana de recaída, así como a definir las relaciones entre el estado de ánimo y el tratamiento. o factores del estilo de vida como la dieta, el ejercicio o el estrés. [64](#) Si bien muchos pacientes estarán de acuerdo con el valor de completar un diario del estado de ánimo, y se ha demostrado que esta estrategia mejora el tratamiento, la finalización regular puede ser una carga. [65](#) Las soluciones en línea como las aplicaciones móviles pueden mejorar la adherencia, [66](#) como la aplicación para teléfonos inteligentes Self-Monitoring and Psychoeducation In Bipolar Patients (SIMPLE) que proporciona pruebas de estado de ánimo semanales y diarias, con recordatorios para tomar medicamentos o consultar a su médico. [67](#) , [68](#) , [69](#)

2.5. Lidar con el estigma

El estigma es un tema importante que afectará a las personas con BD, así como a los miembros de su familia, lo que posiblemente evitará que las personas busquen o se involucren en un tratamiento o que oculten su enfermedad, reduciendo el apoyo social, el funcionamiento y la calidad de vida. [70](#) Relacionado con las actitudes negativas estereotipadas de que la enfermedad mental se debe a debilidades o decisiones personales, o está asociada con un comportamiento violento o criminal, el estigma puede percibirse o experimentarse con las interacciones con otros, incluidos los proveedores de atención médica, o internalizarse (autoestigma). Las estrategias específicas para reducir el estigma, particularmente el autoestigma, al mejorar las habilidades de afrontamiento a través de mejoras en la autoestima, el empoderamiento y el comportamiento de búsqueda de ayuda pueden mejorar los resultados en esta población. [71](#)

2.6. Intervenciones psicosociales

Si bien la farmacoterapia es esencial y constituye la base para el tratamiento exitoso de la BD, las intervenciones psicosociales complementarias también pueden ser útiles para los episodios depresivos agudos, así como en el tratamiento de mantenimiento para prevenir la recaída y restaurar la calidad de vida del individuo y la familia. [72](#) , [73](#) No existe evidencia, y por lo tanto no hay recomendaciones, para intervenciones psicosociales específicas en la manía aguda. Se ha encontrado evidencia positiva de psicoeducación, terapia conductual cognitiva (TCC), terapia centrada en la familia (FFT), terapia interpersonal y de ritmo social (IPSRT), y apoyo de pares en la fase de mantenimiento de BD y estas intervenciones se incluyen como complemento adyuvante Opciones de tratamiento. Se necesitan estudios adicionales antes de poder extraer conclusiones con respecto a otras estrategias como las intervenciones familiares / cuidadores, la terapia conductual dialéctica (DBT), la terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT), la rehabilitación cognitiva y funcional y las intervenciones en línea (Tabla [10](#)).

Tabla 10. Fuerza de la evidencia y recomendaciones para los tratamientos psicológicos complementarios para el trastorno bipolar ^a

	Mantenimiento: Recomendación (Nivel de Evidencia)	Depresión: Recomendación (Nivel de Evidencia)
Psicoeducación (PE)	Primera línea (Nivel 2)	Evidencia insuficiente
Terapia cognitivo conductual (TCC)	Segunda línea (Nivel 2)	Segunda línea (Nivel 2)
Terapia centrada en la familia (FFT)	Segunda línea (Nivel 2)	Segunda línea (Nivel 2)
Terapia de ritmo interpersonal y social (IPSRT)	Tercera línea (Nivel 2)	Tercera línea (Nivel 2)
Apoyo de los compañeros	Tercera línea (Nivel 2)	Evidencia insuficiente
Remediación cognitiva y funcional.	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente

	Mantenimiento: Recomendación (Nivel de Evidencia)	Depresión: Recomendación (Nivel de Evidencia)
Terapia conductual dialéctica (DBT)	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente
Intervenciones familiares / cuidadores	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente
Terapia cognitiva basada en la conciencia plena (MBCT)	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente
Intervenciones en línea	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente

^a Consulte el texto para las definiciones específicas del tipo de terapia y la cantidad de sesiones necesarias ("dosis de intervención psicosocial") correspondiente a esta recomendación y evidencia.

En general, se recomienda la provisión de psicoeducación a todos los pacientes y miembros de la familia para la prevención de recaídas, especialmente al inicio de la enfermedad, con la selección de terapias psicosociales adicionales basadas en inquietudes / presentaciones individuales o déficits.

2.6.1. Psicoeducación

La psicoeducación en general incluye el suministro de información sobre la naturaleza de la enfermedad, sus tratamientos y las estrategias clave para hacer frente al paciente y su familia. [74](#) Los modelos psicoeducativos actuales para BD enseñan el desarrollo de habilidades para detectar y manejar los síntomas de la depresión y la manía, el manejo continuo del estrés, la resolución de problemas, cómo disminuir los efectos del estigma y la negación de la enfermedad, y ofrecen consejos para mejorar la adherencia a los medicamentos y desarrollar estilos de vida saludables. (p. ej., minimizar el consumo de alcohol, tabaco, drogas, estimulantes como la cafeína; hacer ejercicio con regularidad, y regular los horarios de sueño y vigilia). Un objetivo clave es la creación de estrategias de afrontamiento personalizadas para prevenir la recaída del estado de ánimo.

La psicoeducación se puede entregar individualmente o en grupos. Los modelos empíricos de psicoeducación implican la interacción cara a cara con un terapeuta, pero se están probando nuevos modelos que involucran herramientas en línea, aplicaciones para teléfonos inteligentes y libros de trabajo. [75](#) De acuerdo con las teorías más amplias del aprendizaje, se cree que la psicoeducación se mejora cuando presenta un aprendizaje activo, con atención al monitoreo del desarrollo de la comprensión, el desarrollo de habilidades activas y la tarea entre las sesiones. El apoyo entre pares y el aprendizaje en grupo también se postulan para agregar eficacia a la psicoeducación. Independientemente del tipo de modelo y contenido incluido, se debe dar prioridad para maximizar la alianza terapéutica, transmitir empatía y monitorear los síntomas constantemente. [76](#)

Dos modelos de psicoeducación, ambos entregados en formato grupal a personas que están bien (eutímicas), han publicado manuales y cuentan con un importante respaldo de investigación. Estos programas, el Programa de BD de Barcelona [77](#) (21 sesiones durante 6 meses) y el Programa de objetivos de vida [78](#) (la fase I es seis sesiones semanales), también tiene herramientas para ayudar a la implementación con libros de trabajo y materiales de distribución, y ambas son intervenciones psicoeducativas de primera línea basadas en evidencia de nivel 2 para la prevención de recaídas. La psicoeducación individual basada en estos manuales probablemente sería efectiva, y cuando los ensayos individuales que utilizan varios enfoques diferentes de la psicoeducación se combinan en un metanálisis, la psicoeducación individual de al menos cinco sesiones aún sería una intervención de primera línea para la prevención de recaídas, basada en evidencia de nivel 2 [75](#), [79](#), [80](#) Un estudio grande demostró que la intervención psicoeducativa del Programa de Objetivos de Vida de seis sesiones fue equivalente en la prevención de recaídas a 20 sesiones de TCC individuales, a un costo mucho más bajo, [81](#) con probables mecanismos compartidos. [82](#) Además, ese estudio demostró que la integración de las mejores prácticas en la medicación y la psicoterapia produjo simultáneamente una notable mejora general en el curso de la enfermedad. [83](#) La psicoeducación no tiene ninguna evidencia significativa de utilidad en los episodios maníacos o depresivos agudos.

2.6.2. Terapia de comportamiento cognitivo

CBT en BD cuenta con el respaldo de varios manuales publicados y, por lo general, se administra en 20 sesiones individuales durante 6 meses, a menudo con sesiones adicionales de refuerzo. A pesar de la evidencia de la eficacia de la TCC para el TDM y la psicosis, los resultados de los ensayos de TCC para la BD han sido variados. Un gran ECA apoya su uso para la depresión bipolar aguda [84](#) en un ensayo que comparó la eficacia de hasta 30 (media 14) sesiones de TCC con las de FFT, IPSRT y una intervención de control de tres sesiones, pero no fue posible identificar si los beneficios vinieron de cambios en los medicamentos recetados o los tratamientos psicosociales. La eficacia de la TCC en la prevención de recaídas se observó en un ECA, [85](#) pero no en otro ECA más extenso, al menos en pacientes con episodios de estado de ánimo múltiples. [86](#) De los metanálisis, los efectos sobre los síntomas depresivos o sobre la recaída siguen siendo inciertos debido a importantes problemas metodológicos y factores de selección de estudios. [87](#), [88](#), [89](#) Se estableció una nueva dirección prometedora en la TCC mediante un estudio piloto de "TCC centrada en la recuperación", donde 33 sujetos recibieron la novedosa intervención de TCC, con evidencia de reducción de la recaída en el grupo de intervención. [90](#) La

TCC grupal en pacientes eutímicos con BD también es una nueva dirección y se ha demostrado que aumenta el tiempo de remisión. [91](#)

En MDD, CBT, la psicoterapia interpersonal (IPT) y la activación conductual se han explorado en múltiples ECA y en general muestran eficiencias similares. [92](#) Sobre la base de esto y de los hallazgos del estudio de Miklowitz y sus colegas en la depresión bipolar aguda, [84 la](#) TCC todavía se recomienda como un tratamiento complementario de segunda línea para la depresión bipolar aguda (nivel 2). La recomendación también es de segunda línea para el tratamiento de mantenimiento (nivel 2) para pacientes con menos episodios y enfermedades menos graves. No existe evidencia, y por lo tanto no se hace ninguna recomendación, para la TCC en manía.

2.6.3. Terapia centrada en la familia

FFT [93](#) presupone que los resultados en BD pueden mejorarse con el apoyo y la cooperación de la familia o de otras personas significativas, particularmente en familias caracterizadas por altos niveles de emoción expresada. FFT se centra en los estilos de comunicación entre los pacientes y sus familias o las relaciones matrimoniales, con el objetivo de mejorar el funcionamiento de las relaciones, y se entrega a la familia y al paciente en 21 sesiones durante 9 meses.

Para la depresión bipolar aguda en adultos, una FFT intensiva (hasta 30 sesiones; media 14) superó una condición de control de tres sesiones, [94](#) aunque este estudio estuvo limitado por las advertencias identificadas para la TCC y la TIRP. Dado que la creación original de factores específicos de FFT relacionados con la depresión, puede tener una actividad antidepresiva específica, lo que también se sugiere por la reducción de la recaída de la depresión en los estudios de mantenimiento. Para la prevención de recaídas, se han realizado cuatro ECA significativos de diferentes tamaños, entregados a una audiencia mixta de adultos jóvenes y adolescentes. [95](#) En estos estudios, la FFT demostró eficacia para reducir la recurrencia de nuevos episodios de depresión, pero no de manía. En general, la FFT se recomienda como tratamiento complementario de segunda línea para la depresión aguda (nivel 2) y para el mantenimiento (nivel 2). No existe evidencia, y por lo tanto no se hace ninguna recomendación, para FFT para la manía.

2.6.4. Terapia de ritmo interpersonal y social.

IPSRT amplía el enfoque de IPT en el duelo, la transición del rol interpersonal, la disputa del rol y los déficits interpersonales al incluir la regulación de los ritmos sociales y del sueño, específicamente dirigidos a la población bipolar. Normalmente se entrega en 24 sesiones individuales a lo largo de 9 meses. [96](#) , [97](#)

Se han realizado pocos ensayos controlados de IPSRT, con pruebas limitadas de eficacia aguda. El primer ensayo grande [98](#) no mostró ningún efecto de la IPSRT en comparación con una condición de control, pero sí mostró beneficios para la reducción de la recaída y la mejora del funcionamiento ocupacional. Un estudio de depresión bipolar aguda [84](#) mostró una IPSRT intensiva (hasta 30 sesiones; media 14) superó una condición de control de tres sesiones, pero es imposible establecer si el rendimiento se relacionó con la intensidad y el número de sesiones, cambios en la medicación uso, o atributos específicos de IPSRT. Dos estudios pequeños no pudieron demostrar los beneficios específicos de IPSRT en comparación con las condiciones de control. [99](#) , [100](#) Otros estudios abiertos han mostrado algunos beneficios previos al post en muestras muy pequeñas. [101](#) , [102](#) , [103](#) Nuevamente, dado que muchos tratamientos psicosociales para el trastorno bipolar comparten elementos centrales comunes que pueden ser psicoeducativos, es posible que los aspectos de prevención de recaídas de la psicoeducación también puedan resultar de intervenciones IPSRT, mediadas por los mismos procesos terapéuticos. [104](#)

En general, IPSRT se recomienda como un tratamiento complementario de tercera línea para la depresión aguda y para el mantenimiento, basado en la evidencia de nivel 2 limitada (tamaño del efecto y tamaño de la muestra pequeña) en cada fase. No existe evidencia, y por lo tanto no se hace ninguna recomendación, para IPSRT para manía.

2.6.5. Intervenciones de pares

Las intervenciones entre pares, como los grupos de compañeros o el apoyo individual, son una estrategia importante que se cree reduce el autoestigma y el aislamiento en BD y ayuda a mejorar la participación en el tratamiento. [105](#) Sin embargo, se necesita cierta precaución al aplicar esta estrategia, ya que puede haber riesgos si los pares que brindan la intervención no están adecuadamente capacitados o respaldados, y si promueven un punto de vista que no apoya el cumplimiento del tratamiento o promueve el uso de sustancias.

Las revisiones de las intervenciones de pares para personas con enfermedades mentales graves, que generalmente incorporan un número pequeño pero significativo de individuos con BD, han demostrado pruebas modestas de ECA y otros estudios controlados que sugieren que hay mejoras importantes en la autoeficacia y en la reducción del autoestigma. [106](#) , [107](#) , [108](#) , [109](#) El estudio de intervención de pares más grande que involucró a BD asignó a 153 personas para que asistieran a 21 eventos semanales de psicoeducación grupal, con otros 151 asignados a 21 eventos semanales de apoyo grupal. Los dos programas lograron resultados similares en términos de tiempo hasta la recaída y un mayor conocimiento sobre la BD, aunque la psicoeducación fue más aceptable para los sujetos y trabajó más eficazmente para prevenir la recaída en un subconjunto de personas con menos episodios previos. [110](#)

Una fuente importante de apoyo entre pares está emergiendo de los recursos en línea, particularmente a través de los sitios web de organizaciones de defensa de pares como la Depression and Bipolar Support Alliance (http://www.dbsalliance.org/site/PageServer?pagename=peer_landing), The Mood La Asociación de Trastornos de Ontario (<https://www.mooodisorders.ca/>), el grupo de investigación y defensa CREST.BD (<http://www.crestbd.ca/>), MoodSwings (<http://www.moodswings.net.au/>), y Revivre (<http://www.Revivre.org>). YouTube también se está convirtiendo en una importante fuente de apoyo entre pares, junto con otras redes sociales. [111](#) , [112](#)

En general, las intervenciones entre pares reciben una recomendación de tratamiento de tercera línea (nivel 2) como una terapia de mantenimiento complementaria.

2.6.6. Otras intervenciones psicosociales.

Se han probado varios otros enfoques en BD, con una variedad de objetivos, modalidades y objetivos de resultados. Ninguna de las otras intervenciones se ha dirigido específicamente a la depresión bipolar o la manía. Algunos se han diseñado en parte para reducir la recurrencia del episodio, pero ninguno ha tenido éxito en proporcionar pruebas sustanciales de eficacia. Debido a que las recomendaciones de CANMAT son para el tratamiento de la depresión aguda y la manía, y el tratamiento de mantenimiento para prevenirlas, no hacemos recomendaciones específicas con respecto a estos tratamientos. Sin embargo, algunos de estos enfoques han sido útiles para mejorar algunos síntomas importantes en personas con BD (como los síntomas del estado de ánimo residual o la ansiedad), por lo que los describiremos brevemente.

Aunque en cierto modo se parece a la FFT, las intervenciones familiares / cuidadores constituyen una intervención psicosocial claramente diferente en el sentido de que la intervención se administra a la familia / cuidador, no a la persona con BD, y existe evidencia de que dichas intervenciones mejoran los resultados clínicos en el paciente. [75](#), [113](#) Sin embargo, la sabiduría clínica y la práctica común respaldan la importancia de que se incluya a familiares o cuidadores al menos en algunas sesiones con el paciente (especialmente para la psicoeducación), tanto para reducir la carga de síntomas en el individuo con BD como para reducir el agotamiento y la agilidad emocional. carga sobre el cuidador. Los recursos para cuidadores validados están disponibles en línea, como <http://www.bipolarcaregivers.org> . [114](#)

La DBT, que incluye el entrenamiento de tolerancia a la angustia, tiene varios estudios pequeños que muestran su utilidad en la reducción de algunos síntomas depresivos y el suicidio. [75](#)

Un ECA de MBCT con 95 pacientes no demostró ninguna diferencia en la prevención de recaídas en comparación con un grupo de tratamiento habitual, pero reveló menos ansiedad y síntomas depresivos en el brazo de MBCT. [115](#) Junto con los hallazgos de otros estudios más pequeños, esto sugiere que MBCT puede tener un papel que desempeñar en la reducción de la ansiedad en BD. [75](#) , [116](#)

Si bien no se analiza aquí, dado que los individuos con BD pueden tener antecedentes de abuso infantil y trastornos de personalidad comórbidos, y experimentar varias secuelas como vergüenza o conflicto debido a comportamientos experimentados durante episodios bipolares agudos, todos estos pueden ser un objetivo para la intervención psicosocial. De una manera muy individualizada.

2.6.7. Remediación cognitiva y funcional.

El deterioro funcional, así como los déficits cognitivos, se encuentran en muchas personas con BD, no solo durante un episodio agudo sino también entre episodios, lo que lleva a la evaluación de diversas estrategias psicosociales y biológicas para abordar estos problemas. Una intervención, la remediación funcional (FR), implica una intervención grupal de 21 sesiones durante 6 meses. En un gran ECA, se demostró que la FR tiene un impacto sustancial en el funcionamiento, en comparación con el tratamiento habitual. [117](#) Junto con los resultados de otros estudios pequeños que involucran otras intervenciones, estos hallazgos sugieren que existe una esperanza considerable para abordar los déficits cognitivos y funcionales en la BD. [118](#) La remediación cognitiva basada en computadora, sin embargo, puede mostrar efectos positivos en la cognición pero no en el funcionamiento. [119](#)

2.6.8. Estrategias online y digitales.

Las tendencias modernas de confiar en Internet y las aplicaciones, junto con los problemas de acceso en salud mental, han llevado al estudio de varias herramientas en línea y aplicaciones para teléfonos móviles. [120](#) Dichas estrategias también se basan en fuertes tradiciones de autocontrol y autogestión desarrolladas formalmente en las intervenciones psicoeducativas tradicionales. En las revisiones, tales intervenciones de salud móvil y de Internet han demostrado una buena adherencia a los principios de salud psicológica validados, buena aceptación para los pacientes, facilidad de acceso y facilidad de uso. Sin embargo, la investigación se limita principalmente a estudios piloto y los relativamente pocos estudios más grandes no han demostrado un beneficio inequívoco. [68](#) , [121](#)

3.1. Presentaciones de manía

El DSM - 5 [5](#) hizo un cambio al "criterio A" para la manía que ahora requiere un período distinto de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable y la actividad o energía aumentada de forma anormal y persistente se presenta la mayor parte del día, casi todos los días durante al menos 1 semana (o menos tiempo si es necesaria la hospitalización). Además, el diagnóstico de un "episodio maníaco" requiere al menos tres (o cuatro si el estado de ánimo solo es irritable) de los siguientes síntomas: autoestima o grandiosidad inflada, disminución de la necesidad de dormir, más hablador de lo habitual o presión del habla El vuelo de ideas o la experiencia subjetiva de que los pensamientos son rápidos, la distracción, el aumento de la actividad dirigida por el objetivo o la agitación psicomotora, o la participación excesiva en actividades con un alto potencial de consecuencias dolorosas. La alteración del estado de ánimo debe conducir a un deterioro notable en el funcionamiento, requiere hospitalización o debe ir acompañada de características psicóticas.

A diferencia del DSM-IV, el DSM-5 permite un diagnóstico de BDI en pacientes con depresión mayor cuya manía surge durante el tratamiento (por ejemplo, durante la medicación o la terapia electroconvulsiva [ECT]) y persiste a un nivel completamente sindrómico más allá del efecto fisiológico del tratamiento.

El DSM-5 ha eliminado el especificador de "episodio mixto" categórico, reemplazándolo con las "características mixtas" más dimensionales. El DSM-5 también incluye otros especificadores que pueden acompañar un episodio maníaco: angustia ansiosa, ciclo rápido, características psicóticas congruentes con el estado de ánimo o incongruentes con el estado de ánimo, catatonia, inicio periparto y patrón estacional (Tabla [5](#)). La utilidad de varios de estos especificadores en la selección de opciones de tratamiento para la manía se describe más adelante en esta sección (consulte "Características clínicas que ayudan a dirigir la elección del tratamiento").

3.2. Gestión de la agitación

La agitación es común en la manía y es particularmente frecuente en pacientes con características mixtas. [122](#) Definido en el DSM-5 como "actividad motora excesiva asociada con una sensación de tensión interna", [5 la](#) agitación puede manifestarse como ritmo o inquietud en casos leves a comportamientos poco cooperativos, amenazantes o agresivos en casos severos. Los síntomas graves de agitación requieren atención inmediata para reducir la angustia, mitigar conductas potencialmente peligrosas y permitir una evaluación y evaluación de los síntomas maníacos subyacentes. [123](#)

Un paso clave en el tratamiento de la agitación es prevenirla, o al menos mitigar su gravedad, al tratar rápidamente el episodio maníaco causal. Al abordar la agitación en pacientes con IDB, los médicos deben saber que la acatisia puede presentarse como agitación y, por lo tanto, debe excluirse antes de implementar los principios generales de manejo de la manía aguda descritos en el paso 1 (consulte "Tratamiento farmacológico de los episodios maníacos"). Dado que la agitación en este contexto es una manifestación de manía, se supone que las intervenciones efectivas para tratar la manía que tienen un inicio rápido de eficacia serían efectivas para reducir la agitación. Por lo tanto, si el paciente está de acuerdo con tomar medicamentos orales, se deben considerar primero los agentes antimaníacos con rápido inicio de eficacia.

Cuando la agitación persiste a pesar de la administración de tratamientos antimaníacos, a menudo puede ser necesaria una farmacoterapia adicional de acción rápida. La evidencia de la eficacia específica de varios agentes en el tratamiento a corto plazo de la agitación se resume en la Tabla [11](#). Algunos de estos agentes no están disponibles o se usan raramente en América del Norte (por ejemplo, midazolam y prometazina). También notamos que los rangos de dosis en la Tabla [11](#) se basan en las dosis estudiadas en los ensayos, y probablemente serían apropiados en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, es necesaria una evaluación exhaustiva del paciente agitado (es decir, condiciones médicas, tratamientos, medicamentos, intoxicaciones, etc.) para determinar una dosis segura y adecuada.

Tabla 11. Nivel de evidencia y recomendaciones para el tratamiento farmacológico a corto plazo de la agitación ^a

Nivel de recomendación	Agente	Formulación	Nivel de evidencia	Rango de dosis de estudios ^b	
				Dosis única	Max / 24 h
Primera línea	Aripiprazol	SOY	2	9.75 mg	15 mg
	Lorazepam	SOY	2	2 mg IM	
	Loxapina	Inhalado	1	5 mg	10 mg
	Olanzapina	SOY	2	2.5 mg	10 mg ^c
Segunda línea	Asenapina	Sublingual	3	10 mg	
	Haloperidol	SOY	3	5 mg	15 mg
	Haloperidol + midazolam	SOY	3	2.5 mg (haloperidol) + 7.5 mg (midazolam)	5 mg (haloperidol) + 15 mg (midazolam)

Nivel de recomendación	Agente	Formulación	Nivel de evidencia	Rango de dosis de estudios ^b	
				Dosis única	Max / 24 h
	Haloperidol + prometazina	IM ^{ie}	3	2.5 mg (haloperidol) + 25 mg (prometazina)	5 mg (haloperidol) + 50 mg (prometazina)
	Risperidona	ODT ^{ie}	3	2 mg	4 mg
	Ziprasidona	IM ^{ie}	3	2 mg	20 mg
Tercera línea	Haloperidol	PO ^d	4	5 mg	15 mg
	Loxapina	SOY	4	N / A	
	Quetiapina	PO ^d	4	Media (DE) = 486.7 (317.2) mg / día	
	Risperidona	PO ^{ie}	4	2 mg	

[Abrir en una ventana separada](#)

^a Consulte el texto para obtener recomendaciones sobre el uso de antipsicóticos orales y divalproex. IM, intramuscular; ODT, comprimido de desintegración oral; PO, por os.

^b Las dosis se informan según los estudios.

^c 26.3% recibió dos o tres inyecciones de 10 mg.

^d Evaluado 2 h después de la dosis.

^{Las} dosis no son específicamente para el trastorno bipolar, pero incluyen esquizofrenia u otros diagnósticos.

Como se puede ver en la Tabla [11](#) El nivel más alto de evidencia disponible en el tratamiento a corto plazo de la agitación para formulaciones orales de cualquier agente es el nivel 3 y el nivel 2 para formulaciones intramusculares (IM) o inhaladas. En este contexto, es importante recordar que la ausencia de evidencia no constituye falta de eficacia. De hecho, la experiencia clínica sugiere que la agitación en muchos pacientes con manía aguda responde bien a los medicamentos orales. Por lo tanto, puede ser apropiada una dosis de carga de divalproex, formulaciones orales de antipsicóticos atípicos, antipsicóticos convencionales tales como haloperidol o loxapina, y / o benzodiazepinas como lorazepam. Si un paciente indica que está dispuesto a tomar un tratamiento oral, pero existe la sospecha de que el paciente podría "reprochar" el medicamento, entonces cualquiera de las tabletas de dispersión oral (ODT), las que se derriten rápidamente, el líquido oral, o deben considerarse formas de inhalación oral. En los países donde se dispone de loxapina inhalada, esto podría considerarse si no hay contraindicaciones.

Si las preparaciones orales son ineficaces o si la agitación es grave y si el paciente está rechazando los medicamentos orales, o cuando la terapia oral no puede administrarse de manera segura o confiable, deben considerarse las formulaciones de IM. [124](#) Debido a la solidez de la evidencia de la eficacia en el alivio de la agitación en esta población, aripiprazol IM (nivel 2), [125](#), [126](#) lorazepam IM (nivel 2), [125](#), [127](#) loxapina inhalada (Nivel 1) [128](#), [129](#) y olanzapina IM (nivel 2) [127](#), [130](#), [131](#), [132](#), [133](#) Se recomiendan como opción de primera línea. Asenapina sublingual (nivel 3), [134](#) haloperidol IM (nivel 3), [131](#), [135](#), [136](#) haloperidol IM + midazolam IM (nivel 3), [131](#), [137](#) haloperidol IM + prometazina IM (nivel 3), [131](#), [137](#), [138](#) risperidona ODT (nivel 3), [136](#) y ziprasidone IM (nivel 3) [131](#), [137](#), [139](#) se recomiendan como tratamiento de segunda línea. Haloperidol per os (PO) (nivel 4), [140](#), [141](#) loxapina IM (nivel 4) (opinión clínica), quetiapina PO (nivel 4), [141](#) y risperidone PO (nivel 4) [140](#) se incluyen como opciones de tercera línea (Tabla [11](#)).

3.3. Tratamiento farmacológico de los episodios maníacos.

Hay una variedad de estrategias que se han investigado para su uso en la manía; Incluyendo litio, divalproex, otros anticonvulsivos, antipsicóticos típicos y atípicos, y otros agentes y terapias. Estos tratamientos se han evaluado utilizando los criterios de solidez de la evidencia de eficacia (Tabla [1](#)), así como la seguridad y la tolerabilidad (Sección 8). La evidencia de eficacia y las recomendaciones para el tratamiento de la manía aguda se resumen en la Tabla [12](#).

Tabla 12. Clasificaciones jerárquicas de los tratamientos de primera y segunda línea recomendados para el tratamiento de la manía aguda

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
						Acute		Maintenance		Risk of depressive switch
	Acute mania	Prevention of any mood episode	Prevention of mania	Prevention of depression	Acute depression	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns	
First-line treatments: Monotherapies										
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++*	+	-
Asenapine	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Aripiprazole	●	●	●	n.d. ^a	■	-	+	-	+	-
Paliperidone (>6 mg)	●	●	●	n.d. ^a	n.d.	-	+	+	++	-
Risperidone	●	●	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
First-line treatments: Combination therapies										
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	● ^c	+	++	+++*	++	-
Aripiprazole + Li/DVP	●	●	●	n.d. ^b	●	+	+	++*	++	-
Risperidone + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	++	+++*	++	-
Asenapine + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	+	++*	+	-
Second-line treatments: Combination therapies										
Olanzapine	●	●	●	●	● ^c	+	++	+++	++	-
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	+	++*	++	-
Olanzapine + Li/DVP	●	●	●	●	n.d.	+	++	+++*	++	-
Lithium + DVP	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	++	++	-
Ziprasidone	●	●	●	n.d.	■	++	++	++	+	-
Haloperidol	●	n.d.	●	■	n.d.	+	++	+++	++	++
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-

DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; -, Limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

*Although monotherapies are listed above combination therapies in the hierarchy, combination therapies may be indicated as the preferred choice in patients with previous history of partial response to monotherapy and in those with psychotic mania or in situations where rapid response is desirable.

^aDid not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

^bNo controlled trials; however, clinical experience suggests that it is a useful strategy.

^cDid not separate from placebo on core symptoms of depression.

^dDivalproex and carbamazepine should be used with caution in women of childbearing age.

Como se indicó anteriormente, los agentes de primera y segunda línea se enumeran jerárquicamente teniendo en cuenta no solo su eficacia para la manía aguda, sino también su eficacia para prevenir la manía o la depresión, el tratamiento de la depresión bipolar aguda, la seguridad / tolerabilidad y el riesgo de un cambio emergente de tratamiento. . La implicación de esta recomendación jerárquica es que las personas que figuran más arriba en la tabla deben considerarse primero antes de pasar a la siguiente en la lista, a menos que otros factores, como el historial de no respuesta previa o las preferencias del paciente, excluyan dicha estrategia en un paciente determinado. .

La monoterapia y la terapia de combinación se enumeran por separado como tratamientos de primera línea para la manía aguda en la Tabla 12. Esto no significa que todos los agentes de monoterapia se deben probar primero antes de considerar la terapia de combinación para la manía aguda. Sugerimos que el médico tratante tome una decisión sobre si tratar a un paciente determinado con monoterapia o terapia combinada. Esa decisión generalmente se basa en la rapidez de respuesta necesaria (por ejemplo, los tratamientos combinados tienden a funcionar más rápido), ya sea que el paciente haya tenido un historial previo de respuesta parcial a la monoterapia, la gravedad de la manía, los problemas de tolerabilidad con la terapia combinada y la disposición del paciente tomar terapia de combinación. Una vez que se toma la decisión de tratar al paciente con monoterapia o terapia combinada, se puede seguir la jerarquía relacionada con la monoterapia o la terapia combinada.

3.3.1. Paso 1: revisar los principios generales y evaluar el estado de la medicación

El examen de un paciente que se presenta en un estado maníaco debe incluir una evaluación inmediata del riesgo de comportamiento agresivo, la violencia y la amenaza a la seguridad de los demás, el riesgo de suicidio, especialmente en aquellos con características mixtas, el grado de comprensión y la capacidad de adherirse al tratamiento, la comorbilidad (incluso el uso de sustancias que puede agravar o contribuir a la presentación clínica) y la disponibilidad de una red de apoyo psicosocial. Se debe realizar un examen físico con investigaciones de laboratorio (descritas en la Sección 8), pero se puede diferir para los pacientes que no cooperan. Los resultados de la evaluación general deben utilizarse para establecer el entorno de tratamiento más adecuado (por ejemplo, ambulatorio o de paciente interno).

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico para un episodio maníaco, es imperativo descartar los síntomas secundarios a las drogas de abuso, medicamentos, otros tratamientos o una afección médica o neurológica general (aunque, incluso en estos casos, el tratamiento sintomático se puede aplicar de manera breve). A largo plazo). Se deben tomar medidas para descartar cualquier otro factor que pueda estar perpetuando los síntomas, como medicamentos

recetados, uso / abuso de drogas ilícitas o un trastorno endocrino. Cualquier paciente que presente manía y que haya estado tomando antidepresivos debe interrumpir estos medicamentos. Si hay un diagnóstico previo de BD, es apropiado comenzar inmediatamente los agentes antimaníacos. Si esta es la primera aparición de síntomas maníacos, se recomienda a los médicos que confirmen el diagnóstico de BD monitoreando a los pacientes durante un período de tiempo después de la suspensión del antidepresivo y obtengan información colateral para confirmar si los síntomas persisten y si es necesario el tratamiento antimaníaco. Los pacientes también deben recibir apoyo para interrumpir el uso de estimulantes, como la cafeína y el alcohol. Se deben evaluar las terapias actuales y anteriores, incluida la adecuación de los medicamentos, la dosificación y los niveles séricos mínimos (donde se indique), así como la respuesta anterior; y esto debe ser usado para dirigir las opciones terapéuticas subsiguientes. Se debe prestar atención al manejo de los síntomas de abstinencia que pueden ocurrir en pacientes maníacos con antecedentes de abuso de sustancias. Los pacientes también deben recibir apoyo para interrumpir el uso de estimulantes, como la cafeína y el alcohol. Se deben evaluar las terapias actuales y anteriores, incluida la adecuación de los medicamentos, la dosificación y los niveles séricos mínimos (donde se indique), así como la respuesta anterior; y esto debe ser utilizado para dirigir las opciones terapéuticas posteriores. Se debe prestar atención al manejo de los síntomas de abstinencia que pueden ocurrir en pacientes maníacos con antecedentes de abuso de sustancias. Los pacientes también deben recibir apoyo para interrumpir el uso de estimulantes, como la cafeína y el alcohol. Se deben evaluar las terapias actuales y anteriores, incluida la adecuación de los medicamentos, la dosificación y los niveles séricos mínimos (donde se indique), así como la respuesta anterior; y esto debe ser usado para dirigir las opciones terapéuticas subsiguientes. Se debe prestar atención al manejo de los síntomas de abstinencia que pueden ocurrir en pacientes maníacos con antecedentes de abuso de sustancias.

Cuando los síntomas de la manía han remitido, se deben aplicar estrategias conductuales y educativas para promover el cumplimiento continuo de la medicación, reducir los síntomas residuales, ayudar a identificar los signos tempranos de recaída y apoyar la recuperación funcional (consulte la Sección 2).

3.3.2. Paso 2: iniciar u optimizar la terapia y verificar la adherencia

Se recomienda que, para todos los pacientes (incluidos los que no reciben tratamiento, así como los que reciben un tratamiento no de primera línea), se inicie la terapia con uno de los tratamientos de monoterapia o combinados de primera línea disponibles.

Monoterapia de primera línea

Aproximadamente el 50% de los pacientes responderán a la monoterapia con una mejora significativa en los síntomas maníacos dentro de las 3 a 4 semanas. [142](#) Litio (nivel 1), quetiapina (nivel 1), divalproex (nivel 1), asenapina (nivel 1), aripiprazol (nivel 1), paliperidona (nivel 1 para dosis > 6 mg), risperidona (nivel 1) y cariprazina (Nivel 1) son todos recomendados como opciones de tratamiento de primera línea. En general, estos agentes muestran una eficacia comparable (Cohen's *d* 0.32-0.66; tamaño de efecto pequeño a medio). [143](#)

Aunque tienen una eficacia comparable para el tratamiento de la manía aguda, recomendamos que los agentes enumerados primero en el texto y colocados más arriba en la Tabla [12](#) se prueben primero, en el orden listado, a menos que existan razones específicas del paciente para elegir un agente más abajo en el orden (ver "Características clínicas que ayudan a dirigir las opciones de tratamiento"). Por ejemplo, el litio debe considerarse primero para la manía aguda a menos que haya razones específicas para no hacerlo, como características mixtas, uso de sustancias concomitantes o no respuesta previa al litio.

La carbamazepina, la olanzapina, la ziprasidona y el haloperidol también tienen evidencia de eficacia de nivel 1, pero se han reducido a opciones de segunda línea debido a los riesgos de seguridad / tolerabilidad con estos agentes.

Terapia de combinación de primera línea

La terapia de combinación con los antipsicóticos atípicos quetiapina (nivel 1), aripiprazol (nivel 2), risperidona (nivel 1) o asenapina (nivel 2) y litio o divalproex también se recomienda como opciones de tratamiento de primera línea con mayor eficacia que la monoterapia con litio o divalproex solo, especialmente en aquellos con mayor índice de severidad. [144](#)

En general, se prefiere la terapia de combinación a la monoterapia con estabilizador del estado de ánimo porque los ensayos clínicos sugieren que en promedio, un 20% más de los pacientes responderán a la terapia de combinación. [142](#) , [145](#) , [146](#) También hay algunas pruebas que sugieren el beneficio de la terapia de combinación en comparación con la monoterapia antipsicótica atípica, aunque hay menos ensayos. Específicamente, el litio más quetiapina mostró superioridad a la quetiapina sola. [147](#) Si bien también hay evidencia de nivel 1 para la terapia de combinación con olanzapina sobre la monoterapia con olanzapina, esto se ha rebajado a segunda línea debido a problemas de tolerabilidad / seguridad con la olanzapina.

La decisión de tratar con uno o una combinación de agentes de primera línea disponibles debe ser informada por el uso actual y previo de la medicación, y se ha demostrado previamente que el tratamiento es exitoso en el manejo de los síntomas. También se deben considerar los factores de seguridad y tolerabilidad para cada medicamento y las características clínicas que predicen una mejor respuesta (consulte "Características clínicas que ayudan a dirigir las

opciones de tratamiento"). En general, la terapia de combinación se asocia con más eventos adversos que la monoterapia. Siempre que sea posible, las opciones deben discutirse con el paciente y / o su cuidador y considerar sus preferencias antes de la selección del tratamiento.

Si los síntomas no se controlan con la monoterapia o la terapia de combinación con agentes de primera línea, se debe optimizar la dosis, identificar y abordar los problemas de no adherencia y considerar el posible uso de sustancias (Sección 4) antes de agregar o cambiar terapias (Paso 3). Dado que casi todos los agentes antimaníacos se separaron del placebo dentro de 1 semana, se espera alguna respuesta terapéutica con agentes antimaníacos dentro de 1 a 2 semanas. Si no se observa respuesta dentro de las 2 semanas con dosis terapéuticas de agentes antimaníacos, y se excluyen otros factores que contribuyen a la falta de respuesta, entonces se deben considerar estrategias de cambio o adición.

3.3.3. Paso 3: agregar o cambiar la terapia (agentes de primera línea alternativos)

Si la terapia con uno o una combinación de los agentes de primera línea (litio, divalproex y / o un antipsicótico atípico) en dosis óptimas es inadecuada o no se tolera, el siguiente paso es cambiar o agregar un agente alternativo de primera línea. Una excepción es que, a pesar de la evidencia de nivel 1 para la monoterapia con paliperidona y ziprasidona, no recomendamos la terapia de combinación con estos agentes debido a la falta de evidencia de eficacia adicional (consulte "No hay recomendaciones / agentes específicos que requieran estudios adicionales" a continuación). Debido a que hay múltiples agentes de primera línea con datos de eficacia sustanciales y seguridad y tolerabilidad relativas, el uso de agentes de segunda y tercera línea solo se recomienda después de ensayos infructuosos de múltiples estrategias de primera línea.

3.3.4. Paso 4: agregar o cambiar la terapia (agentes de segunda línea)

Segunda línea

En los pacientes que no responden adecuadamente a los agentes de primera línea, las opciones de segunda línea incluyen la monoterapia con olanzapina (nivel 1), carbamazepina (nivel 1), ziprasidona (nivel 1) y haloperidol (nivel 1) [143](#) o terapia combinada con olanzapina más Litio o divalproex (nivel 1). Si bien cada una de estas estrategias tiene un fuerte respaldo para su eficacia, como se indicó anteriormente, las preocupaciones de seguridad y tolerabilidad los relegan a las opciones de segunda línea. Aunque se usa ampliamente en la práctica clínica, la combinación de litio y divalproex también se recomienda como una opción de segunda línea, ya que las pruebas que respaldan su eficacia se limitan a los ensayos no controlados (nivel 3). [148](#) , [149](#) , [150](#) , [151](#)

La TEC también se recomienda como una opción de segunda línea (nivel 3) [152](#) y, aunque el número de ensayos controlados es limitado, existen pruebas que sugieren que hasta el 80% de los pacientes mostrarán mejoras clínicas notables. [153](#) Se ha utilizado la terapia breve del pulso con dos o tres tratamientos por semana. La colocación del electrodo bifrontal es preferible a la bitemporal ya que se asocia con una respuesta más rápida al tratamiento y menos efectos secundarios cognitivos. [154](#) , [155](#) , [156](#)

Cuando todos los agentes de primera línea han fallado, la jerarquía también debe aplicarse a los agentes de segunda línea. Por lo tanto, la olanzapina, que es la más alta en la jerarquía entre los agentes de segunda línea, debe ser la primera opción antes de pasar a la lista de la Tabla [12](#) .

3.3.5. Paso 5: agregar o cambiar la terapia (agentes de tercera línea)

Tercera línea

Los agentes recomendados como opciones de tercera línea para el tratamiento de la manía aguda incluyen monoterapia con clorpromazina (nivel 2), [157](#) monoterapia con clonazepam (nivel 2), [158](#) monoterapia o terapia complementaria con clozapina (nivel 4), [159](#) , [160](#) , [161](#) , [162](#) y Monoterapia con tamoxifeno (nivel 2). [143](#) El tamoxifeno se ha rebajado debido al riesgo de cáncer uterino y la falta de experiencia clínica a pesar de las pruebas de eficacia. Tratamientos combinados con carbamazepina u oxcarbazepina (nivel 3), [163](#) haloperidol (nivel 2), [144](#) , [164](#) o tamoxifeno (nivel 2) [165](#) además de litio o divalproex también se incluyen como tercera línea. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en la corteza prefrontal derecha a un umbral motor del 110% (nivel 3) [166](#) también puede considerarse en combinación con la farmacoterapia.

Los agentes de tercera línea solo deben usarse si un paciente no ha respondido a los ensayos adecuados con todos los agentes de primera y segunda línea solos y en combinación. Dado que la evidencia es muy limitada para los agentes de tercera línea, no fue posible enumerarlos en ningún orden jerárquico y, por lo tanto, se enumeran alfabéticamente (Tabla [13](#)).

Tabla 13

Agentes adicionales evaluados para su uso en la manía aguda

	Agente	Nivel de evidencia
Tercera línea	Carbamazepine / oxcarbazepine + Li / DVP	Nivel 3
	Clorpromazina	Nivel 2
	Clonazepam	Nivel 2
	Clozapina	Nivel 4
	Haloperidol + Li / DVP	Nivel 2
	rTMS	Nivel 3
	Tamoxifeno	Nivel 2
	Tamoxifen + Li / DVP	Nivel 2
No recomendado	Alopurinol	Nivel 1 negativo
	Eslicarbazepine / licarbazepine	Nivel 2 negativo
	Gabapentina	Nivel 2 negativo
	Lamotrigina	Nivel 1 negativo
	Ácidos grasos omega-3	Nivel 1 negativo
	Topiramato	Nivel 1 negativo
	Valnoctamida	Nivel 2 negativo
	Zonisamida	Nivel 2 negativo

DVP, divalproex; Li, litio; EMTr, estimulación magnética transcraneal repetitiva.

3.3.6. Agentes no recomendados para el tratamiento de la manía aguda.

No se ha demostrado la eficacia antimaníaca para el alopurinol (nivel 1 negativo), [167](#) eslicarbazepina / licarbazepina (nivel 2 negativo), [168](#) gabapentina (nivel 2 negativo), lamotrigina (nivel 1 negativo), [143](#) ácidos grasos omega-3 (nivel 1 negativo), [169](#) topiramato (nivel 1 negativo), [143](#) valnoctamida (nivel 2 negativo), [170](#), [171](#) o zonisamida (nivel 2 negativo) [172](#) (Tabla [13](#)).

3.3.7. No hay recomendaciones específicas / agentes que requieren un estudio adicional

Los ensayos con paliperidona (nivel 2 negativo) y ziprasidona (nivel 2 negativo), terapia complementaria con litio o divalproex mostraron una falta de eficacia. [144](#) Esto es sorprendente, dado que todos los demás agentes antipsicóticos atípicos que mostraron eficacia en monoterapia también han demostrado ofrecer un beneficio adicional cuando se combinan con litio o divalproex. Es probable que los problemas metodológicos hayan contribuido al fracaso en estos estudios; por lo tanto, se necesitan más estudios antes de que se puedan hacer recomendaciones específicas sobre el uso de estas combinaciones para la manía.

Los estudios de olanzapina (nivel 2 negativo) [173](#) o risperidona (nivel 3 negativo) [174](#) más carbamazepina han sido negativos, aunque esto probablemente se deba a los efectos inductores enzimáticos de la carbamazepina. Si bien esto puede superarse mediante ajustes de dosis, debido a que tales interacciones son impredecibles y no se han establecido dosis efectivas, no podemos proporcionar una recomendación específica.

Nutraceuticals tales como aminoácidos de cadena ramificada (nivel 3), [175](#) de ácido fólico (nivel 2), [176](#) y L -triptófano (nivel 3), [177](#), así como otros agentes experimentales tales como medroxiprogesterona (nivel 3), [178](#), [179](#) memantina (nivel 4), [180](#) mexiletina (nivel 4), [181](#) levetiracetam (nivel 4) [182](#) y fenitoína (nivel 3), [183](#) han mostrado todas las indicaciones de eficacia cuando se usan conjuntamente con otros agentes antimaníacos, al igual que anteojos que bloquean la luz azul (nivel 3). [184](#) Sin embargo, se necesitan ensayos controlados más amplios antes de poder hacer una recomendación para su uso en la manía. Si bien un pequeño ECA inicial no mostró eficacia antimaníaca para el verapamilo, [185](#) hay evidencia de que puede funcionar como una terapia complementaria (nivel 4) [186](#) o como monoterapia en mujeres (nivel 4). [187](#) Se necesitan estudios más amplios antes de poder llegar a una conclusión.

3.3.8. Características clínicas que ayudan a dirigir las opciones de tratamiento.

Las características clínicas, incluidos los especificadores del DSM-5, pueden ayudar a elegir el tratamiento entre las opciones de tratamiento de primera y segunda línea.

En general, el litio se prefiere al divalproex para las personas que muestran una manía grandiosa eufórica clásica (estado de ánimo exaltado en ausencia de síntomas depresivos), pocos episodios previos de enfermedad, un curso de manía-depresión-eutimia, [188](#), [189](#), [190](#) y / o aquellos con un historial familiar de BD, especialmente con un historial familiar de respuesta de litio. Divalproex es igualmente eficaz en aquellos con manía clásica y disfórica. Además, el divalproex se

recomienda para aquellos con episodios previos múltiples, estado de ánimo predominantemente irritable o disfórico y / o abuso de sustancias comórbidas o para aquellos con antecedentes de traumatismo craneal. [188](#), [191](#), [192](#), [193](#), [194](#), [195](#) Sin embargo, debido a su potencial teratogénico, se debe tener precaución al prescribir divalproex a mujeres en edad fértil. Los pacientes con factores específicos como antecedentes de traumatismo craneal, ansiedad comórbida y abuso de sustancias, presentaciones esquizoafectivas con delirios del humor incongruentes o antecedentes negativos de enfermedad bipolar en familiares de primer grado pueden responder a la carbamazepina. [196](#)

Se recomienda la terapia de combinación con litio o divalproex y un antipsicótico atípico cuando se necesita una respuesta más rápida, en pacientes juzgados en riesgo, que han tenido un historial previo de respuesta parcial aguda o profiláctica a la monoterapia o en aquellos con episodios maníacos más graves. [145](#)

Angustia ansiosa

Los síntomas de ansiedad con frecuencia ocurren simultáneamente durante un episodio maníaco y son un indicador de un resultado pobre; incluyendo una mayor gravedad de los síntomas maníacos, [197](#) un tiempo más largo para la remisión, [197](#), [198](#) y más efectos secundarios informados de la medicación. [198](#) No se han realizado estudios que examinen específicamente la eficacia de ningún agente para reducir los síntomas de ansiedad durante un episodio maníaco, aunque estos síntomas tienden a mejorar al mismo tiempo que la alteración del estado de ánimo. Los análisis post hoc sugieren que la divalproex, la quetiapina y la olanzapina pueden tener beneficios ansiolíticos específicos [199](#) y la carbamazepina también puede ser útil. [196](#)

Características mixtas

Los síntomas depresivos coexisten junto con la manía en el 10% al 30% de los casos, [200](#), [201](#) con estudios que sugieren que las características mixtas son indicativas de un curso más grave e incapacitante, así como una mayor tasa de suicidio. [201](#), [202](#) La evidencia apoya el uso preferencial de antipsicóticos atípicos y divalproex en estos casos, con terapia de combinación frecuentemente requerida. [195](#), [203](#) Los antipsicóticos atípicos como la asenapina, aripiprazol, olanzapina y ziprasidona han demostrado ser igualmente efectivos en el tratamiento de los síntomas maníacos en las personas con manía clásica, así como en la manía mixta o en pacientes maníacos con características mixtas. [196](#), [204](#), [205](#)

Rasgos psicóticos (estado de ánimo congruente o incongruente).

Al menos la mitad de los episodios maníacos se caracterizan por la presencia de psicosis, [206](#) y las teorías sugieren que es una característica no específica que mejora junto con los síntomas maníacos subyacentes. [207](#) Si bien el pronóstico para los pacientes que presentan características psicóticas congruentes con el estado de ánimo puede no diferir de aquellos con una ausencia de síntomas psicóticos, la evidencia limitada sugiere que aquellos con características incongruentes en el estado de ánimo tienen una enfermedad más grave con un pronóstico más desfavorable a largo plazo. [207](#), [208](#), [209](#), [210](#), [211](#), [212](#) No hay evidencia de superioridad de ningún tratamiento de monoterapia de primera línea en comparación con otras opciones de monoterapia en el tratamiento de pacientes con características psicóticas. De manera similar, no hay evidencia de que cualquier tratamiento de combinación de primera línea de litio o divalproex más un antipsicótico atípico sea más efectivo que otro tratamiento de combinación de primera línea. [174](#), [193](#), [213](#), [214](#) Sin embargo, la experiencia clínica sugiere que la combinación de litio o divalproex más un antipsicótico atípico es más apropiada para pacientes maníacos con características psicóticas incongruentes con el estado de ánimo (es decir, que no sean delirios grandiosos). De manera similar, en pacientes donde se considera la posibilidad diagnóstica de un trastorno esquizoafectivo con síntomas maníacos, es más apropiado el uso de un antipsicótico atípico o la combinación de un antipsicótico atípico con un estabilizador del ánimo.

Ciclismo rápido

El ciclo rápido, o un curso de enfermedad que incluye cuatro o más episodios de estado de ánimo al año, afecta a hasta un tercio de los pacientes con BDI. [215](#), [216](#), [217](#), [218](#) El hipotiroidismo, el uso de antidepresivos y el abuso de sustancias a menudo se asocian con ciclos rápidos; por lo tanto, la evaluación de la función tiroidea y la interrupción de los antidepresivos, estimulantes y otros agentes psicotrópicos que contribuyen al ciclismo son imperativos. Se debe considerar la retirada gradual de sustancias para prevenir la abstinencia, pero esto debe equilibrarse con la gravedad del ciclo del estado de ánimo y la necesidad de una rápida estabilización del estado de ánimo. Como no hay evidencia de la superioridad de ningún tratamiento de primera línea para tratar los síntomas maníacos agudos en pacientes con un ciclo rápido, [219](#) la farmacoterapia apropiada debe seleccionarse principalmente en función de la efectividad en la fase de mantenimiento, si se conoce (consulte la Sección 5). Es probable que las combinaciones de fármacos estabilizadores del estado de ánimo sean más necesarias que las monoterapias cuando se presente un ciclo rápido [220](#), pero la terapia triple del estabilizador del estado de ánimo no ha demostrado ser superior a la terapia doble del estabilizador del estado de ánimo en un único ECA, [221](#), aunque las debilidades metodológicas probablemente sean de interpretación limitada de los hallazgos.

Si bien algunos pacientes individuales pueden mostrar un patrón estacional, los datos canadienses se mezclan en cuanto a si los episodios de manía o depresión en BD siguen una variación estacional constante. [222](#) No hay evidencia de la superioridad de ningún agente en pacientes con un patrón estacional observado de episodios maníacos.

4. GESTIÓN AGUDA DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR.

4.1. Presentaciones de la depresión bipolar.

Los criterios del DSM-5 para la depresión bipolar no han cambiado con respecto al DSM-IV. La depresión se caracteriza por un mínimo de 2 semanas de estado de ánimo depresivo y / o anhedonia y al menos otros cuatro síntomas que incluyen cambios en el sueño, apetito / peso, energía, actividad psicomotora, concentración, contenido del pensamiento (culpa y falta de valor) e intento suicida. Para muchos pacientes con BD, la polaridad depresiva suele ser más generalizada y más debilitante que los estados maníacos, con estimaciones de que el estado de ánimo depresivo representa hasta dos tercios del tiempo pasado mal, incluso con tratamiento. [12](#) , [223](#) , [224](#) Los síntomas depresivos subsindrómicos, que persisten a pesar del tratamiento, son particularmente comunes y una fuente importante de deterioro funcional en estos pacientes. [225](#) , [226](#) , [227](#) , [228](#) , [229](#) Deben ser tratados agresivamente.

El DSM-5 incluye varios especificadores que pueden acompañar episodios depresivos: angustia ansiosa, características mixtas, ciclos rápidos, características melancólicas, características atípicas, características psicóticas congruentes con el estado de ánimo o incompatibles con el estado de ánimo, inicio periparto y patrón estacional (Tabla [5](#)). La utilidad de varios de estos especificadores en la selección de opciones de tratamiento para la depresión se explica más adelante en esta sección (consulte "Características clínicas que ayudan a dirigir las opciones de tratamiento").

4.2. Retos diagnósticos y terapéuticos.

4.2.1. Diagnóstico erróneo y diagnóstico tardío

Los pacientes con depresión que se presentan en el contexto de BD a menudo se diagnostican erróneamente como MDD, ya que la presencia de manía o hipomanía (especialmente episodios leves o moderados que no requieren hospitalización) puede ser difícil de establecer de forma retrospectiva. Esto es especialmente cierto en ausencia de una entrevista diagnóstica completa o información colateral, ya que los pacientes a menudo carecen de un conocimiento básico de lo que es la hipomanía / manía y / o tienen una visión limitada de estos síntomas; y por lo tanto no puede revelar esta información a menos que se solicite específicamente. Alternativamente, los pacientes que finalmente presentarán episodios hipomaníacos o maníacos solo pueden haber experimentado episodios de depresión. Por lo tanto, los médicos deben estar atentos para un diagnóstico de BD, y, de manera rutinaria, pregunte por los síntomas de un episodio maníaco / hipomaníaco previo en cada paciente que presenta un episodio depresivo mayor. Un diagnóstico de MDD debe hacerse solo después de excluir la posibilidad de BD.

Además de los síntomas maníacos / hipomaníacos, existen numerosas características que aumentan la probabilidad de un diagnóstico de BD en personas deprimidas. Estos incluyen edad temprana de inicio de la enfermedad (antes de los 25 años), episodios depresivos breves y altamente recurrentes, antecedentes familiares de BD, depresión con características psicóticas, características atípicas como síntomas vegetativos inversos de hipersomnia e hiperfagia, parálisis de plomo, agitación psicomotora, posparto depresión o psicosis, e irritabilidad inducida por antidepresivos, síntomas maníacos o ciclos rápidos [38](#) , [39](#) (Tabla [6](#)).

Las personas con depresión que corren un alto riesgo de contraer BD, particularmente aquellas con un historial familiar fuerte de BD, deben ser monitoreadas de cerca para detectar la aparición de síntomas maníacos o mixtos. También se debe considerar la aplicación de las recomendaciones de tratamiento de la depresión BD entre las personas con un riesgo muy alto, en lugar del riesgo de los efectos iatrogénicos potenciales de la monoterapia con antidepresivos, aunque esta recomendación se basa en la experiencia clínica, ya que existe una falta de investigación suficiente para abordar este problema. Como se discutió en la Sección 2, también hay varias intervenciones psicosociales útiles, como la psicoeducación individual y familiar y la FFT, que han demostrado tener algún beneficio en esta población.

4.2.2. Riesgo de suicidio

Los principios relacionados con el manejo de la ideación y el riesgo suicida (ver Sección 2 y [47](#)) son de suma importancia durante los episodios depresivos, ya que > 70% de las muertes por suicidio y los intentos de suicidio en pacientes con BD ocurren durante esta fase. [230](#) , [231](#) Los episodios depresivos con características mixtas son un período particularmente peligroso asociado con riesgos aún mayores a corto plazo de intentos de suicidio o muerte. [232](#) En general, es imperativo que los médicos revisen los factores de riesgo (Tabla [9](#)) y determine un entorno de tratamiento adecuado para abordar

cualquier problema de seguridad. Se debe alentar a todos los pacientes en riesgo a desarrollar y compartir un plan de seguridad por escrito que enumere las estrategias de afrontamiento y las fuentes de apoyo que pueden aplicarse en tiempos de crisis. Como se describe en la Sección 2, el método más común de suicidio en esta población es el autoenvenenamiento, por lo que los beneficios potenciales de varios tratamientos deben considerarse contra su riesgo de toxicidad y letalidad. Un estudio encontró que hubo menos muertes debido a los niveles letales de litio en comparación con la carbamazepina, y que los opioides y las benzodiazepinas fueron las clases de medicamentos más comunes ingeridas a niveles letales, notoriamente dada la falta de eficacia de estos agentes en el trastorno. [55](#)

4.2.3. Deterioro cognitivo y funcional.

Se cree que parte del impacto de los síntomas depresivos agudos y subsindrómicos en el deterioro funcional está mediado a través del rendimiento cognitivo, que se ve afectado subjetivamente y objetivamente en la depresión bipolar y está relacionado con una función psicosocial deficiente. [233](#) , [234](#) , [235](#) , [236](#)

Debido a la importante relación entre la cognición y el funcionamiento, [237](#) se debe prestar atención a los tratamientos evitando que puedan exacerbar aún más las dificultades cognitivas [238](#) (véase la Sección 8). Aunque la evidencia de su eficacia es limitada, las terapias de mejora cognitiva pueden considerarse experimentales en esta población. [72](#) , [239](#) , [240](#)

4.3. Intervenciones psicológicas para la depresión bipolar aguda I

Si bien la farmacoterapia es esencial y constituye la base para el tratamiento exitoso de la BD, las intervenciones psicosociales complementarias también pueden ser útiles para los episodios depresivos agudos. Como se describe en la Sección 2, no hay opciones de tratamiento psicosocial de primera línea para la depresión bipolar aguda. La selección entre las opciones de segunda línea como CBT (nivel 2) y FFT (nivel 2), así como la opción de tercera línea IPSRT (nivel 3), debe basarse en las fortalezas y necesidades individuales.

4.4. Tratamiento farmacológico para la depresión bipolar aguda.

Se ha investigado la eficacia del litio, los anticonvulsivos, los antipsicóticos atípicos y otros agentes, como los antidepresivos, para controlar la depresión bipolar. Estos tratamientos se han evaluado utilizando los criterios de solidez de la evidencia de eficacia (Tabla [1](#)), así como la seguridad y la tolerabilidad (Sección 8). Las recomendaciones se resumen en la Tabla [14](#) .

Tabla 14

Clasificación jerárquica de los tratamientos de primera y segunda línea recomendados para el tratamiento de la depresión bipolar I aguda

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Acute depression	Maintenance Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania	Acute mania	Acute Safety concerns	Tolerability concerns	Maintenance Safety concerns	Tolerability concerns	Risk of manic/ hypomanic switch
First-line treatments										
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Lurasidone + Li/DVP	●	● ^a	● ^a	● ^a	n.d.	+	++	++ ^d	++/+	-
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Lamotrigine	●	●	●	●	■	++	-	-	-	-
Lurasidone	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Lamotrigine (adj)	●	●	●	●	■	++	+	++	++	-
Second-line treatments										
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ ^d	+	-
SSRIs/bupropion (adj)	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	-	+	-	+	+
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
Olanzapine-fluoxetine	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	+	++	+++	+	+

adj, adjunctive; DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.
 ●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; -, limited impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.
^aTrend for superiority on the primary efficacy measure; hence the lower rating.
^bEffective in those with an index episode of depression.
^cNegative data from the trial are probably due to methodological issues; rating based on expert opinion.
^dDivalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

4.4.1. Paso 1: revisar los principios generales y evaluar el estado de la medicación

El examen de un paciente que se presenta en un estado depresivo debe incluir una evaluación de la naturaleza y la gravedad de la depresión y los síntomas asociados, el riesgo de suicidio / autolesión, la capacidad de adherirse a un plan de tratamiento, la disponibilidad de una red de apoyo psicosocial y funcional. discapacidad. Las investigaciones de

laboratorio (descritas en la Sección 8) también deben completarse. Los resultados de la evaluación general deben utilizarse para establecer el entorno de tratamiento más adecuado (p. Ej., Ambulatorio o ambulatorio), teniendo en cuenta la gestión de los riesgos de seguridad. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico para un episodio depresivo, es imperativo descartar los síntomas secundarios al consumo de alcohol / drogas, medicamentos, otros tratamientos o una afección médica general. Se debe apoyar a los pacientes para que suspendan el uso de estimulantes y limiten la nicotina, la cafeína, uso de drogas y alcohol. El curso de la enfermedad y los tratamientos utilizados en los episodios actuales y anteriores deben evaluarse, incluida la respuesta pasada y la tolerabilidad de medicamentos y dosis específicas, y utilizarse para dirigir las opciones terapéuticas posteriores. Se debe considerar la posibilidad de reiniciar los medicamentos si su reciente interrupción parece coincidir con una recaída depresiva.

La psicoeducación y otras estrategias psicosociales también deben ofrecerse junto con el tratamiento farmacológico para promover el cumplimiento continuo de la medicación, reducir los síntomas residuales y el comportamiento suicida, ayudar a identificar los signos tempranos de recaída y apoyar la recuperación funcional (consulte la Sección 2).

4.4.2. Paso 2: iniciar u optimizar la terapia y verificar la adherencia

Se recomienda a todos los pacientes que se inicie la farmacoterapia con uno o más de los agentes de primera línea disponibles. La elección del agente o agentes para manejar un episodio depresivo bipolar agudo debe discutirse con el paciente y sus partidarios (según corresponda) y tener en cuenta el uso y la respuesta de medicamentos actual y anterior, las preferencias personales y la seguridad y tolerabilidad de cada agente, así como las características clínicas que pueden influir en el pronóstico (consulte "Características clínicas que ayudan a dirigir las opciones de tratamiento").

Primera línea

Quetiapina (nivel 1), [241](#), [242](#), [243](#) litio (nivel 2), [244](#), [245](#), [246](#) lamotrigina (nivel 2) [242](#), [247](#), [248](#) y lurasidona (nivel 2) [249](#) se recomiendan como opciones de tratamiento de primera línea con evidencia Para la eficacia como monoterapia.

La lurasidona (nivel 1) [249](#), [250](#) y la lamotrigina (nivel 2) [251](#), [252](#) también se recomiendan como tratamientos complementarios de primera línea (Figura [2](#)). Aunque la quetiapina y el litio no se han evaluado para determinar su eficacia como tratamiento adyuvante para la depresión bipolar aguda, los médicos pueden optar por aplicar esta combinación en pacientes que experimentan depresión cuando están optimizados con alguno de estos medicamentos.

Why are lithium and lamotrigine recommended as first-line agents for bipolar depression? Reconciling conflicting data

Lithium

In the only large double blind placebo controlled trial conducted to date, lithium was not more effective than placebo for treating acute bipolar depression(254). So, how does one justify recommending lithium as a first-line agent?

The mean serum lithium levels in this study was only 0.61 mEq/L and this may account for lack of efficacy as a previous study demonstrated that lithium monotherapy was as effective as lithium plus paroxetine in those with serum lithium levels of ≥ 0.8 mEq/L (247).

Further, several small crossover trials demonstrated significantly higher response rates to lithium than placebo in patients with acute bipolar depression (245). As well, the STEP-BD study suggested that mood stabilizers which include lithium are as effective as mood stabilizers plus antidepressants in treating acute bipolar depression, although the durable recovery rate was modest, and there was no sub analysis focusing on lithium versus other antimanic drugs (246). Thus, the findings of these studies justify a Level 2 rating of efficacy for lithium.

Given that lithium also has clearly demonstrated efficacy in preventing mood episodes and in treating acute mania, our hierarchical ranking thus justifies lithium as an important first-line agent for bipolar depression, and based on overall evaluation of available studies, it is our opinion that a trough lithium serum level of 0.8-1.2 mEq/L would be needed for clinical effectiveness.

Lamotrigine

Lamotrigine monotherapy was not superior to placebo in four double blind placebo controlled trials of acute bipolar depression on the primary outcome (254). However, a meta-analysis conducted on the response rates from these studies as well as a BDII trial showed superiority of lamotrigine (248). Moreover, methodological issues with the trials likely led to the effect of lamotrigine being underestimated-including the relatively low final dose (200 mg in most trials, which is lower than usually used in clinical practice) (255) and short trial duration (8 weeks in most trials) which, coupled with the slow titration of lamotrigine, resulted in participants being on the final dose for only a short period (around two weeks). Further, lamotrigine was superior to placebo on Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) in one of the studies (249), and changes in symptoms on this scale have since been used to demonstrate the efficacy of other agents for acute bipolar depression. Finally, the addition of lamotrigine to lithium (253) was superior to adding placebo to lithium and there was a trend for superiority of addition of lamotrigine to quetiapine vs placebo add on (252) in treating bipolar depression. It is likely that these beneficial effects are due to the direct effect of lamotrigine and not due to pharmacokinetic interaction between lamotrigine and concomitant medications. Furthermore, trial design issues, especially the fact that the six-week dose titration phase took up most of the 8 week trials, is likely to compromise efficacy signals. Lastly, the short and long-term tolerability of lamotrigine is a major benefit. Taken together, we believe these data justify at least a Level 2 rating for lamotrigine for acute bipolar depression.

In addition to this Level 2 rating for bipolar depression, lamotrigine also has demonstrated efficacy in maintenance treatment and an excellent tolerability profile-features which qualify it to be a first-line treatment for bipolar depression.

Figura 2

Litio y lamotrigina como agentes de primera línea para la depresión bipolar I: resumen de la evidencia> [La figura del color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

Las recomendaciones sobre qué tratamiento de primera línea debe considerarse primero se describen en nuestra jerarquía. Recomendamos que los agentes enumerados primero en la jerarquía se prueben primero, en el orden listado, a menos que haya razones específicas del paciente para elegir un agente más abajo en el orden, como el historial previo de respuesta / no respuesta o características clínicas (Ver características clínicas que ayudan a dirigir las opciones de tratamiento). Por ejemplo, si un paciente presenta un episodio depresivo bipolar agudo y no está tomando ningún tratamiento y no ha recibido tratamiento para este episodio, ese paciente debe comenzar con la monoterapia con quetiapina si no hay un historial previo de no respuesta o inquietudes de tolerabilidad con quetiapina. Sin embargo, Si un paciente había estado tomando litio y tuvo un episodio depresivo bipolar agudo o no respondió a la monoterapia con litio, entonces la adición de lurasidona o lamotrigina o quetiapina o el cambio a monoterapia con quetiapina o monoterapia con lurasidona podría ser más apropiado en ese orden. dado que las terapias complementarias con lurasidona y lamotrigina han demostrado ser eficaces en los pacientes que no responden al litio. De manera similar, en los pacientes que no responden a la monoterapia con litio, la lamotrigina complementaria podría ser otra opción.

Se recomienda a los clínicos que administren una dosis adecuada de estos medicamentos durante un período de tiempo adecuado antes de concluir la falta de eficacia. Los ensayos clínicos han demostrado que no hay diferencia en la eficacia entre las dosis diarias de 300 mg y 600 mg de quetiapina. No se han estudiado dosis más bajas de quetiapina en ensayos clínicos para la depresión bipolar. Por lo tanto, se recomienda a los médicos que consideren una dosis objetivo de 300 mg / día para la quetiapina. Para el litio, sugerimos que los niveles séricos de litio se mantengan entre 0,8 y 1,2 meq / L, mientras que para la lamotrigina, el objetivo debe ser un mínimo de 200 mg / día.

4.4.3. Paso 3: agregar o cambiar la terapia (agentes de primera línea alternativos)

A través de varios medicamentos diferentes para la depresión bipolar, se ha encontrado que la mejoría temprana (después de 2 semanas) es un predictor razonable de la respuesta general, mientras que la falta de mejoría temprana es un predictor más robusto de la no respuesta. [255](#) Lamotrigina es la excepción a esta regla, dada una titulación lenta necesaria para iniciar la medicación. En el caso de la falta de respuesta, la dosis debe optimizarse y los problemas de falta de adherencia deben identificarse y abordarse (consulte la Sección 2) antes de ajustar las estrategias de tratamiento.

Al determinar si un agente debe cambiarse o si se debe agregar otro agente de primera línea a cualquier tratamiento actual, la efectividad de cada uno de los medicamentos debe entenderse en el contexto de todos los objetivos de la gestión de la BD. A menudo es el caso de que se puede seleccionar un medicamento para abordar varios objetivos; por ejemplo, se podría agregar litio para la depresión aguda con la intención de reforzar también la profilaxis antimaniática. En este escenario, si el litio es ineficaz en el paciente individual para una depresión bipolar aguda, pero también se usa a largo plazo para la profilaxis antimaniática, entonces una intervención "complementaria" debería ser el próximo tratamiento para la depresión bipolar aguda. . Si, por ejemplo, la profilaxis antimaniática ya está siendo provista en su totalidad por un antipsicótico atípico, entonces el nuevo medicamento podría reemplazar el litio a través de una estrategia de cambio. La toma de decisiones también debe abordar la eficacia para condiciones comórbidas, así como las preocupaciones de tolerabilidad. En principio, en igualdad de condiciones, se prefiere un cambio sobre el agregado para limitar el grado de polifarmacia, pero la realidad clínica es que los medicamentos pueden ser útiles para algunos, pero no todos los componentes de la enfermedad, y usar la polifarmacia racional a través de medicamentos adicionales. en los tratamientos a menudo se requiere. Para las situaciones en las que los pacientes experimentan un episodio depresivo cuando ya reciben un antidepresivo adecuadamente dosificado, se debe considerar seriamente discontinuar o cambiar la clase de antidepresivo, a menos que sean evidentes los beneficios para reducir la gravedad o la frecuencia de los episodios depresivos.[257](#)

Todas las opciones de primera línea deben probarse en dosis adecuadas durante un período de tiempo adecuado antes de considerar las opciones de segunda línea como una estrategia adicional o de cambio.

4.4.4. Paso 4: agregar o cambiar la terapia (agentes de segunda línea)

Segunda línea

En pacientes que no responden adecuadamente a los agentes de primera línea, la monoterapia con divalproex (nivel 2) [242](#) , [258](#) se incluye como una opción de segunda línea.

El uso complementario de la terapia antidepresiva (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] o bupropión) con litio / divalproex o un antipsicótico atípico también se puede considerar como un tratamiento adicional de segunda línea. Si bien algunos estudios individuales no han demostrado la eficacia de la terapia antidepresiva complementaria, un metanálisis reciente (nivel 1) respalda la eficacia, aunque con un tamaño de efecto pequeño. [259](#)

Este es un aspecto clave de la toma de decisiones con respecto a los antidepresivos, ya que, históricamente, gran parte de la atención se ha centrado en el riesgo de cambio maníaco o ciclo rápido, con una subestimación de los datos de eficacia relativamente débiles. Esta nueva apreciación, ejemplificada por el pequeño beneficio observado en el metanálisis anterior, condujo al cambio de las últimas pautas de CANMAT, que anteriormente le dio una recomendación de primera línea a los antidepresivos SSRI / bupropión adicionales. Según las recomendaciones del Grupo de Trabajo Antidepresivo ISBD, [260](#) Los antidepresivos deberían evitarse o utilizarse con precaución, si fuera necesario, en pacientes con antecedentes de manía o hipomanía inducida por antidepresivos, características mixtas actuales o predominantes o ciclos recientes rápidos. Los pacientes y los cuidadores (según corresponda) deben recibir educación sobre los síntomas de alerta temprana de cambio de humor o aceleración del ciclo, y se deben suspender los antidepresivos si surgen. La *monoterapia con* antidepresivos NO se debe utilizar para el tratamiento de la depresión BDI.

La TEC (nivel 3) también es un tratamiento de segunda línea, y debe considerarse particularmente para pacientes refractarios al tratamiento y aquellos para quienes se necesita una respuesta rápida al tratamiento, como aquellos con depresión severa con riesgo suicida inminente, catatonia o depresión psicótica. y / o cuando una respuesta rápida es importante para la estabilización médica. Los datos respaldan la eficacia de la colocación unilateral derecha del pulso breve, aunque no hay datos suficientes para guiar la decisión de la colocación unilateral o bilateral para la depresión bipolar. [261](#) Las opciones adicionales de segunda línea incluyen cariprazina, con eficacia demostrada a través de un gran RCT [262](#) y un análisis combinado de un ECA fallido y un ECA positivo [263](#) (nivel 2), aunque hay menos experiencia clínica apoyando su uso. La combinación de Olanzapina-fluoxetina (nivel 2) [264](#) , [265](#) es efectiva y también se recomienda como una opción de segunda línea.

De manera similar al enfoque para el tratamiento de un episodio maníaco, se deben probar varios agentes y combinaciones de primera y segunda línea antes de considerar la posibilidad de iniciar agentes de tercera línea en el paso 5.

4.4.5. Paso 5: agregar o cambiar la terapia (agentes de tercera línea)

Tercera línea

Las opciones de tercera línea se enumeran alfabéticamente en la Tabla [15](#) . En pacientes que no responden a múltiples agentes de primera y segunda línea, las opciones de tercera línea incluyen la monoterapia con carbamazepina (nivel 2) [242](#) o la olanzapina (nivel 1). [242](#)

Tabla 15. Agentes adicionales evaluados para su uso en la depresión bipolar I aguda

	Agente	Nivel de evidencia
Tercera línea	Aripiprazol (adj.)	Nivel 4
	Armodafinil (adj.)	Nivel 4
	Asenapina (adj)	Nivel 4
	Carbamazepina	Nivel 2
	Ácido eicosapentaenoico (EPA) (adj.)	Nivel 2
	Ketamina (IV) (adj.)	Nivel 3
	Terapia de luz +/- privación total de sueño (adj)	Nivel 3
	Levotiroxina (adj)	Nivel 3
	Modafinil (adj)	Nivel 2
	N- acetilcisteína (adj)	Nivel 3
	Olanzapina	Nivel 1
	Pramipexol (adj.)	Nivel 3
	Estimulación magnética repetitiva (rTMS) (adj)	Nivel 2
	SNRI / MAOI (adj)	Nivel 2
No recomendado	Monoterapia antidepresiva	Nivel 2 negativo
	Aripiprazol	Nivel 1 negativo
	Lamotrigina + ácido fólico	Nivel 2 negativo
	Mifepristona (adj)	Nivel 2 negativo

[Abrir en una ventana separada](#)

adj, adjuntivo; MAOI, inhibidor de la monoaminoxidasa; IRSN, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

Los agentes que pueden aplicarse de manera complementaria incluyen aripiprazol (nivel 4), [266](#), [267](#) armodafinil (nivel 4) [268](#), [269](#) (Figura 3), asenapina (nivel 4), [270](#) levotiroxina (nivel 3), [271](#), [272](#) modafinilo (nivel 2) [268](#) (Figura 3), y pramipexol (nivel 3). [273](#), [274](#) rMSP dirigidos a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda o derecha (nivel 3) [275](#) También se puede utilizar además de la medicación. Otras clases de antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN] y los inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO], podrían usarse de manera complementaria, pero los médicos deben garantizar una adecuada profilaxis antimicrobiana en tales situaciones, ya que los IDN y los IMO tienen una propensión más alta que otras antidepresivas. para inducir el cambio maníaco y causar desestabilización del estado de ánimo (nivel 2). [276](#), [277](#), [278](#)

Why are armodafinil and modafinil third-line treatments for bipolar I depression?

Armodafinil adjunctive therapy was assessed in three double blind randomized controlled trials. Of these, one was positive (270) but in the other two studies, it failed to separate from placebo on the primary efficacy measure (286, 287) although in one of the trials several secondary outcomes were positive (288). Furthermore, in a fourth trial, there was also suggestion of efficacy based on some secondary measures (289). Therefore, although two trials were negative on the primary efficacy measure, based on one positive trial and some positive secondary outcomes in two trials, this was given a Level 4 rating (expert opinion), and recommended as a third-line.

Although modafinil has been shown to be efficacious in the only trial (269), it was also recommended a third-line in light of the three negative trials for armodafinil.

figura 3. Armodafinilo y modafinilo como agentes de tercera línea para la depresión bipolar I: Resumen de la evidencia

Tratamientos auxiliares como el ácido eicosapentaenoico adyuvante (EPA) (nivel 2), [169](#), [279](#), [280](#) N- acetilcisteína (nivel 3), [281](#) y terapia de luz (nivel 3), [282](#) incluyendo luz brillante emitida al mediodía (nivel 3), [283](#) son También se recomienda como opciones de tratamiento de tercera línea para usar junto con otros medicamentos. Puede haber beneficios adicionales al usar la terapia de luz en combinación con la privación total del sueño (nivel 2), aunque hay poca experiencia clínica con esta técnica. Si bien hay evidencia de varios estudios pequeños de que la ketamina intravenosa (nivel 3) [284](#) es un antidepresivo altamente efectivo y de acción rápida, debido a su naturaleza invasiva, corta duración del efecto y falta de datos de seguridad a largo plazo, ha sido relegado a un tratamiento de tercera línea, con recomendaciones de que sea reservado para pacientes con Síntomas severos o ideación suicida significativa para quienes otros tratamientos no han tenido éxito. En situaciones clínicas que priorizan la rapidez de la respuesta al tratamiento, la ketamina puede considerarse antes en la orden de tratamiento, aunque los médicos deben saber que los datos de eficacia son limitados y que los efectos no parecen durar más. Además, hay informes de casos de cambio maníaco, pero los datos de los ensayos clínicos no han proporcionado ninguna evidencia confirmatoria. [284](#) Además, los médicos deben ser conscientes del posible abuso de ketamina, especialmente en situaciones de uso domiciliario. [285](#)

4.4.6. Agentes no recomendados para el tratamiento de la depresión bipolar aguda.

Los antidepresivos no deben usarse como monoterapia en pacientes con depresión BDI, ya que los ensayos disponibles no respaldan su eficacia y existe una preocupación acerca de su seguridad en términos de cambio de humor (nivel 2 negativo). [260](#), [289](#), [290](#), [291](#)

La monoterapia con aripiprazol no se separó del placebo en dos ensayos de depresión bipolar. [292](#) Aunque el análisis agrupado informó la separación, [293](#) la diferencia de medias en el puntaje de la Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) fue de solo 1.12 puntos, lo cual no es clínicamente significativo y, por lo tanto, no se recomienda (nivel 1 negativo). Tampoco se recomiendan monoterapia con Ziprasidona o terapia complementaria (nivel 1 negativo), [242](#), [294](#) lamotrigina en combinación con ácido fólico (nivel 2 negativo), [251](#) y mifepristona (adyuvante) (Leve 2 negativo) [295](#) debido a la falta de eficacia antidepresiva. (Tabla 15).

4.4.7. No hay recomendaciones específicas / agentes que requieren un estudio adicional

No hay datos suficientes para hacer una recomendación sobre el uso de aspirina (adyuvante) (nivel 3 negativo), [296](#) celecoxib (adyuvante) (nivel 3 negativo), [297](#) gabapentina (monoterapia) (nivel 3 negativo), [298](#) leviteracetam (adyuvante) (nivel 3 negativo), [299](#) lisdexanfetamina (adyuvante) (nivel 3 negativo), [300](#) memantina (adyuvante) (nivel 3), [301](#) pioglitazona (adyuvante) (nivel 3), [302](#), [303](#) riluzol (nivel 4 negativo), [304](#) y risperidona (adjuntivo) (nivel 3). [305](#) Aunque la terapia adyuvante con pregnenolona se separó del placebo en la semana 6, el cambio en los síntomas depresivos no fue significativamente diferente de la semana 8 a la semana 12 entre los dos grupos (nivel 2). [306](#)

4.5. Características clínicas que ayudan a dirigir las opciones de tratamiento.

Hay datos limitados sobre los factores predictivos de la respuesta al tratamiento en la depresión bipolar. Sin embargo, las características clínicas de un episodio depresivo que incluyen especificadores de DSM-5 pueden ayudar a los médicos a elegir entre las opciones de tratamiento recomendadas.

Necesidad de respuesta rápida.

Entre las opciones de primera línea recomendadas, la quetiapina y la lurasidona se han separado del placebo en los ensayos clínicos desde la semana 1. [249](#) , [307](#) , [308](#) Por lo tanto, estos medicamentos pueden ser preferibles cuando se requiere una respuesta rápida, por ejemplo, en pacientes que tienen un mayor riesgo de suicidio o que tienen complicaciones médicas, incluida la deshidratación. Si bien la ECT se recomienda como una opción de segunda línea, esto también se puede usar antes cuando es imprescindible una respuesta rápida. Las opciones de segunda línea, como cariprazina y olanzapina-fluoxetina, también se han separado del placebo tan pronto como en la semana 1 y también pueden considerarse cuando es deseable una respuesta rápida, pero esto debe equilibrarse con los posibles efectos secundarios. La administración de lamotrigina requiere una titulación más lenta debido al riesgo de erupciones en la piel, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, por lo que no es ideal para pacientes que requieren una respuesta rápida. La lamotrigina, sin embargo, es bien tolerada, [309](#)

Respuesta de tratamiento anterior

El uso de antidepresivos complementarios puede ser apropiado en aquellas personas con una respuesta previa a los antidepresivos si no hay antecedentes de cambio emergente de tratamiento. [310](#)

Angustia ansiosa

Los síntomas de ansiedad a menudo se experimentan durante un episodio depresivo, y son predictivos de síntomas depresivos más persistentes [311](#) y aumento de la ideación suicida. [312](#) Un análisis combinado de dos ECA doble ciego demostró que la quetiapina es más efectiva que el placebo para aliviar los síntomas de ansiedad que coexisten con la depresión bipolar [313](#) y la combinación de olanzapina-fluoxetina también ha demostrado ser eficaz. [314](#) En un análisis post hoc, la lurasidona fue eficaz para mejorar los síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes con TDM que tenían características mixtas y ansiedad. [315](#) Los efectos ansiolíticos de divalproex, risperidona y lamotrigina parecen ser limitados. [199](#) , [316](#)

Características mixtas

Muchos pacientes con depresión bipolar también experimentarán al menos características hipomaníacas o maníacas subsindromáticas, y esta presentación se asocia con síntomas depresivos más graves, así como con una mayor tasa de consumo de sustancias y enfermedades cardiovasculares. [317](#) Para muchos de estos pacientes, la terapia de combinación será necesaria para tratar adecuadamente los síntomas. [318](#) El análisis agrupado indica que los antipsicóticos atípicos muestran un efecto de clase en el alivio de las características mixtas en la depresión bipolar, con la combinación de olanzapina-fluoxetina, asenapina y lurasidona que demuestran su eficacia. [319](#) Se ha demostrado además que la lurasidona tiene eficacia en el tratamiento de los síntomas depresivos e hipomaníacos en el TDM con características mixtas. [320](#) El Grupo de trabajo de ISBD recomienda evitar los antidepresivos en pacientes con características mixtas [260](#) y el grupo CANMAT / ISBD está de acuerdo con esta recomendación.

Rasgos melancólicos

Ningún estudio específico evaluó la capacidad predictiva de las características melancólicas; sin embargo, la experiencia clínica sugiere que la TEC es muy efectiva en esta población.

Rasgos atípicos

Existe cierta evidencia de la eficacia de tranilcypromine en pacientes con depresión bipolar anérgica. [321](#) Sin embargo, dados los riesgos de un posible cambio maníaco, este agente solo debe usarse junto con litio o divalproex o un antipsicótico atípico. Los médicos también deben considerar los eventos adversos de este agente relacionados con sus interacciones con los alimentos y otros medicamentos.

Rasgos psicóticos (estado de ánimo congruente o incongruente).

Hasta el 20% de los pacientes hospitalizados experimentan psicosis en el contexto de un episodio depresivo bipolar agudo. [322](#) No se ha examinado la eficacia relativa de varios medicamentos para tratar estas características en esta fase de la enfermedad, aunque la experiencia clínica sugiere que la TEC y los antipsicóticos son altamente efectivos para esta población.

Ciclismo rápido

Como se describe en la Sección 3, el hipotiroidismo, los antidepresivos y el abuso de sustancias pueden estar asociados con ciclos rápidos, por lo que es imperativo evaluar la función tiroidea y suspender los antidepresivos, las drogas de abuso, los estimulantes y otros agentes psicotrópicos. Como no hay evidencia para respaldar a ningún agente específico

para tratar la depresión aguda durante una fase de ciclo rápido, se debe seleccionar la farmacoterapia apropiada según la efectividad en las fases aguda y de mantenimiento. Litio, divalproex, olanzapina y quetiapina parecen tener eficiencias de mantenimiento comparables en estos pacientes. [219](#) En contraste, la lamotrigina no se separó del placebo en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con BDI de ciclo rápido. [323](#) No se recomiendan los antidepresivos, ya que se ha demostrado que desestabilizan a los pacientes, incluso con el uso simultáneo de estabilizadores del estado de ánimo. [324](#)

Patrón estacional

Si bien algunos pacientes individuales pueden mostrar un patrón estacional, los datos canadienses se mezclan en cuanto a si los episodios de manía o depresión en BD siguen una variación estacional constante. [222](#) No hay evidencia de la superioridad de ningún agente en pacientes con un patrón estacional observado de episodios maníacos.

5. TERAPIA DE MANTENIMIENTO PARA EL TRASTORNO BIPOLAR

5.1. Necesidad de estrategias a largo plazo.

Casi todas las personas con BD requieren tratamiento de mantenimiento para prevenir episodios posteriores, reducir los síntomas residuales y restaurar el funcionamiento y la calidad de vida. Hay cada vez más pruebas que sugieren que, para un subgrupo de pacientes, la BD puede ser una enfermedad neuroprogresiva en la que las recurrencias se asocian con reducciones en los volúmenes de materia gris y blanca del cerebro, empeoramiento del deterioro cognitivo, una disminución en la recuperación y el funcionamiento inter-episódicos, mayor tasa y severidad de la recaída, y una tasa reducida de respuesta al tratamiento tanto con la farmacoterapia como con la psicoterapia. [325](#) Por lo tanto, es importante que el tratamiento integral se inicie incluso después de un primer episodio. [63](#) Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento efectivo, al inicio del curso de la enfermedad, revierte el deterioro cognitivo y preserva la plasticidad cerebral, particularmente en aquellos que permanecen sin episodios, [326](#), [327](#) y, por lo tanto, puede conducir a un mejor pronóstico y una minimización de la progresión de la enfermedad. [328](#) Hay datos preliminares que sugieren que, después de un primer episodio, el litio podría ser superior a la quetiapina en los resultados tanto volumétricos como cognitivos. [329](#), [330](#)

Con tratamiento, el 19% -25% de los pacientes experimentarán una recurrencia cada año, en comparación con el 23% -40% de los que recibieron placebo. [331](#) Los factores de riesgo de recurrencia incluyen una edad más temprana de inicio, [332](#) características psicóticas, [212](#) ciclos rápidos, [331](#) episodios más (y más frecuentes) previos, [333](#) ansiedad comórbida, [334](#) y SUD comórbidos. [335](#) Los síntomas por debajo del umbral también aumentan el riesgo de episodios de estado de ánimo posteriores, [334](#), [336](#), [337](#) y, por lo tanto, la presencia de síntomas residuales debe ser un indicador de la necesidad de una mayor optimización del tratamiento. La disponibilidad de apoyo psicosocial y los niveles más bajos de estrés también protegen contra la recurrencia. [337](#), [338](#)

5.2. Adherencia al tratamiento

La concordancia entre los puntos de vista clínico y paciente de la enfermedad y el tratamiento es un determinante crucial de la adherencia, [339](#) y refuerza la necesidad de un enfoque de colaboración para la alianza de tratamiento. [340](#) Preguntar sobre el comportamiento y las actitudes de adherencia sin juzgar y explorar el razonamiento detrás de la mala adherencia son partes importantes del tratamiento, [341](#) ya que hasta la mitad de los pacientes no toman sus medicamentos según lo prescrito. [342](#), [343](#), [344](#) El incumplimiento no reconocido del tratamiento puede llevar a los médicos a creer que el paciente no responde, lo que produce aumentos innecesarios de la dosis (especialmente problemáticos para los medicamentos con un índice terapéutico estrecho), cambios de medicamentos o medicamentos complementarios. [341](#) La retirada del tratamiento puede precipitar la recurrencia; 50% a 90% de los pacientes que descontinuaron el tratamiento con litio experimentaron una recurrencia dentro de los 3 a 5 meses, [345](#), [346](#), con una rápida suspensión del litio asociada con un mayor riesgo de recurrencia que la interrupción gradual. [347](#) La retirada de otros estabilizadores del ánimo también predice la recurrencia. [348](#), [349](#) Los riesgos de hospitalización, suicidio y pérdida de productividad también aumentan con el incumplimiento o la interrupción. [350](#), [351](#), [352](#) En la Tabla [16](#) se resumen una variedad de factores de riesgo relacionados con el paciente, el trastorno y el tratamiento relacionados con la falta de adherencia o la adherencia parcial. [353](#)

Tabla 16. Factores de riesgo para adherencia parcial o no adherencia a la medicación.

Sociodemografía	Hombre, menor edad, bajo nivel de educación, soltero.
Psicológico	Información deficiente, falta de conciencia de la enfermedad, actitud negativa al tratamiento, miedo a los efectos secundarios, actitud negativa a la medicación, baja satisfacción general con la vida, bajo funcionamiento cognitivo
Comorbilidad	Consumo de alcohol o cannabis, trastorno obsesivo compulsivo.
Social	No hay actividades sociales, incapacidad laboral.
Cronología	Edad más temprana de inicio, estado actual del paciente hospitalizado, hospitalización o intento de suicidio en los últimos 12 meses
Características de la enfermedad	Episodio mixto, ciclismo rápido, delirios y alucinaciones, mayor gravedad de la enfermedad, diagnóstico de BDI, mayor número de episodios
Factores relacionados con el tratamiento.	Efectos secundarios de los medicamentos, eficacia inadecuada de los medicamentos, uso de antidepresivos, dosis bajas de tratamiento

Adaptado de Leclerc et al. [353](#)

Los metanálisis sugieren que las intervenciones dirigidas a involucrar a los pacientes en el tratamiento pueden más que duplicar la adherencia en comparación con el tratamiento habitual u otros grupos de control. [354](#) Las intervenciones psicoeducativas breves centradas específicamente en la adherencia a la medicación pueden integrarse en la práctica clínica. [354](#) Se recomienda un compromiso flexible y colaborativo para abordar los factores de riesgo individuales de no adherencia para optimizar la aceptabilidad de las terapias farmacológicas. [353](#) , [355](#) , [356](#) , [357](#)

5.3. Intervenciones psicosociales para terapia de mantenimiento.

Aunque la farmacoterapia es la base del tratamiento de mantenimiento en la BD, a menudo es insuficiente para prevenir la recurrencia. En las últimas dos décadas, varios ensayos controlados han examinado la eficacia de los tratamientos psicosociales adyuvantes para reducir la recurrencia. En promedio, los tratamientos psicosociales adyuvantes reducen las tasas de recurrencia en aproximadamente un 15%. Por lo tanto, las intervenciones psicosociales complementarias son un componente importante del manejo de la BD y deben ofrecerse a todos los pacientes.

Como se describe con más detalle en la Sección 2, la psicoeducación es la única intervención psicosocial de primera línea para la fase de mantenimiento (nivel 1), que debe ofrecerse a todos los pacientes. Las opciones adicionales de segunda línea como CBT (nivel 2) y FFT (nivel 2), y las opciones de tercera línea como IPSRT (nivel 2) y el apoyo entre pares (nivel 2) deben ofrecerse en función de las fortalezas y necesidades individuales.

5.4. Calificaciones de eficacia para los agentes farmacológicos utilizados como terapia de mantenimiento: importancia de los estudios naturalistas y de cohorte

La evidencia de los ECA es el núcleo de las recomendaciones de estas directrices. No obstante, los ECA no son la única fuente de información clínicamente útil, particularmente al evaluar la terapia de mantenimiento. Los ECA ofrecen plazos de seguimiento relativamente limitados, mientras que, para algunos pacientes, la terapia de mantenimiento puede extenderse a lo largo de décadas. Además, los nuevos medicamentos a menudo se evalúan en estudios con un diseño enriquecido (incluidos solo los pacientes que han respondido a la medicación en estudio en la fase aguda), lo que limita la posibilidad de generalizar los hallazgos positivos a los pacientes que respondieron a la medicación de forma aguda.

Se pueden obtener datos útiles de bases de datos grandes, a menudo de toda la población, construidas a partir de registros médicos electrónicos o registros electrónicos de pacientes con un gran número de pacientes que serían difíciles de obtener en los ECA. En algunos casos, permiten comparaciones de múltiples tratamientos. [358](#) , [359](#) , [360](#) Estos números grandes permiten evaluar las diferencias en las tasas de eventos raros, como los efectos secundarios menos comunes o el suicidio. [361](#) , [362](#)

Las cohortes de pacientes seguidas en un entorno específico proporcionan otra fuente de datos informativos. Su principal ventaja suele ser la duración de la observación, que en algunos casos llega a varias décadas. [363](#) , [364](#) , [365](#) Esto tiene un costo de generalización, en términos de selección de pacientes y asignación de tratamiento no aleatorio.

5.5. Tratamientos farmacológicos para terapia de mantenimiento.

Al igual que en las secciones anteriores, los tratamientos farmacológicos para la terapia de mantenimiento se han evaluado utilizando los criterios de solidez de la evidencia de eficacia (Tabla [1](#)), así como la seguridad y la tolerabilidad (Sección 8). Los resultados se resumen en la Tabla [17](#) .

Tabla 17. Clasificación jerárquica de los tratamientos de primera y segunda línea recomendados para el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection			
	Maintenance			Acute		Acute		Maintenance	
	Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania	Depression	Mania	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns
First-line treatments									
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ ^a	+
Lamotrigine	●	●	●	●	■	++	-	-	-
Asenapine	●	●	●	n.d.	●	-	+	-	+
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	●	+	++	+++ ^b	++
Aripiprazole + Li/DVP	●	n.d. ^c	●	●	●	+	+	++ ^a	++
Aripiprazole	●	n.d. ^c	●	■	●	-	+	-	+
Aripiprazole OM	●	n.d. ^c	●	n.d.	n.d.	-	+	-	+
Second-line treatments									
Olanzapine	●	●	●	●	●	+	++	+++	++
Risperidone LAI	●	n.d. ^c	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++
Risperidone LAI (adj)	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	+++	++
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	++	+	++
Paliperidone (>6 mg)	●	n.d. ^c	●	n.d.	●	-	+	+	++
Lurasidone + Li/DVP	● ^d	● ^e	●	●	n.d.	+	++	++ ^a	++/-
Ziprasidone + Li/DVP	●	n.d. ^c	●	■	■	++	++	++ ^a	+

DVP, divalproex; LAI, long-acting injectable; Li, lithium, OM, once monthly.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ■, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; - limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

^aDid not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

^bDid not separate on core symptoms of depression.

^cDivalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

^dTrend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.

^eEffective in those with an index episode of depression.

5.5.1. Paso 1: revisar los principios generales y evaluar el estado de la medicación

Muchos agentes recomendados para el tratamiento de episodios maníacos o depresivos agudos tienen eficacia profiláctica. Generalmente, los medicamentos que se han encontrado efectivos en la fase aguda deben continuar durante la fase de mantenimiento. Sin embargo, hay excepciones a esto: la eficacia del tratamiento antidepresivo adyuvante no se ha examinado sistemáticamente en grandes ensayos doble ciego controlados con placebo; por lo tanto, no se recomienda el uso de antidepresivos a largo plazo, especialmente a la luz de las preocupaciones sobre el riesgo potencial de cambio maníaco / hipomaníaco e inestabilidad del estado de ánimo. Sin embargo, en los subgrupos de pacientes que han respondido al tratamiento combinado y son estables, la evidencia preliminar sugiere que la retirada de los antidepresivos puede contribuir a la desestabilización. [366](#)

Los ensayos clínicos han demostrado que muchos antipsicóticos atípicos son eficaces para prevenir la recaída de los episodios del estado de ánimo; con muchos agentes, esta eficacia está relacionada con la prevención de episodios maníacos pero no con episodios depresivos. Sin embargo, muchos de estos ensayos se han llevado a cabo en pacientes con un episodio maníaco índice y, dado que la polaridad de un episodio índice predice la polaridad de la recaída, las tasas de recaída depresivas en los grupos de placebo en dichos estudios han sido bajas, comprometiendo el poder estadístico de Probar la eficacia de estos agentes en la prevención de recaídas depresivas. Por lo tanto, la eficacia de muchos de estos agentes en la prevención de recaídas depresivas sigue siendo desconocida.

Para los pacientes que actualmente no reciben o no responden a un tratamiento farmacológico, se debe recopilar un historial cuidadoso que incluya detalles del curso clínico, la respuesta (o la falta del mismo) a los medicamentos utilizados anteriormente y el historial familiar. Otras variables a considerar incluyen comorbilidad psiquiátrica (incluido el uso de sustancias), la polaridad de la enfermedad predominante y la polaridad del episodio más reciente.

El monitoreo clínico continuo, incluyendo los niveles de medicación en la sangre según sea apropiado, también es una parte crucial del tratamiento de mantenimiento que se debe usar para apoyar una mejor adherencia a la medicación, la detección de síntomas tempranos de recurrencia y el monitoreo de los efectos secundarios (consulte la Sección 8).

5.5.2. Paso 2: iniciar u optimizar la terapia y verificar la adherencia

La elección del agente o agentes utilizados en el tratamiento de mantenimiento debe discutirse con el paciente y sus cuidadores (según corresponda) y, según el conocimiento del uso y respuesta actual y anterior de la medicación, la seguridad y la tolerabilidad de cada agente, la polaridad del episodio predominante y la clínica. características que pueden influir en el pronóstico (consulte "Características clínicas que ayudan a dirigir las opciones de tratamiento"). Al

igual que con el tratamiento para la manía y la depresión aguda, recomendamos que las opciones de tratamiento para el tratamiento de mantenimiento de la BD deben seguir la jerarquía que se indica en la Tabla 17a menos que la preferencia del paciente u otras consideraciones como la respuesta / no respuesta previa, la tolerabilidad o la polaridad predominante justifiquen otras opciones. De manera similar, como regla general, si un paciente ha sido tratado por un episodio de estado de ánimo agudo y ha respondido a un tratamiento de mantenimiento de primera línea, le recomendamos que continúe ese tratamiento de mantenimiento incluso si está más abajo en la jerarquía. Como ejemplo, si un paciente respondió a la asenapina en un episodio maníaco agudo, la asenapina debe continuarse, incluso si está más abajo en la jerarquía para el tratamiento de mantenimiento. Puede ser necesario reducir la dosis hasta cierto punto una vez en el tratamiento de mantenimiento, ya que los pacientes a menudo experimentan mayores efectos secundarios una vez que salen del episodio agudo.

Existe evidencia de que el riesgo de recurrencia se reduce cuando un antipsicótico se combina con litio / divalproex. Cuando se usó una terapia de combinación de un antipsicótico atípico con litio / divalproex para tratar la manía aguda, continuar el antipsicótico atípico durante los primeros 6 meses posteriores a la respuesta ofreció un claro beneficio en la reducción del riesgo de recurrencia del episodio del estado de ánimo (nivel 2), 367 pero los beneficios más allá de 6 meses siguen siendo inciertos. Por lo tanto, se recomienda a los médicos que vuelvan a evaluar los riesgos y beneficios después de 6 meses de respuesta sostenida para determinar si la terapia de mantenimiento de combinación con un antipsicótico atípico está justificada.

Primera línea

Litio (nivel 1), 368 , 369 quetiapina (nivel 1), 369 , 370 divalproex (nivel 1) 369 , 371 , 372 (Figura 4) y lamotrigina (nivel 1) 369 , 373 monoterapias tienen la mejor combinación de ensayos clínicos, datos administrativos y experiencia clínica para respaldar su uso como terapias de primera línea para el tratamiento de mantenimiento de la BD. Los datos recientes sugieren que la asenapina (nivel 2) 374 es eficaz para prevenir los episodios maníacos y depresivos, por lo que se recomienda como tratamiento de primera línea. Finalmente, aripiprazol oral (nivel 2) 375 , 376 o una vez al mes (nivel 2) 377 también se recomienda como monoterapia de primera línea en vista de su eficacia en la prevención de cualquier estado de ánimo o episodio maníaco, así como su perfil de seguridad / tolerabilidad, aunque no se ha demostrado que sea eficaz en la prevención de depresión.

Why is divalproex recommended as a first-line maintenance treatment for bipolar I disorder?

In the only large double-blind placebo controlled RCT of divalproex monotherapy (373), it was not more effective than placebo in preventing relapse of mood episodes i.e. time to any mood episode. However, in this trial, lithium which has been shown in many other studies to be effective in relapse prevention, was also found to be no more effective than placebo. Thus, these results suggest that this trial was a failed trial and not a negative trial.

Most modern studies of maintenance therapy use enriched design, meaning that those that responded in acute phase to the medication being tested are randomized to continuation of the same drug or replacement with placebo. This practice to a large extent mirrors clinical practice as clinicians are likely to continue the medication that worked in the acute phase for maintenance treatment. Interestingly, in the divalproex RCT, some but not all patients that were randomized into the double-blind phase were divalproex responders. In a post-hoc analysis of this study, in this enriched subgroup of patients that responded to divalproex during the acute phase and randomized to continuation of divalproex vs switch to placebo, divalproex was more effective in preventing relapse of mood episodes compared with placebo.

Further, divalproex was superior to placebo on a number of other secondary efficacy measures such as lower rates of discontinuation for any mood episode or a depressive episode. Surprisingly, there was also a trend for superiority of divalproex relative to lithium in time to any mood episode. Other RCTs have shown that divalproex is as effective as lithium (221) in preventing relapse of mood episodes.

As well, two meta-analysis have concluded that divalproex is effective in preventing relapse of mood episodes (370, 372), and a population based cohort study in the UK showed that there were no differences in efficacy between divalproex, quetiapine and olanzapine in the maintenance treatment of bipolar disorder (359).

Taken together, we believe these efficacy data support our rationale for a Level 1 rating. This along with clinical experience, real world cohort data, and safety, justify our recommendation of divalproex as a first-line maintenance treatment.

Figura 4. Divalproex como terapia de mantenimiento de primera línea para el trastorno bipolar I: resumen de las pruebas ECA, ensayo controlado aleatorio

Las terapias de combinación adicionales incluidas como primera línea incluyen la terapia adyuvante con quetiapina con litio / divalproex (nivel 1), 378 , 379 que ha demostrado ser eficaz en la prevención de cualquier episodio del estado de ánimo, maníaco o depresivo. Aripiprazol más litio / divalproex (nivel 2) 380 también debe considerarse como una opción de primera línea.

Para los pacientes que experimentan una recurrencia o que permanecen sintomáticos mientras están en un agente de primera línea o una combinación, se debe optimizar la dosificación y se deben identificar y abordar los problemas de no adherencia antes de pasar al paso 3.

5.5.3. Paso 3: agregar o cambiar la terapia (agentes de primera línea alternativos)

Si la terapia con uno o una combinación de los agentes de primera línea en dosis óptimas es inadecuada o no se tolera, el siguiente paso es cambiar o agregar un agente de primera línea alternativo. Debido a que hay múltiples agentes de primera línea con datos sustanciales de eficacia y seguridad y tolerabilidad relativas, el uso de agentes de segunda línea solo se recomienda después de ensayos infructuosos de múltiples estrategias de primera línea.

5.5.4. Paso 4: agregar o cambiar la terapia (agentes de segunda línea)

Segunda línea

Aunque la olanzapina (nivel 1) [381](#), [382](#) es eficaz para prevenir cualquier episodio del estado de ánimo, maníaco o depresivo, se considera un tratamiento de segunda línea debido a problemas de seguridad como el síndrome metabólico. La monoterapia de risperidona inyectable de acción prolongada quincenal (nivel 1) [383](#) o terapia complementaria (nivel 2) [384](#) ha demostrado ser eficaz en la prevención de cualquier estado de ánimo o episodio maníaco, pero no tuvo una eficacia clara en la prevención de episodios depresivos en estos ensayos. Además, hubo una tendencia a la superioridad de la terapia adyuvante con risperidona oral a los 6 meses para prevenir cualquier episodio del estado de ánimo y para prevenir la manía pero no la depresión. [367](#) La carbamazepina (nivel 2) no se ha evaluado en ningún ensayo grande controlado con placebo, pero los ensayos comparativos activos respaldan su eficacia. [Lapaliperidona](#) [385](#) (nivel 2) fue más eficaz que el placebo para prevenir cualquier episodio del estado de ánimo o maníaco, pero menos eficaz que la olanzapina. [386](#)

La terapia adyuvante oral con ziprasidona (nivel 2) [387](#) ha demostrado ser eficaz para prevenir cualquier episodio del estado de ánimo o maníaco, aunque existen datos contradictorios (positivos y negativos) para el tratamiento agudo (consulte las Secciones 3 y 4). Hubo una tendencia a la superioridad de la terapia adyuvante con lurasidona para prevenir cualquier episodio del estado de ánimo (pero no episodios maníacos o depresivos individualmente) en un ensayo controlado con una separación significativa del placebo para prevenir los episodios del estado de ánimo en aquellos con un episodio depresivo índice. [388](#) Por lo tanto, la terapia complementaria con lurasidona puede ser apropiada para quienes respondieron a este medicamento durante un episodio depresivo índice.

5.5.5. Paso 5: agregar o cambiar la terapia (agentes de tercera línea)

Tercera línea

Los agentes de tercera línea se enumeran alfabéticamente en la Tabla [18](#). Hubo una tendencia a la superioridad de aripiprazol adyuvante con lamotrigina (nivel 2) [389 en](#) comparación con la monoterapia con lamotrigina para prevenir la manía; por lo tanto, esta combinación puede proporcionar profilaxis adicional para los pacientes que reciben monoterapia con lamotrigina para prevenir las recaídas maníacas. La clozapina (nivel 4) [162](#) y la gabapentina (nivel 4) [390](#) también pueden ser tratamientos complementarios útiles para aquellos que responden de manera incompleta a las terapias de primera o segunda línea. La combinación de olanzapina / fluoxetina parece mantener la estabilidad del estado de ánimo durante un período de 6 meses en pacientes con depresión bipolar que responden agudamente a esta combinación (nivel 2). [391](#)

Tabla 18. Agentes adicionales evaluados para su uso en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I

	Agente	Nivel de evidencia
Tercera línea	Aripiprazol + lamotrigina	Nivel 2
	Clozapina	Nivel 4
	Gabapentina (adj.)	Nivel 4
	Olanzapina + fluoxetina	Nivel 2
No recomendado	Perfenazina	Nivel 2 negativo
	Antidepresivos tricíclicos	Nivel 2 negativo

adj, adjuntivo.

5.5.6. No hay recomendaciones específicas / agentes que requieren un estudio adicional

No proporcionamos recomendaciones específicas para el uso de cariprazina, ya que actualmente solo hay pruebas de eficacia en los episodios maníacos y depresivos agudos [262](#), [392](#) y aún no en el tratamiento de mantenimiento (nivel 4). Si bien un pequeño ECA sugiere una falta de eficacia para el flupentixol como tratamiento de mantenimiento, se necesitan estudios más amplios antes de poder extraer conclusiones definitivas (nivel 3 negativo). [393](#) Del mismo modo, la terapia complementaria con oxcabazepina requiere una evaluación adicional (nivel 4). [394](#), [395](#), [396](#) No se hacen recomendaciones para el topiramato ya que no hay datos controlados que respalden su eficacia en el mantenimiento

(nivel 4 negativo) y una falta de eficacia en la manía aguda [381](#); sin embargo, su uso puede estar indicado ya que tiene eficacia para muchos síndromes que a menudo son comórbidos con BD (Sección 7).

5.5.7. Agentes no recomendados para tratamiento de mantenimiento.

Perphenazine no se recomienda para el mantenimiento basado en la evidencia de que los pacientes tratados con perphenazine y un estabilizador del estado de ánimo después de un episodio tienen más probabilidades de tener síntomas depresivos emergentes o efectos secundarios intolerables, en comparación con los que se mantienen con el estabilizador del estado de ánimo solo (nivel 2 negativo). [397](#) No se recomienda la terapia de mantenimiento complementaria o antidepresiva tricíclica debido a un mayor riesgo de cambio maníaco (nivel 2 negativo) [398](#) , [399](#) , [400](#) (Tabla [18](#)).

5.5.8. Características clínicas que dirigen las opciones de tratamiento.

Los ensayos clínicos nos dicen cuán eficaz es un fármaco en comparación con otro (o placebo) en grupos de pacientes. Para determinar el grado de respuesta a largo plazo en un paciente individual se requiere una evaluación diferente y puede tomar una cantidad de tiempo considerable. Pocos pacientes manejan una BD de por vida con monoterapia; la mayoría requerirá terapias combinadas a corto o largo plazo para tratar los síntomas agudos o subsindrómicos, así como para reducir las tasas de recurrencia. Algunos, [359](#) , [401](#) , [402](#) pero no todos, [403](#) , [404](#) informes sugieren que el tratamiento a largo plazo se vuelve menos efectivo con una mayor duración de la enfermedad no tratada, un argumento para encontrar un tratamiento eficaz lo antes posible.

En la mayoría de los casos, es difícil diferenciar correlatos no específicos de buen pronóstico de la enfermedad de factores específicos a la respuesta a un estabilizador del estado de ánimo particular. Los datos disponibles provienen principalmente de estudios naturalistas / de cohortes y de algunos ensayos aleatorios. [405](#) Sin embargo, de los datos disponibles están surgiendo varios predictores tentativos.

Los factores asociados con un buen pronóstico general de BD incluyen una buena adherencia al tratamiento, falta de adversidad temprana, edad intermedia de inicio, buen apoyo social y ausencia de ciclos rápidos espontáneos [406](#) , [407](#) o características de un trastorno de la personalidad. [408](#)

En general, el litio es el estándar de oro para el tratamiento de mantenimiento, ya que es eficaz en la prevención de episodios maníacos y depresivos (magnitud de la eficacia profiláctica mayor contra la manía frente a la depresión) y parece tener un grado de efectos anti-suicidas. [352](#) , [369](#) , [409](#) , [410](#) , [411](#) , [412](#) , [413](#) Los pacientes que responden bien al tratamiento con litio generalmente tienen un curso clínico previo al tratamiento de remisión episódica, un historial familiar de BD (especialmente BD sensible al litio), tasas bajas de comorbilidad (especialmente trastornos de ansiedad y abuso de sustancias), y un patrón de manía-depresión-eutimia en episodios bifásicos, así como una presentación clínica típica. [414](#) , [415](#) , [416](#) La capacidad de respuesta también puede ser un rasgo familiar, ya que un estudio muestra que los pacientes que tienen un pariente sensible al litio tienen una probabilidad del 67% de ser también sensibles al litio, en comparación con el 35% de los que no tienen un pariente sensible. [417](#) Entre las medidas biológicas, la falta de anomalías en el electroencefalograma (EEG), la mayor concentración de litio en el cerebro, el aumento de N- acetil aspartato y los picos de mioinositol inferiores en la espectroscopia de resonancia magnética, así como varias variantes en los estudios de genes candidatos, pueden predecir la respuesta, [418](#) Pero estos estudios requieren confirmación. La respuesta al litio en particular parece ser bastante específica, como se muestra en un estudio de neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas. Las neuronas de las personas con BD eran hiperexcitables y su actividad fue modificada selectivamente por el litio *in vitro* de acuerdo con la respuesta clínica. [419](#)

Los que responden a la lamotrigina tienen una polaridad predominantemente depresiva, así como ansiedad comórbida. [420](#) , [421](#) La monoterapia con lamotrigina no es apropiada para pacientes con episodios maníacos frecuentes, ya que tiene una eficacia limitada en la prevención de la manía.

Se ha demostrado que la quetiapina es eficaz en la prevención de episodios maníacos, depresivos y mixtos en pacientes con índices maníacos, depresivos y mixtos, y por lo tanto puede ser particularmente valiosa en aquellos con características mixtas. [422](#) La aripiprazol parece ser efectiva para prevenir la manía y la depresión, aunque la magnitud de la eficacia profiláctica es mayor para la manía en relación con la depresión. En un ensayo abierto aleatorizado de carbamazepina versus litio, los pacientes que respondieron a la carbamazepina tenían más probabilidades de tener una enfermedad atípica, BDII o trastorno esquizoafectivo. [405](#)

Faltan datos para diferenciar a los respondedores de medicamentos antipsicóticos de los que no responden.

En general, algunos de estos posibles predictores pueden tener utilidad clínica, pero no todos son prácticos. Por ejemplo, es difícil evaluar un curso previo al tratamiento en pacientes que comenzaron su tratamiento después de uno o dos episodios (práctica recomendada por la mayoría de las pautas de tratamiento), y los biomarcadores son interesantes pero no tienen suficiente replicación y no están disponibles.

En pacientes con antecedentes de un curso de ciclisto rápido, como se indicó en las secciones anteriores, deben abordarse los factores asociados con el ciclisto rápido. Estos incluyen la suspensión de los estimulantes y los

antidepresivos y el tratamiento del hipotiroidismo si está presente. Con respecto a las opciones de tratamiento, la evidencia sugiere que la monoterapia con un solo estabilizador del estado de ánimo a menudo es ineficaz y los pacientes pueden requerir una combinación de estabilizadores del estado de ánimo para lograr la estabilidad del estado de ánimo.

Tratamiento bipolar refractario

La refractariedad del tratamiento puede estar relacionada con la falta de adherencia a los medicamentos orales, la incapacidad de optimizar las terapias / terapias con medicamentos orales basadas en la evidencia, las comorbilidades que complican la respuesta terapéutica o la verdadera resistencia a la farmacoterapia. Se recomienda a los médicos que realicen una evaluación integral para determinar los factores responsables de la refractariedad del tratamiento. Las dosis adecuadas de agentes de primera y segunda línea deben emplearse durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, esto suele ser individualizado en función del curso anterior de los episodios de ánimo en cada paciente) para evaluar la respuesta profiláctica. Las comorbilidades deben abordarse con estrategias farmacológicas o psicológicas, según corresponda. Mientras que la genotipificación de las enzimas del citocromo P450, como 2D6 y 3A4, que metabolizan la mayoría de los psicotrópicos, no se recomienda de manera rutinaria.

En pacientes no adherentes, se deben utilizar estrategias psicosociales como la psicoeducación para mejorar la adherencia al tratamiento. Si es ineficaz, deben ofrecerse medicamentos inyectables de acción prolongada. Risperidona de acción prolongada con monoterapia inyectable [383](#) o terapia complementaria (nivel 2) [384](#) una vez cada 2 semanas o aripiprazol una vez al mes con monoterapia inyectable (nivel 2) [377](#) ha demostrado ser eficaz para prevenir la recaída de episodios de ánimo en pacientes con BD.

Hay una escasez de datos de ensayos clínicos para informar las opciones de tratamiento para el tratamiento de pacientes con BD refractaria. La terapia adyuvante a la clozapina ha demostrado ser eficaz para reducir los síntomas y el uso total de medicamentos en pacientes resistentes al tratamiento. [162](#)

6. TRASTORNO DE BIPOLAR II

6.1. Presentación del trastorno bipolar II.

BDII es un trastorno distinto del BDI, con una prevalencia similar en Canadá (0,67% comparado con 0,87% para BDI). [7](#) El diagnóstico de BDII requiere uno o más episodios de hipomanía, uno o más episodios de depresión y ausencia de episodios maníacos. Los criterios del DSM-5 para la hipomanía son similares a los de la manía, con síntomas que no son característicos del individuo, observables por otros y que duran al menos 4 días consecutivos. En contraste con la manía, no pueden ser lo suficientemente graves como para causar un deterioro marcado o requerir hospitalización, y debe haber una ausencia de psicosis. Además, DSM-5 también ha agregado un especificador de características mixtas a la hipomanía. El diagnóstico de BDII generalmente es estable a lo largo del tiempo, aunque puede haber un mayor riesgo de conversión a BDI al inicio de la enfermedad, lo que sugiere que BDII puede ser un factor de riesgo o pródromo de BDI en algunos pacientes. [423](#)

Aunque la hipomanía es, por definición, menos grave que la manía, la discapacidad asociada con BDII es comparable a la asociada con BDI, [14](#) , [424](#) y la carga económica de BDII es hasta cuatro veces mayor. [425](#) , [426](#) Esto se debe a que los pacientes con BDII pasan tanto tiempo sintomáticos como aquellos con BDI, con síntomas del estado de ánimo predominantemente en la fase depresiva. [427](#) , [428](#) Las tasas de intentos de suicidio y suicidios son similares en BDI y BDII, con aproximadamente un tercio de los pacientes con BDII que intentaron suicidarse en el curso de sus enfermedades [429](#) y uno de cada veinticinco se suicidó. [430](#)

6.2. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar II.

6.2.1. Consideraciones generales para interpretar recomendaciones.

El tratamiento de BDII ha sido poco estudiado en relación con BDI. Esto probablemente se deba a la impresión de BDII como una forma menos severa de BDII, pero desacreditada. El número de ECA en BDII es sustancialmente menor que en BDI, y los estudios que existen con frecuencia son insuficientes. También sigue siendo común que los ensayos incluyan pacientes con BDII y BDI sin informar los resultados por separado, lo que dificulta determinar si existen diferencias clínicamente significativas en la respuesta al tratamiento entre las dos enfermedades. Esto es importante porque, si bien la experiencia clínica y los resultados de muchos estudios sugieren que la respuesta a los estabilizadores del estado de ánimo y los antipsicóticos es similar en BDII y BDI, existen excepciones suficientes para sugerir que esto no debe darse por sentado. [248](#) , [405](#) , [431](#) Este es también el caso de los antidepresivos, que pueden tener una relación riesgo / beneficio más favorable en BDII (que se revisa a continuación). Por lo tanto, al formular nuestras recomendaciones, a los estudios que incluyeron pacientes con BDII y BDI pero que no informaron los resultados de BDII por separado, se les asigna el estado de nivel 4 (opinión de expertos) si la proporción de pacientes con BDII fue inferior al 50%.

La relativa escasez de ensayos clínicos grandes y metodológicamente sólidos en BDII crea desafíos en la formulación de pautas basadas en evidencia. Como se verá, hay menos tratamientos con evidencia de alta calidad en BDII en comparación con BDI y menos recomendaciones de tratamiento de primera línea. Las limitaciones de la base de evidencia requieren un conocimiento de los matices de los estudios disponibles y una mayor confianza en la experiencia clínica. Por lo tanto, nos hemos esforzado por dejar en claro los motivos para seleccionar los tratamientos de primera, segunda y tercera línea para la hipomanía, la depresión y el tratamiento de mantenimiento de esta importante enfermedad. Es evidente que existe una necesidad apremiante de realizar ensayos con potencia adecuada en BDII en todas las fases de la enfermedad.

6.2.2. Manejo agudo de la hipomanía.

Los principios generales para evaluar la manía se aplican a la hipomanía. Para algunos pacientes, la hipomanía no causa un deterioro funcional mínimo e incluso puede asociarse con breves períodos de funcionamiento por encima de lo normal. Sin embargo, la hipomanía prolongada, relativamente grave, o mixta o irritable puede ser perjudicial. [423](#) El tratamiento debe incluir la discontinuación de agentes que pueden empeorar o prolongar los síntomas, incluidos los antidepresivos y estimulantes, e iniciar la farmacoterapia apropiada.

Desafortunadamente, muchos medicamentos estándar para la manía, incluidos el litio y la mayoría de los antipsicóticos atípicos, no se han estudiado en la hipomanía. Hay cuatro ensayos controlados con placebo que investigaron divalproex (nivel 4), [432](#) N-acetilcisteína (nivel 4), [433](#) y quetiapina (nivel 4) [434](#), [435](#); y un estudio abierto de risperidona (nivel 4) [436](#) en la hipomanía aguda. En general, los estudios sugirieron eficacia, pero todos tenían debilidades significativas, que incluyen una o más de: (i) tamaños de muestra pequeños, (ii) muestras mezcladas con BDI, BDII y BD NOS; (iii) muestras mixtas con hipomanía y manía, y (iv) resultados positivos en algunos resultados, pero no en todos. El pequeño número de pacientes y muestras mixtas significa que incluso los ensayos controlados con placebo solo cumplieron con los criterios para evidencia de nivel 4 (Tabla [1](#)).

Estas limitaciones metodológicas, junto con la falta de evidencia de ensayos clínicos para muchos medicamentos, hacen que sea difícil hacer sugerencias específicas para el tratamiento de la hipomanía. La experiencia clínica sugiere que todos los medicamentos antimaníacos también son eficaces en la hipomanía. Por lo tanto, cuando la hipomanía es frecuente, grave o lo suficientemente deteriorada como para requerir tratamiento, los médicos deben considerar estabilizadores del estado de ánimo como el litio o divalproex y / o antipsicóticos atípicos. La N-acetilcisteína también puede ser beneficiosa, pero se necesitan más estudios.

6.2.3. Manejo agudo de la depresión bipolar II

Los principios generales para evaluar la depresión en pacientes con BDI se aplican a aquellos con BDII. Las opciones de tratamiento de primera, segunda y tercera línea se enumeran a continuación y se muestran en la Tabla [19](#). Las consideraciones específicas con respecto a cada tratamiento se destacan en las secciones pertinentes.

Tabla 19. Fuerza de la evidencia y recomendaciones de tratamiento para el tratamiento agudo de la depresión bipolar II

Recomendación	Agente	Nivel de evidencia
Primera línea	Quetiapina	Nivel 1
Segunda línea	Litio	Nivel 2
	Lamotrigina	Nivel 2
	Bupropion (adj)	Nivel 2
	ECT	(Nivel 3)
	Sertralina ^a	Nivel 2
	Venlafaxina ^a	Nivel 2
Tercera línea	Agomelatina (adj)	Nivel 4
	Bupropion (adj)	Nivel 4
	Divalproex	Nivel 4
	EPA (adj)	Nivel 4
	Fluoxetina ^a	Nivel 3
	Ketamina (IV o sublingual) (adj) ^c	Nivel 3
	N-acetilcisteína (adj)	Nivel 4
	Pramipexol (adj.)	Nivel 3
	T3 / T4 hormonas tiroideas (adj)	Nivel 4

Recomendación	Agente	Nivel de evidencia
	Tranylcypromine	Nivel 3
	Ziprasidona ^b	Nivel 3
No recomendado	Paroxetina	2 negativos

[Abrir en una ventana separada](#)

adj, adjuntivo; TEC, terapia electroconvulsiva; EPA, ácido eicosapentaenoico.

^a Para pacientes con depresión pura (no mixta).

^b Para pacientes con depresión e hipomanía mixta.

Primera línea

La quetiapina es el único tratamiento de primera línea recomendado para la depresión BDII (nivel 1). Los análisis agrupados de cinco ensayos diseñados de forma idéntica demostraron que la quetiapina fue superior al placebo y, además, fue igualmente eficaz para la depresión aguda en BDI y BDII. [243](#) , [437](#) Este último hallazgo debe conciliarse con el hecho de que la quetiapina superó al placebo en solo tres de los cinco ensayos individuales en pacientes con BDII, en comparación con los cinco en pacientes con BDI. [253](#) , [290](#) , [438](#) , [439](#) , [440](#) Probablemente esto se deba a que la muestra más pequeña de pacientes con BDII (solo la mitad de los pacientes con BDII que el BDI se incluyó en cada uno de los ensayos) proporcionó menos poder estadístico para la BDII. Finalmente, los estudios abiertos también sugieren la eficacia de la quetiapina adyuvante (nivel 4). [441](#) , [442](#)

Segunda línea

Los tratamientos de segunda línea incluyen litio, idealmente a un nivel sérico de 0,8-1,2 mEq / L (nivel 2) (Figura [5](#)), y los antidepresivos sertralina (nivel 2) [426](#) y venlafaxina (nivel 2), [443](#) , [444](#) principalmente para pacientes con depresión pura (no mixta) (Figura [6](#)). La lamotrigina (nivel 2) también se recomienda como agente de segunda línea a pesar de las pruebas contradictorias, con la justificación de esto proporcionada en la Figura [7](#) . La TEC (nivel 3) ²⁶¹ también puede considerarse de segunda línea y es una buena opción, en particular para pacientes con tratamiento refractario y aquellos que necesitan una respuesta rápida.

Why is lithium recommended as a second-line agent for bipolar II depression?

Reconciling conflicting data

In a 16-week double blind RCT, lithium was as effective as sertraline and lithium + sertraline combination (427) which qualifies lithium for Level 2 evidence. Additional supporting data come from a single-blinded trial which showed that lithium was as effective as lamotrigine in treating BDII depression over 6 weeks (445). However, neither of these studies had a placebo arm. Positive placebo-controlled data come from 4 small placebo-controlled crossover studies conducted in the 1960s and 1970s, in which lithium was effective in a mixed sample of BDI and BDII depressed patients (446-449). Results were reported separately for BDII in 2 of the studies and were identical to BDI (pooled response rate = 65% for both) (446).

In contrast, in the only modern a placebo-controlled parallel group study, lithium was not superior to placebo in BDII depression (254). Further, lithium was less effective than venlafaxine in a 12-week RCT (450).

A potential explanation might have to do with trough serum lithium levels. Lithium levels ranged from 0.8-1.3 mEq/L, and were often at the high end of that range in the older placebo-controlled RCTs while in the negative placebo-controlled RCT, the mean serum lithium level was lower (<0.61 mEq/L in the combined BDI + BDII sample, not reported separately for BDII). Thus, the optimal serum level for treating bipolar II depression is unclear. However, based on the placebo-controlled BDII trials, as well as placebo-controlled studies in BDI (247), a serum level of 0.8-1.2 mEq/L appears most likely to be beneficial.

In addition to the evidence for efficacy in acute depression, lithium also has efficacy in preventing mood episodes in BDII (400, 452-454). Therefore, in balance, we believe the evidence, though mixed, justifies recommending lithium as a second-line agent for BDII depression.

Figura 5. El litio como agente de segunda línea para la depresión bipolar II: resumen de la evidencia. BDI, trastorno bipolar tipo I; BDII, trastorno bipolar tipo II; BDNOS, trastorno bipolar no especificado de otra manera; ECA, ensayo controlado aleatorio

Should antidepressants be used in bipolar II depression?

Addressing the controversy

The question of whether, and if so when and how, to use antidepressants in BDII remains controversial due to concerns regarding both safety (particularly the possibility of hypomanic switch, mixed symptoms, and increased cycling) and efficacy.

With respect to safety, a meta-analysis that compared rates of antidepressant-associated mood elevations in BDII, BDI, and MDD reported that they were significantly less frequent in BDII than BDI, and occurred almost exclusively into hypomania rather than mania (454). Switch rates were low even during antidepressant monotherapy and with antidepressants associated with high switch rates in BDI (tricyclics, venlafaxine). An ISBD task force report on antidepressants also concluded that their risk-benefit ratio was more favorable in BDII (261, 449).

The issue of efficacy is less clear due to limited evidence. RCTs have shown that sertraline monotherapy was as effective as lithium and lithium+ sertraline combination, and that venlafaxine monotherapy was more effective than lithium, sufficient for level 2 evidence for these agents. In a RCT of BDI and BDII patients, bupropion was shown to be as effective as sertraline and venlafaxine (277). Open-label data also suggest efficacy for fluoxetine, and there are maintenance data for venlafaxine and fluoxetine in preventing relapses. These positive findings should be balanced against the fact that paroxetine and bupropion were not better than placebo for acute depression in patients taking concomitant mood stabilizing medications. Moreover, it is important to bear in mind that 1) there are no placebo-controlled acute-phase trials of antidepressant monotherapy in BDII, 2) many antidepressants have not been studied at all (and we do not believe it is warranted to extend positive findings from sertraline/venlafaxine -or for that matter negative findings from paroxetine/bupropion -to "antidepressants" generally), 3) the existing trials enrolled people with pure (non-mixed) depression, and their efficacy/safety in the broader spectrum of BDII patients is unclear, and 4) many of the existing trials have significant weaknesses, including one or more of: low dosing of the antidepressant; sub-therapeutic dosing of comparator medications; and lack of replication.

All of this makes it particularly difficult to make evidence based recommendations regarding antidepressants in BDII. We have restricted our recommendations to the specific agents that have been studied, and we recommend bupropion, sertraline, and venlafaxine monotherapy as second-line treatments; and fluoxetine as third-line. We further recommend that any antidepressant, especially in monotherapy, be reserved for patients with pure depression and avoided in those with mixed symptoms or a history of antidepressant-induced hypomania (261). Whether antidepressants should also be avoided in patients with rapid cycling is unclear, since some studies report poorer outcomes in rapid-cycling patients (455) while others do not (450, 456-458). Patients prescribed antidepressants must be educated regarding early-warning signs of hypomania and carefully monitored for them. Finally, there is a pressing need for further studies of other antidepressants in BDII, in both monotherapy and combination therapy.

Figura 6. Antidepresivos para la depresión bipolar II: ¿cuál es su papel? BDI, trastorno bipolar tipo I; BDII, trastorno bipolar tipo II; ISBD, Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares; MDD, trastorno depresivo mayor; ECA, ensayo controlado aleatorio

Why is lamotrigine a second-line recommendation for bipolar II depression?

Reconciling conflicting data

Lamotrigine monotherapy was studied in two trials in BDII depression: one in which 221 BDII patients received 200 mg/day or placebo for 8 weeks, and a second in which 206 BDI or BDII patients (N = 84 with BDII) received 100–400 mg/day for 10 weeks (254). Both produced negative results. A meta-analysis confirmed that lamotrigine was not superior to placebo in BDII depression, although it did separate from placebo in BDI (248). Several methodological shortcomings likely resulted in the studies underestimating the drug's effect, including 1) a slow titration which resulted in subjects being on the target dose for a short time, 2) a target dose lower than that often used in clinical practice and in successful maintenance studies (255, 324), and 3) higher placebo response rates. In contrast, a single-blind RCT with a relatively high dose (final peak dose=300mg) and a longer duration (16 weeks) found that lamotrigine monotherapy was as effective as adequately-dosed lithium (mean final serum level=1.1 mEq/L) in N=98 BDII patients (445). Two large RCTs in BDI+BDII and a 12-week open-label trial in patients with BDI+BDII+BDNOS also reported that adjunctive lamotrigine was effective, but did not report results separately for BDII (252, 253). Finally, lamotrigine has robust efficacy in preventing depressive relapse in BDI and BDII (324, 459). Taking all of these factors into consideration we recommend lamotrigine as a second-line treatment, particularly for patients who can tolerate a slow titration and delayed effect.

Figura 7. La lamotrigina como agente de segunda línea para la depresión bipolar II: Resumen de la evidencia BDI, trastorno bipolar tipo I; BDII, trastorno bipolar tipo II; ECA, ensayo controlado aleatorio

Tercera línea

Las opciones de la tercera línea incluyen monoterapia con divalproex (nivel 4) [258](#), [459](#), [461](#), [462](#), [463](#), [464](#), [465](#), [466](#) de fluoxetina (principalmente para pacientes con depresión pura) (nivel 3) [467](#), [468](#), [469](#) tranylcypromine (nivel 3) [278](#)o ziprasidona (solo para pacientes con depresión e hipomanía mixta) (nivel 3). [470](#), [471](#) Agomelatina complementaria (nivel 4), [472](#) bupropión (nivel 4) [276](#) ácido eicosapentaenoico (EPA) (nivel 4), [473](#), [474](#), [475](#) N-acetilcisteína (nivel 4), [476](#) pramipexol (nivel 3), [274](#) u hormonas tiroideas (nivel 4) [272](#) también pueden considerarse.

La ketamina intravenosa (nivel 3) [477](#), [478](#) tiene un inicio rápido de eficacia y puede considerarse para pacientes que son refractarios a los tratamientos de primera y segunda línea, así como para aquellos que necesitan una respuesta rápida.

No hay recomendaciones específicas / agentes que requieren un estudio adicional

Varios agentes no tienen datos suficientes para justificar recomendaciones específicas para la depresión con BDII, incluida la estimulación de la electroterapia craneal (CES), [479](#) dextrometorfano + quinidina, [480](#) terapia de luz, [481](#), [482](#), [483](#), [484](#), [485](#) lisdexamfetamina (adjuntiva), [300](#) olanzapina, [486](#) pioglitazona, [302](#) pregnenolona adyuvante, [306](#) celecoxib, [297](#) levetiracetam, [487](#) lisdexanfetamina adyuvante, [300](#) s-adenosilmetionina, [488](#), [489](#), [490](#) acetil- L carnitina + ácido alfa-lipoico, [491](#) modafinilo adyuvante, [268](#) rTMS, [275](#), [492](#), [493](#) y memantina. [494](#)

No recomendado

Sobre la base de los datos negativos controlados con placebo, no recomendamos la paroxetina (nivel 2 negativo). [245](#)

6.2.4. Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento es importante para prevenir las recaídas, reducir los síntomas subsindrómicos y mejorar la calidad de vida. Al igual que con BDI, la selección de un agente debe ser informada por el tratamiento de fase aguda. Los agentes recomendados y sus evaluaciones de evidencia se enumeran en la Tabla [20](#).

Tabla 20. Fuerza de la evidencia y recomendaciones de tratamiento para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar II

Recomendación	Agente	Nivel de evidencia
Primera línea	Quetiapina	Nivel 1
	Litio	Nivel 2
	Lamotrigina	Nivel 2
Segunda línea	Venlafaxina	Nivel 2
Tercera línea	Carbamazepina	Nivel 3
	Divalproex	Nivel 3
	Escitalopram	Nivel 3
	Fluoxetina	Nivel 3
	Otros antidepresivos	Nivel 3
	Risperidona ^a	Nivel 4

^a Principalmente para la prevención de la hipomanía.

Primera línea

La monoterapia con quetiapina (nivel 1), [495](#) litio (nivel 2), [399](#), [450](#), [452](#) y lamotrigina (nivel 2) [323](#) son opciones de primera línea.

Quetiapina. En dos estudios de mantenimiento de 52 semanas, los pacientes con BDII que lograron la remisión de la depresión con monoterapia con quetiapina la continuaron o cambiaron a placebo. [495](#) Un análisis conjunto informó que los pacientes tratados con quetiapina tuvieron un tiempo significativamente más prolongado para recaer en cualquier episodio del estado de ánimo (cociente de riesgo [HR] 0,33, o una reducción del 67% en el riesgo de recaída) y en la depresión (HR 0,28 o un riesgo del 72%). reducción). El tiempo para recaer en la hipomanía no fue significativamente mayor (HR 0,65 o una reducción del riesgo del 35%). El último hallazgo puede estar relacionado con la baja tasa de base de hipomanía, que se produjo en solo el 10% de todos los participantes del estudio. La quetiapina fue al menos tan efectiva en BDII como en BDI, para la cual las reducciones de riesgo fueron 42% para cualquier recaída, 48% para la depresión y 30% para la manía. La quetiapina adyuvante también se estudió en un ensayo simple ciego de 6 meses que asignó al azar a pacientes con BDI o BDII a litio o quetiapina agregados al tratamiento como de costumbre. Fueron igualmente efectivos en la prevención de recaídas. [453](#) Los resultados no se presentaron por separado para BDII, pero los pacientes con BDII respondieron mejor a ambos tratamientos que los pacientes con BDI.

El litio. En tres ECA controlados con placebo realizados en los años 70 y 80 (duración = 11-25 meses), el litio disminuyó la frecuencia y / o la gravedad de los episodios hipomaniacos y depresivos. [399](#), [450](#), [452](#) Los niveles séricos de litio fueron 0,8-1,2 mEq / L. Una serie de estudios comparativos activos también apoyan el litio. Como se señaló anteriormente, el litio fue tan eficaz como la quetiapina para prevenir la recaída en un ensayo de ceguera simple de 6 meses. [453](#) Un estudio de 20 meses que comparó litio y divalproex en ciclos rápidos BDI + BDII encontró que los dos medicamentos son igualmente efectivos para prevenir las recaídas. [496](#) Los autores notaron que los hallazgos fueron similares para BDII y BDI, pero los resultados no se informaron por separado para BDII. En un estudio de 2.5 años en BDII + BD NOS, el litio y la carbamazepina fueron igualmente efectivos en la mayoría de los resultados, aunque una ventaja numérica favoreció a la carbamazepina para reducir la recurrencia clínica más subclínica. [405](#) En contraste, las comparaciones directas con los

antidepresivos (que se revisan a continuación) encontraron que el litio no fue tan eficaz en la prevención de recaídas depresivas como la fluoxetina o la venlafaxina. [469](#) , [497](#) Esto puede explicarse por los niveles medios de litio, que fueron 0,7 mEq / L en ambos estudios, mientras que el ensayo de fluoxetina también se enriqueció para los pacientes que respondieron con fluoxetina.

Los datos naturalistas a largo plazo también proporcionan un fuerte respaldo para el litio. En un estudio de 6 años de pacientes con BDI o BDII (39% con BDII), el litio redujo el tiempo en la hipomanía / manía en un 61% y el tiempo en la depresión en un 53% en toda la muestra, en comparación con el período anterior al tratamiento con litio. iniciado. [498](#) Los autores notaron que la proporción de tiempo con los síntomas del estado de ánimo fue significativamente menor para BDII que para BDI.

Lamotrigina . En un ECA controlado con placebo de 6 meses de monoterapia con lamotrigina en BDI + BDII de ciclos rápidos, el análisis post hoc mostró que significativamente más pacientes tratados con lamotrigina que con placebo con BDII se mantuvieron estables sin recurrencia en cualquier episodio del estado de ánimo, [323](#) aunque la lamotrigina no fue estable superior al placebo en BDI. En un gran ECA de 52 semanas en BDI + BDII, la lamotrigina complementaria fue superior al placebo para mejorar la gravedad de la depresión y las tasas de remisión. Sin embargo, los resultados no se presentaron por separado para BDII. [251](#) ensayos de etiqueta abierta y revisiones retrospectivas de gráficos también son compatibles con lamotrigina. [248](#) , [499](#) , [500](#) , [501](#) , [502](#)

Segunda línea

La monoterapia con venlafaxina (nivel 2) o fluoxetina (nivel 3) son opciones de segunda línea.

Venlafaxina . En un pequeño ECA de 6 meses en pacientes con BDII que respondieron agudamente a venlafaxina o litio sin cambio hipomaniaco, hubo una tendencia a menores tasas de recaída en la depresión para los pacientes tratados con venlafaxina. Además, la tasa de respuesta sostenida fue significativamente mayor en aquellos que continuaron con venlafaxina en comparación con aquellos que continuaron con litio. [497](#) No se produjeron episodios hipomaniacos en ninguno de los grupos.

Fluoxetina . En un ECA de 50 semanas, el tiempo medio para recaer en la depresión fue significativamente mayor para la fluoxetina que para el litio o el placebo. Los pacientes respondieron de forma aguda a la fluoxetina de etiqueta abierta, lo que enriqueció la muestra para la respuesta de la fluoxetina. Los episodios hipomaniacos ocurrieron con una frecuencia igualmente baja en los tres grupos. [469](#) En un pequeño ensayo controlado por placebo de 6 meses, hubo una tendencia estadística para las tasas más bajas de recaída con fluoxetina en comparación con el placebo. [503](#) Finalmente, un análisis post hoc de un gran ensayo controlado con placebo de 12 meses encontró que las tasas de respuesta a la fluoxetina fueron similares en BDII y MDD. [468](#) Sin embargo, no informó si la fluoxetina fue superior al placebo en BDII.

Tercera línea

Divalproex (nivel 4), [504](#) carbamazepina (nivel 3), [405](#) escitalopram (nivel 3), [505](#) otros antidepresivos (nivel 3), [454](#) y risperidona (principalmente para la prevención de la hipomanía) (nivel 4) [436](#) puede considerarse como tercera línea opciones

6.2.4.1. No hay recomendaciones específicas / agentes que requieren un estudio adicional

No hay datos suficientes para hacer una recomendación con respecto a la olanzapina. [506](#)

7. POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1. Manejo del trastorno bipolar en mujeres en varias etapas del ciclo reproductivo

7.1.1. Pre-concepción, psicoeducación y consejería anticonceptiva.

La importancia de la asesoría previa a la concepción se debe plantear con todas las mujeres en edad de procrear. Se debe proporcionar a todos los pacientes al menos 3 meses antes de considerar el embarazo o inmediatamente para aquellos que ya están embarazadas. Los problemas más frecuentes son el miedo a los efectos adversos de los medicamentos en el feto, el miedo a la recurrencia de la enfermedad y la transmisión genética a la descendencia. [507](#) Otros temas importantes a revisar incluyen el efecto de la BD en el riesgo de hipertensión gestacional, hemorragia anteparto, inducción del trabajo de parto, cesárea, parto instrumental, parto prematuro y tamaño neonatal. [508](#) , [509](#) La discusión de los factores de riesgo modificables es fundamental en la gestión de BD previa a la concepción. Por ejemplo, las mujeres embarazadas con BD tienen más sobrepeso, más a menudo fuman tabaco durante el embarazo, tienen una calidad de dieta más pobre y presentan más a menudo un historial de uso indebido de drogas y alcohol en el embarazo. [509](#)

La modificación de estos factores de riesgo puede tener un impacto positivo significativo en los resultados tanto para la madre como para el niño.

Las decisiones deben tomarse en colaboración sobre si los medicamentos deben continuarse, suspenderse o cambiarse; y si se necesitan cambios en la dosis. Los antipsicóticos convencionales y la risperidona pueden ser suspendidos para aumentar la probabilidad de concepción, ya que estos medicamentos a menudo aumentan los niveles séricos de prolactina y, por lo tanto, interfieren con la ovulación y disminuyen la fertilidad. [510](#) Para las mujeres que desean tener un embarazo sin medicación, podría ser apropiado que uno o más medicamentos psicotrópicos disminuyan gradualmente antes de la concepción, siempre que hayan estado clínicamente estables durante un mínimo de 4 a 6 meses y se consideren en bajo riesgo de recaída. La información sobre los efectos teratogénicos potenciales de diferentes medicamentos psicotrópicos, así como las limitaciones de la evidencia científica, debe discutirse y considerarse cuidadosamente. La decisión de suspender los medicamentos antes de la concepción idealmente debería ocurrir solo después de un cuidadoso análisis individualizado de riesgo-beneficio para un paciente determinado. [511](#) , [512](#) , [513](#) Si se requiere farmacoterapia, se recomienda la monoterapia a la dosis mínima efectiva siempre que sea posible. [514](#) , [515](#)

El asesoramiento anticonceptivo, incluido el énfasis en su eficacia para reducir la probabilidad de embarazos no planeados, debe incluirse como parte de un plan de tratamiento integral para mujeres con BD.

Varios anticonvulsivos, como la carbamazepina, el topiramato y la lamotrigina, pueden afectar la farmacocinética de los anticonceptivos orales y algunos podrían reducir significativamente la efectividad de los anticonceptivos orales, y esto debe considerarse al tomar decisiones de tratamiento. [516](#) , [517](#) Los anticonceptivos orales también podrían tener efectos sobre la eficacia de la lamotrigina a través de la reducción de los niveles de lamotrigina. [516](#)

Si bien la suplementación con ácido fólico protege contra la espina bífida espontánea, no hay pruebas suficientes para indicar que el ácido fólico, incluso en dosis altas, protege contra la espina bífida después del uso de anticonvulsivos. [518](#) Además, Health Canada recomienda que "los productos de valproato (ácido valproico, divalproex sódico) no se deben usar en niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, a menos que los tratamientos alternativos no sean efectivos o no sean tolerados debido a su alto nivel teratogénico. potencial y riesgo de trastornos del desarrollo en bebés expuestos en el útero al valproato ". Health Canada también recomienda que las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y estar informadas sobre los riesgos asociados con el uso de productos de valproato durante el embarazo y en la planificación de la mujer. para quedar embarazada se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción. [519](#)

Independientemente de las decisiones de tratamiento tomadas antes o después de la concepción, también es importante trabajar con el paciente para desarrollar y acordar un programa de monitoreo y un plan de tratamiento a implementar en caso de que surjan síntomas clínicamente significativos. La educación sobre los riesgos de los medicamentos psicotrópicos es crítica, y se necesita una discusión cuidadosa sobre la magnitud de los riesgos y beneficios y limitaciones con los datos. Es importante reconocer el deseo del paciente de hacer lo que es correcto para el niño y apoyar la decisión tomada. Cuando sea apropiado, involucre a los socios en la discusión y revise la decisión y la evidencia de apoyo directamente o a través de materiales educativos. [520](#)

7.1.2. Detección del trastorno bipolar durante el embarazo y el posparto

Todas las mujeres con síntomas depresivos deben someterse a una prueba de detección de BD durante el embarazo y el período posparto. [521](#) , [522](#) Las herramientas de detección estandarizadas, como el Cuestionario del trastorno del estado de ánimo solo o junto con la Escala de depresión posnatal de Edimburgo, son útiles. [521](#) , [522](#) , [523](#) , [524](#) Es importante destacar que la evaluación debe ir seguida de una entrevista clínica para confirmar o excluir un diagnóstico de BD. Las mujeres también deben ser evaluadas para otros trastornos psiquiátricos que comúnmente ocurren concomitantemente con BD, como los trastornos de ansiedad o el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). [525](#)

7.1.3. Manejo farmacológico del trastorno bipolar durante el embarazo.

Dada la complejidad de los riesgos que enfrentan las mujeres con BD en el embarazo y el puerperio, es una buena práctica clínica alentar el enlace entre los equipos de salud mental y obstetricia / ginecología. Un estudio longitudinal realizado en un centro de atención terciaria encontró un alto riesgo de recurrencia durante el embarazo: el 85% de las mujeres embarazadas con BD que abandonaron un estabilizador del estado de ánimo y el 37% de las que se mantuvieron con uno o más estabilizadores del estado de ánimo experimentaron un episodio del estado de ánimo, predominantemente Depresivos o mixtos — durante el embarazo. En casi la mitad de los pacientes, la recurrencia se produjo en el primer trimestre, y el tiempo medio de recurrencia para aquellos que interrumpieron bruscamente el tratamiento fue de 2 semanas, en comparación con 22 semanas para los que fueron reducidos gradualmente. [511](#) Sin embargo, los estudios de atención primaria, así como los centros obstétricos, encontraron tasas bajas de recaída u hospitalizaciones en el embarazo. [526](#)

Las jerarquías presentadas a lo largo de estas pautas deben seguirse para el manejo de las diversas fases de BD, teniendo en cuenta los riesgos específicos asociados con el uso de cada medicamento utilizando la información más actualizada

disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA)) sitio web
(<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/WomensHealthTopics/ucm117976.htm>).

La Tabla 21 incluye una breve descripción general de los medicamentos comúnmente utilizados en la BD y las categorías de riesgo. Esta lista no debe verse como completa o completa. Además, la FDA ha reemplazado estas categorías de riesgo en 2015 con la Regla Final de Etiquetado de Embarazo y Lactancia (PLLR) con secciones narrativas y subsecciones. Por ejemplo, para el embarazo, la información para cada medicamento se proporciona mediante los siguientes subtítulos: registro de exposición al embarazo, resumen de riesgos, consideraciones clínicas y datos. Las últimas tres subsecciones se aplican a los riesgos de medicación durante la lactancia. La FDA no ha finalizado ni publicado los datos de todos los medicamentos a partir de la fecha de finalización de estas pautas (febrero de 2018), y los nuevos datos parecen sugerir que los riesgos pueden haberse sobreestimado para algunos medicamentos como el litio.⁵²⁷ Por lo tanto, se recomienda encarecidamente a los médicos que utilicen todos los datos actuales, incluida la información de la FDA PLLR, si está disponible, en colaboración con el paciente y los familiares para tomar las decisiones finales sobre el tratamiento.

Tabla 21. Clasificación de teratogenicidad de la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) para medicamentos comúnmente utilizados en el trastorno bipolar ^a

	Riesgo de embarazo categoría ^b	Categoría de riesgo de lactancia ^c
Litio	re	L4
Anticonvulsivos		
Carbamazepina	D _m	L2
Divalproex	D _m	L4
Lamotrigina	C _m	L2
Antipsicóticos atípicos		
Aripiprazol	C _m	L3
Clozapina	B _m	L3
Olanzapina	C _m	L2
Quetiapina	C _m	L2
Risperidona	C _m	L2
Ziprasidona	C _m	L2
Antidepresivos ISRS		
Citalopram	C _m	L2
Escitalopram	C _m	L2
Fluoxetina	C _m	L2
Fluvoxamina	C _m	L2
Paroxetina	D _m	L2
Sertralina	C _m	L2
Otros antidepresivos		
Bupropion	B _m	L3

[Abrir en una ventana separada](#)

^a FDA ha reemplazado estas categorías de riesgo en 2015 con la Regla Final de Etiquetado de Embarazo y Lactancia (PLLR). VER TEXTO PARA LOS DETALLES.

^b Adaptado de ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics ⁸⁷⁸ : Clasificación de la Administración de Drogas y Alimentos de EE. A = estudios controlados no muestran riesgo; B = no hay evidencia de riesgo en humanos; C = no se puede descartar el riesgo (faltan datos en humanos, estudios en animales positivos o no se realizaron); D = evidencia de riesgo positiva (el beneficio puede ser mayor que el riesgo). El subíndice "m" es para los datos tomados del prospecto del fabricante.

^c Hale TW y Rowe HE. ⁸⁷⁹ Las categorías de riesgo de lactancia se enumeran a continuación: L1, la más segura; L2, más seguro; L3, moderadamente seguro; L4, posiblemente peligroso; L5, contraindicado.

Siempre que sea posible, se deben preferir las estrategias psicosociales a los medicamentos en el primer trimestre, ya que este período tiene el mayor riesgo de teratogenicidad. Cuando los medicamentos se consideren necesarios, se debe dar preferencia a la monoterapia con la dosis efectiva más baja.

Cada embarazo debe ser estrechamente monitoreado y deben realizarse pruebas de detección apropiadas (p. Ej., Ecografía fetal si se usa litio en el primer trimestre). ⁵²⁸ Divalproex debe evitarse durante el embarazo debido al riesgo

elevado de defectos del tubo neural (hasta un 5%), incidencias aún mayores de otras anomalías congénitas y evidencia de grados notables de retraso del desarrollo neurológico en niños a los 3 años de edad y pérdida de un promedio de nueve puntos IQ. [529](#), [530](#), [531](#) Debido a los cambios en la fisiología en el segundo trimestre y en los primeros trimestres, como el aumento del volumen plasmático, la actividad hepática y el aclaramiento renal, los pacientes pueden requerir dosis más altas de medicamentos hacia la última parte del embarazo. También se recomiendan las vitaminas prenatales, incluidas las dosis altas (5 mg / día) de ácido fólico, preferiblemente incluso antes de la concepción y de forma continua durante el embarazo; y las preparaciones que contienen colina han sido recomendadas recientemente como posiblemente preventivas del desarrollo posterior de la esquizofrenia. [532](#) Aunque es importante tener en cuenta que el ácido fólico puede reducir la efectividad de la lamotrigina, [251](#) los efectos anti teratogénicos del folato pueden superar el potencial de esta pérdida de efectividad. Sin embargo, recientemente se han expresado inquietudes con respecto a una posible asociación entre niveles plasmáticos muy altos de folato materno y el riesgo de trastornos del espectro autista. [533](#)

7.1.4. Manejo farmacológico del trastorno bipolar durante el posparto

El período posparto es un momento de alto riesgo de recurrencia, con el 66% de las mujeres que no tomaron medicamentos durante el embarazo y el 23% de las que estaban en tratamiento experimentaron un episodio de ánimo después del parto. [534](#) El riesgo de recaída posparto es mayor en las mujeres que también experimentaron un episodio de ánimo durante el embarazo y en aquellas que no reciben tratamiento profiláctico. [535](#) A pesar de la alta prevalencia de episodios posparto, hay una escasez de estudios que investiguen la eficacia de los medicamentos durante este período. Existe evidencia de la eficacia de las benzodiacepinas, los antipsicóticos y el litio para la manía posparto [535](#) y la quetiapina para la depresión bipolar posparto (nivel 4). [536](#) No hay estudios de psicoterapia en el tratamiento agudo o preventivo de la depresión posparto bipolar. [537](#)

Se debe alentar a los pacientes a que inicien u optimicen el tratamiento de mantenimiento lo antes posible después de dar a luz, dando preferencia a los medicamentos que previamente han demostrado ser exitosos. El parto cercano, el monitoreo cercano es esencial para la detección temprana y el manejo de los síntomas que pueden indicar el inicio de un estado de ánimo o un episodio psicótico. [538](#) Si surge un episodio de estado de ánimo agudo en el período posparto, se deben seguir las jerarquías de los episodios no posparto, pero, como la mayoría de los medicamentos psicotrópicos se excretan en la leche materna, la elección del tratamiento debe tener en cuenta la seguridad en la lactancia materna cuando corresponda.

El sitio web de la FDA mencionado en la sección anterior, así como la Tabla [21](#), también incluyen información sobre la lactancia. Se debe consultar a la FDA PLLR para obtener más información sobre los riesgos de los medicamentos, ya que muchos se secretan en la leche, si se está considerando la lactancia materna.

Los riesgos y beneficios potenciales de tomar medicamentos durante la lactancia deben discutirse con el paciente. La educación sobre el reconocimiento temprano de la toxicidad de las drogas y el requisito para el monitoreo continuo de los bebés también es fundamental. [539](#) Una reciente revisión sistemática sugirió la quetiapina y la olanzapina como opciones preferidas para la lactancia materna, considerando sus dosis infantiles relativamente bajas. [540](#) El impacto de la medicación en el bebé puede reducirse programando la administración de la medicación después de la lactancia. [541](#)

También se puede considerar reemplazar o suplementar la leche materna con fórmula. Aunque la lactancia materna tiene muchos beneficios, la interrupción del sueño asociada puede aumentar el riesgo de episodios de ánimo en las mujeres con BD. Si es posible, la alimentación con biberón por la noche por parte de la pareja de la mujer o un apoyo puede ser beneficioso para permitirle a la mujer mantener un mejor horario para dormir. En las mujeres con psicosis o manía posparto, la lactancia materna puede ser más riesgosa y, por lo tanto, puede no estar indicada, ya que la madre puede estar demasiado desorganizada para amamantar de manera segura. [542](#)

Como el parto puede ser un desencadenante de la aparición de hipomanía / manía por primera vez en mujeres con TDM, los antidepresivos deben usarse con precaución, especialmente en mujeres con antecedentes familiares de BD. [543](#) Las mujeres con un inicio inicial de depresión en el período posparto o aquellas que tienen recurrencia de depresión durante el período posparto temprano, también pueden tener un alto riesgo de cambiar a BD después del tratamiento con antidepresivos. [537](#)

7.1.5. Impacto del ciclo menstrual en los síntomas.

A pesar de la escasez de estudios de investigación grandes y bien diseñados que examinan el impacto del ciclo menstrual en los síntomas del estado de ánimo en la BD, la evidencia acumulada sugiere que los cambios hormonales pueden afectar el curso de la enfermedad. Varios informes de casos y estudios prospectivos sugieren que las mujeres que experimentan una exacerbación premenstrual de los síntomas tienen más probabilidades de tener una enfermedad altamente sintomática y propensa a recaídas. [544](#), [545](#) Uno de los estudios más grandes (n = 1099) encontró que las mujeres que cumplían con los criterios provisionales del DSM - 5 para el trastorno disfórico premenstrual (TDPM) tenían un inicio más temprano de la enfermedad, trastornos más comórbidos del Eje I, un mayor número de hipomanía / maníaco y Episodios depresivos, y mayores tasas de ciclismo rápido. [546](#) En este estudio, hubo una brecha más estrecha entre el inicio de BD y la edad de la menarquia en mujeres con PMDD comórbido, lo que sugiere que la sensibilidad a las

hormonas endógenas puede influir en el inicio y el curso clínico de BD. El síndrome premenstrual (PMS) y el PMDD también ocurren con más frecuencia en mujeres con BD. [547](#) , [548](#) Es importante destacar que durante la eutimia se realiza un diagnóstico preciso de PMDD concomitante en mujeres con BD, con un mínimo de 2 meses de registro prospectivo de síntomas. [549](#)

7.1.6. Menopausia

Para muchas mujeres, el estrés y los cambios hormonales asociados con la transición a la menopausia pueden aumentar o desencadenar síntomas del estado de ánimo. [550](#) , [551](#) , [552](#) Un análisis post hoc del estudio prospectivo del Programa de mejora del tratamiento sistemático para el trastorno bipolar (STEP-BD) mostró un aumento en las tasas de episodios depresivos, pero no maníacos, durante la transición a la menopausia. [553](#) Sin embargo, debido a la escasez de ensayos clínicos en esta área, se necesitan más datos antes de poder hacer recomendaciones de tratamiento. [554](#)

7.2. Manejo del trastorno bipolar en niños y adolescentes.

7.2.1. Presentación y diagnóstico

Como la siguiente sección comprende solo una breve descripción general de la epidemiología, fenomenología y diagnóstico diferencial de BD en niños y adolescentes, se remite al lector a revisiones más detalladas para obtener más información. [555](#) , [556](#) , [557](#) , [558](#) , [559](#) , [560](#)

Entre un tercio (muestras comunitarias) y dos tercios (muestras clínicas) de pacientes con BD experimentan su primer episodio de ánimo durante la infancia o la adolescencia, con un inicio más temprano relacionado con una enfermedad más grave caracterizada por una mayor carga de síntomas y comorbilidad. [561](#) , [562](#) En contraste con las controversias de hace tan solo una década, ahora existe un consenso mucho mayor en el campo de que, aunque existen diferencias de desarrollo en la forma en que se manifiestan los síntomas, el diagnóstico real de BD en niños y adolescentes debe hacerse en base al mismo conjunto de síntomas que se aplica a los adultos. [563](#) Cuando se define de manera rigurosa según los criterios del DSM-5, el curso de la enfermedad en la infancia y la adolescencia se caracteriza por altas tasas eventuales de recuperación sintomática, pero también altas tasas de recurrencia, incluso en el contexto de un tratamiento naturalista. [564](#) Si bien los conceptos de "diagnóstico excesivo" y "tratamiento excesivo" en BD pediátrica han recibido una atención considerable, [565](#) estudios de población representativos demuestran que la BD adolescente se caracteriza por tasas bajas de tratamiento, junto con tasas altas de suicidio y comorbilidad. [566](#) , [567](#) Por lo tanto, los riesgos de diagnosticar y tratar incorrectamente la BD en un niño o adolescente deben sopesarse cuidadosamente contra el riesgo de diagnosticar o tratar incorrectamente o no, [568](#) teniendo en cuenta que la duración de la demora del tratamiento ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para un mal resultado en la edad adulta. [569](#)

Distinguir la manía o la hipomanía de inicio temprano de otros trastornos psiquiátricos es importante ya que existe un alto nivel de superposición sintomática para múltiples afecciones, que incluyen, entre otras, el TDAH, el trastorno de oposición desafiante (ODD), el trastorno de desregulación del estado de ánimo perturbador (DMDD), el abuso de sustancias, Trastornos de personalidad y trastorno de ansiedad generalizada [555](#) , [570](#) (Tabla [22](#)). Los episodios discretos de manía / hipomanía y los síntomas no superpuestos pueden facilitar un diagnóstico preciso. Cuando existe una comorbilidad, como el TDAH, los síntomas superpuestos (p. Ej., Distracción e hiperactividad) solo deben contar para el diagnóstico de manía o hipomanía si se intensifican durante los intervalos de euforia o irritabilidad. En particular, el TDAH es una condición continua, mientras que el BD es episódico, y la falta de sueño, la hipersexualidad, las alucinaciones o los delirios y los pensamientos y acciones homicidas o suicidas ocurren con la manía infantil, pero son poco frecuentes o están ausentes en el TDAH sin complicaciones.

Tabla 22. Diagnóstico diferencial de síntomas maníacos en niños y adolescentes.

Síntoma	Manía bipolar hipomanía	desorden hiperactivo y deficit de atencion	Trastorno de oposición desafiante
Elación	Episódico, prolongado, patológico (inadecuado para el contexto o no característico), asociado con cambios en el funcionamiento, "viaja" con ≥3 otros síntomas maníacos	Si está presente, no es claramente episódico o patológico.	Si está presente, no es claramente episódico o patológico.
Irritabilidad	Episódico, prolongado, patológico, asociado con cambios en el funcionamiento, "viaja" con ≥4 otros síntomas maníacos	Puede ser una característica asociada, relacionada con el rebote de estimulantes, o debido a una enfermedad comórbida (p. Ej., ODD)	El criterio de diagnóstico, carece de episodios prolongados distintos, no "viaja" con otros síntomas maníacos
Dormir	Reducción de la necesidad de dormir (es decir, mucho menos sueño de lo	Insomnio (es decir, dificultad para conciliar el sueño); puede	No es un síntoma o característica

Síntoma	Manía bipolar hipomanía	desorden hiperactivo y deficit de atencion	Trastorno de oposición desafiante
	habitual sin un aumento de la fatiga o somnolencia durante el día);el cambio debe estar relacionado con el estado de ánimo	ser una característica asociada o asociada con estimulantes, pero la necesidad de dormir no cambia	común; Puede desafiar las reglas de la hora de dormir o la rutina.
Grandiosidad	Aumento inusitado distintivo de la confianza o autoimportancia; el cambio debe estar relacionado con el estado de ánimo	No es un síntoma o característica común.	El desafío a las figuras de autoridad es común pero no necesariamente relacionado con el estado de ánimo
Hiperactividad y distracción.	Episódico; Si se diagnostica TDAH comórbido, entonces el cambio claramente "peor de lo normal" debe estar relacionado con el estado de ánimo	Criterios diagnósticos, no episódicos.	No prominente o episódico

[Abrir en una ventana separada](#)

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; ODD, trastorno de oposición desafiante (Adaptado de Goldstein y Birmaher 2012 [555](#)).

Es importante tener en cuenta que, si bien se pueden observar irritaciones crónicas con arrebatos o enojos conductuales episódicos en múltiples trastornos psiquiátricos pediátricos (incluidos trastornos de personalidad emergentes, abuso de sustancias, DOD, trastornos generalizados del desarrollo y episodios depresivos mayores), dicha irritabilidad y explosividad son No es suficiente para hacer un diagnóstico, incluso cuando es grave. El reciente diagnóstico de DMDD del DSM-5, que incluye la irritabilidad crónica como característica definitoria, enumera a BD como criterio de exclusión. Sin embargo, el fenotipo de DMDD es evidente en aproximadamente el 25% de los adolescentes con BD episódico, y se asocia con factores como un mayor conflicto familiar y comorbilidad con TDAH. [571](#) El BD clásico y la irritabilidad crónica, por lo tanto, no son mutuamente excluyentes, no obstante la naturaleza no específica de este último.

Una minoría significativa de niños o jóvenes con MDD eventualmente desarrollará BD, con una tasa promedio del 28% reportada. [572](#) , [573](#) Los factores de riesgo para cambiar a manía después de un episodio depresivo incluyen antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, desregulación emocional y conductual, síntomas maníacos por debajo del umbral, ciclotimia, depresión atípica y psicosis. [572](#) Un metaanálisis reciente sugirió que los predictores más potentes eran los antecedentes familiares, una edad más temprana de aparición y la presencia de síntomas psicóticos. [574](#) Existe una mayor prevalencia de BD entre los hijos de padres con BD. [575](#) , [576](#) , [577](#) Aunque no existe una estrategia uniforme para controlar la depresión (o TDAH, ansiedad, etc.) en el niño de un padre con BD, se justifica un mayor cuidado cuando se prescriben medicamentos antidepresivos o estimulantes, ya que estos tienen el potencial de precipitar la manía / hipomanía. [578](#) Los pacientes y sus padres deben ser informados sobre el riesgo potencial de cambio y debe establecerse un monitoreo cercano para el tratamiento de cambio maníaco / hipomaníaco emergente.

Los autoinformes y / o los cuestionarios informados por los padres pueden ser informativos y pueden elevar el índice de sospecha de BD. [579](#) Sin embargo, las puntuaciones en cuestionarios como el "fenotipo de desregulación" de la Lista de control de comportamiento infantil (CBCL), anteriormente descrito como "fenotipo BD", tienen poca capacidad para diferenciar el BD de otras presentaciones sintomáticas complejas y graves. [580](#) Los cuestionarios se pueden usar como evaluadores, pero no sustituyen una evaluación diagnóstica completa. La clasificación longitudinal por parte de los padres puede ser más útil en el diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento. En <http://www.bipolarnews.org> puede encontrar un programa en línea para evaluaciones semanales de los padres (de depresión, ansiedad, TDAH, comportamiento de oposición y manía) de niños de 2 a 12 años., haga clic en Red infantil. [581](#)

7.2.2. Manejo farmacológico

Principios generales

Los principios generales para el manejo de adultos con BD también se aplican a niños y jóvenes. En la juventud, se acentúan los temas de comorbilidad y tolerabilidad. El TDAH comórbido es más común en niños y adolescentes en comparación con los adultos con BD. Además, los síntomas del TDAH a menudo no mejoran después de la estabilización del estado de ánimo y pueden requerir un tratamiento con TDAH concurrente. Además, debido al riesgo elevado de aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular temprana en esta población, los factores de riesgo cardiovascular también deben evaluarse regularmente e implementarse la intervención. El manejo del estilo de vida, incluida la atención a la dieta, el consumo de sustancias, el tabaquismo y la actividad física, debe implementarse junto con cualquier intervención psicológica o farmacológica. [582](#) En relación con esto, los niños y adolescentes son más susceptibles que los adultos a los efectos secundarios metabólicos de los medicamentos psiquiátricos, en particular los antipsicóticos atípicos que se consideran tratamientos de primera línea. [583](#) En conjunto, estas características distintivas subrayan la

importancia de garantizar que la polifarmacia, como suele requerirse, sea juiciosa e informada por un balance de factores que incluyen la carga de los síntomas del estado de ánimo, el funcionamiento global y la salud física.

Manejo agudo de la manía

Primera línea . Litio (nivel 1), [583](#) , [584](#) , [585](#) risperidona (nivel 1), [584](#) , [586](#) aripiprazol (nivel 2), [587](#) asenapina (nivel 2), [588](#) y quetiapina (nivel 2) [583](#) , [589](#) se recomiendan como opciones de primera línea . La risperidona puede ser preferible al litio para los jóvenes no obesos y los jóvenes con TDAH. [584](#)

Segunda línea . Debido a cuestiones de seguridad y tolerabilidad, la olanzapina (nivel 2) [590](#) y la ziprasidona (nivel 2) [591](#) deben considerarse opciones de segunda línea. La terapia adyuvante con quetiapina (nivel 3) [592](#) también se recomienda como tratamiento de segunda línea.

Tercera línea . A pesar de las bajas tasas de respuesta en dos ECA, una larga historia de uso entre adultos con BD, combinada con resultados positivos en estudios abiertos es motivo para considerar el divalproex como una opción de tercera línea para los jóvenes que no responden o toleran la primera o la segunda. Agentes de línea (nivel 4). [593](#)

No recomendado . La oxcarbazepina no fue superior al placebo en un gran ECA (nivel 2 negativo). [594](#)

Manejo agudo de la depresión bipolar.

Los datos en muestras pediátricas son muy limitados y se complican por las tasas extremadamente altas de respuesta a placebo en los ECA. Estas recomendaciones están, por lo tanto, en mayor medida informadas por la experiencia clínica y los estudios en adultos que las recomendaciones de la manía aguda anteriores (ver Figura [8](#)).

Reconciling the paucity of RCT data with abundant clinical experience in determining level of recommendation for treatment of pediatric bipolar depression

Aside from lurasidone, which has positive RCT data (597) alongside good tolerability, options include either treatments with substantial tolerability concerns (olanzapine-fluoxetine combination) or treatments with no RCT data (eg. lithium, lamotrigine) or without positive RCT data (eg. quetiapine). In this instance, clinical experience combined with tolerability considerations and adult data informed the ranking of recommendations. Lithium and lamotrigine have not been tested in RCTs in pediatric bipolar depression. However, there is abundant clinical experience with these agents in treating depression in the pediatric group alongside positive open trials. Further, these agents are recommended for treating acute bipolar in adult populations, and they have good tolerability. Thus, despite lack of RCT data, they are recommended as second-line agents for treating acute bipolar depression in pediatric population.

In terms of quetiapine, of the two negative RCTs (601, 602), one had a dose range of 300-600 mg/day but was limited to 32 participants and had a 67% placebo response rate. The other study was dosed at only 150-300 mg/day and had a 55% placebo response rate. One can argue that the quetiapine studies have been failed, rather than truly negative, studies. Therefore, given its demonstrated efficacy in adult bipolar depression and methodological problems in studies of pediatric bipolar depression and based on clinical experience, it is recommended as a third-line option.

Ultimately, treatment decisions in general, but particularly in the context of empirical uncertainty, should be informed by a thorough discussion of comparative risks and benefits of competing options. Risk-benefit ratios may differ across patients depending on factors such as BD subtype, comorbid anxiety, and sleep disturbance.

Figura 8. Tratamientos para la depresión bipolar pediátrica: resumen de la evidencia

Primera línea . Un ECA publicado recientemente encontró que la lurasidona fue superior al placebo (nivel 2) [595](#) para mejorar los síntomas depresivos en niños y adolescentes con depresión bipolar aguda; sin embargo, hay comparativamente poca experiencia clínica en esta población. Sin embargo, dada su eficacia y experiencia clínica en la depresión bipolar en adultos, la lurasidona se recomienda como tratamiento de primera línea.

Segunda línea . Aunque el litio y la lamotrigina se recomendaron como agentes de primera línea para la depresión bipolar en adultos, solo hay datos abiertos para litio (nivel 4) [596](#) y lamotrigina (nivel 4) [597](#) en niños y jóvenes. A pesar de los limitados datos de ECA, hay, sin embargo, una experiencia clínica sustancial con estos agentes, ya que se utilizan ampliamente en la práctica clínica. Por esta razón, junto con la fuerza de la evidencia en adultos, el litio y la lamotrigina se recomiendan como agentes de segunda línea, en lugar de agentes de tercera línea (consulte la Figura [8](#)).

Tercera línea . Existe un ECA positivo de combinación de olanzapina-fluoxetina entre jóvenes con depresión bipolar (nivel 1) [598](#) ; sin embargo, las preocupaciones metabólicas con respecto a la olanzapina y la experiencia clínica limitada con la combinación de olanzapina-fluoxetina en jóvenes conducen al posicionamiento de esta opción como tercera línea. A pesar de los hallazgos negativos en muestras pediátricas, quetiapina (nivel 2 negativo) [599](#) , [600](#) también se recomienda como tercera línea para esta población debido a la abundancia de evidencia de estudios en adultos combinada con una experiencia clínica sustancial. También hay varias preocupaciones metodológicas con los estudios realizados en muestras pediátricas (ver Figura [8](#)).

A pesar de los conocimientos limitados sobre los riesgos precisos de la manía inducida por los antidepresivos en jóvenes con BD, los estudios observados de farmaco-epidemiología respaldan la conclusión de que los antidepresivos deben usarse con precaución en BDI y BDII, y en combinación con medicamentos estabilizadores del estado de ánimo (nivel 4). [578](#) , [601](#)

No recomendado . Un gran ECA encontró que la oxcarbazepina no era superior al placebo (nivel 2 negativo) [594](#), aunque fue eficaz en el grupo de pacientes más jóvenes pero no en los adolescentes mayores.

Tratamiento de mantenimiento

Los datos en muestras pediátricas son muy limitados. Por lo tanto, estas recomendaciones se basan en la experiencia clínica y los estudios en adultos en mayor medida que las recomendaciones de la manía aguda anteriores.

Primera línea . Las opciones de tratamiento de mantenimiento preferidas para esta población son aripiprazol (nivel 2), [602](#) , [603](#) de litio (nivel 2) [604](#) y divalproex (nivel 2). [604](#) , [605](#) Sin embargo, debe observarse que la duración del seguimiento del estudio con aripiprazol fue de solo 30 semanas, y el tamaño de la muestra en el estudio de mantenimiento de 18 meses de litio versus divalproex fue de solo 30 participantes. Es importante tener en cuenta que a pocos pacientes les fue bien después del cambio a la monoterapia con litio o divalproex y la mayoría respondió cuando se restableció la combinación. Además, otros estudios también han sugerido la eficacia de la terapia de combinación (por ejemplo, risperidona más litio o divalproex [584](#)), y litio más divalproex o carbamazepina [606](#)) para lograr y mantener la remisión. La lamotrigina adyuvante también se puede considerar para personas mayores de 13 años (nivel 2). [607](#)

Segunda línea . No se dispone de tratamientos con evidencia de nivel 3 o superior para recomendar como opciones de segunda línea para el mantenimiento.

Tercera línea . Aunque ha habido mucha menos experiencia con la asenapina que con otros medicamentos analizados en esta sección, un reciente estudio abierto de extensión sugiere una reducción continua de los síntomas maníacos durante 50 semanas (nivel 4). [608](#) Además, un reciente ECA en adultos confirmó su eficacia para prevenir la recaída de los episodios del estado de ánimo. [374](#) Aunque no se han realizado estudios de mantenimiento para quetiapina, risperidona o ziprasidona en esta población, la experiencia clínica y los estudios abiertos indican que el tratamiento de continuación y mantenimiento con estos medicamentos es otra opción, especialmente para aquellos pacientes que han respondido bien al tratamiento agudo. (nivel 4). [591](#) , [609](#) , [610](#) Además, hay pruebas de que la quetiapina oral y la monoterapia con risperidona inyectable de acción prolongada y la terapia complementaria y la terapia complementaria con ziprasidona oral son eficaces para prevenir los episodios de ánimo en adultos con BD. [369](#) , [370](#) , [383](#) , [384](#) , [387](#)

Tratamiento de condiciones comórbidas.

TDAH . Los estimulantes también se pueden usar para el TDAH comórbido en jóvenes estables / eutímicos que toman dosis óptimas de medicamentos antimaníacos. Las sales mixtas complementarias de anfetamina (nivel 3) [611](#) y metilfenidato (nivel 3) [612](#) han demostrado ser eficaces para abordar los síntomas de atención y han sido bien toleradas en general dentro de los ECA realizados hasta la fecha, datos teóricos y epidemiológicos sobre los riesgos de inducción del estado de ánimo A pesar de la elevación. [613](#) Aunque los ensayos abiertos sugieren beneficios potenciales de la atomoxetina (nivel 4), [614](#) , [615](#) , la posibilidad de inducir manía o hipomanía permanece, [616](#) sugiriendo la necesidad de ECA antes de que se puedan hacer recomendaciones clínicas.

Uso de sustancias . El uso de sustancias comórbidas debe tratarse de forma simultánea a los síntomas del estado de ánimo, con el tratamiento hospitalario en el hospital o el tratamiento residencial comunitario como se indica clínicamente. Un pequeño estudio sugiere que el litio puede ser eficaz para reducir el uso de sustancias en esta población (nivel 3), [617](#) y FFT también debe considerarse (Sección 2). Ensayos positivos de la N -acetilcisteína para trastornos por uso de cannabis entre los adolescentes, [618](#) fumadores, [619](#) y la depresión bipolar entre los adultos [281](#) sugieren que la N -acetilcisteína se pueden beneficiar adolescentes con bipolar comórbida y SUDs; sin embargo, los estudios que examinan esta hipótesis aún no se han completado (nivel 4).

7.3. Manejo del trastorno bipolar en la vejez.

7.3.1. Presentación y curso

Debido al envejecimiento de la población en Canadá y en muchos países del mundo, el conocimiento de las cuestiones pertinentes relacionadas con el manejo de los adultos mayores es cada vez más importante. Aproximadamente el 6% de los pacientes ambulatorios de psiquiatría geriátrica y el 10% de los pacientes hospitalizados tienen BD, [620](#) y proporcionalmente esta población es uno de los usuarios más importantes de servicios de salud física y psiquiátrica. [621](#) Aproximadamente el 25% de los pacientes con BD en los EE. UU. En 2005 tenían más de 60 años, se espera que [622](#) y para 2030> 50% de los pacientes con BD tengan una edad mayor de 60 años. [623](#)

La prevalencia de por vida de la vejez tardía es de aproximadamente 1% a 2% con una prevalencia de 1 año de 0,1% a 0,7% en la población general. Alrededor del 90% a 95% de los adultos mayores con trastorno bipolar tienen su episodio

inicial antes de los 50 años, aunque hay una minoría que tendrá un inicio más tardío. [624](#) , [625](#) El inicio tardío a menudo se relaciona con comorbilidad neurológica o física, [626](#) y puede tener un pronóstico negativo, [627](#) aunque este no es un hallazgo consistente. [628](#)

Mientras que los síntomas de manía o hipomanía son generalmente menos prominentes en los adultos mayores, los síntomas depresivos y cognitivos se observan con mayor frecuencia, y la hiperactividad, la agresión, el insomnio, la impulsividad y la auto-negligencia pueden representar un riesgo significativo para el paciente y otros. [629](#) , [630](#) La comorbilidad psiquiátrica también es generalmente más baja que en los pacientes más jóvenes, siendo la ansiedad y el uso de sustancias las más comunes. [631](#) En comparación con los pacientes más jóvenes, los adultos mayores tienen menos probabilidades de utilizar los servicios de hospitalización, ambulatorios y en la sala de emergencias, y es más probable que utilicen los servicios de administración de casos y de curadores. [632](#)

La disfunción cognitiva es una preocupación importante para esta población, ya que > 30% muestra déficits significativos en todos los estados de ánimo, incluida la eutimia. [633](#) Esta disfunción cognitiva es relativamente estable, relacionada con la cantidad de episodios de ánimo en una etapa temprana de la vida, y no parece exceder el envejecimiento normal en el seguimiento de 2 a 5 años. [634](#) , [635](#) , [636](#) El uso de litio se ha asociado con tasas más bajas de trastornos cognitivos en BD, [637](#) y los niveles más altos de litio en el agua potable pueden estar asociados con menores riesgos de demencia, [638](#) , [639](#) aunque se requieren ensayos prospectivos para evaluar esto definitivamente. Los instrumentos estandarizados, como la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), deben utilizarse para cuantificar la disfunción cognitiva. Debido a la relación entre la cognición y el funcionamiento en BD, [634](#) , [640](#) , el impacto de los medicamentos (particularmente aquellos con una alta carga anticolinérgica) en la cognición debe considerarse al tomar decisiones de tratamiento. Además, también se debe promover la mejora de los factores de riesgo modificables, como la dieta, el ejercicio y la estimulación mental, para disminuir aún más el riesgo de deterioro cognitivo.

7.3.2. Comorbilidad médica

Los adultos mayores con BD tienen un promedio de tres a cuatro comorbilidades médicas, con síndrome metabólico, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, artritis y anomalías endocrinas, siendo las más comunes. [631](#) , [641](#) Juntos, estos contribuyen a una reducción en la esperanza de vida de 10-15 años en BD en comparación con las poblaciones no psiquiátricas. [642](#) Debido a estas altas tasas de comorbilidades, la evaluación de un adulto mayor con BD debe incluir un examen físico y neurológico completo, incluidas las pruebas de laboratorio clínico. La neuroimagen también se debe aplicar según lo indicado, particularmente en presencia de signos y síntomas neurológicos focales o de aparición tardía repentina, o si la presentación es diferente de episodios anteriores. La coordinación con otros proveedores de atención médica también es imperativa, ya que puede optimizar la salud física, [643](#) al igual que el abandono del hábito de fumar.

7.3.3. Tratamiento farmacológico

Los datos que respaldan la eficacia de los medicamentos en varios estados de ánimo en esta población son limitados, con solo un único ECA realizado exclusivamente en pacientes geriátricos hasta la fecha, comparando litio con divalproex para el tratamiento de la manía / hipomanía. [644](#) A pesar de esto, los ensayos abiertos, los estudios naturalistas y los análisis post hoc de ECA de edades mixtas sugieren que los medicamentos eficaces en adultos en general también serán efectivos en adultos mayores, aunque deben considerarse consideraciones adicionales con respecto a la tolerabilidad de la medicación y los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética y la farmacodinámica. ser tomado en cuenta. Debido a la gran cantidad de comorbilidades médicas, así como a los cambios físicos relacionados con el proceso de envejecimiento, en estos pacientes se debe prestar una atención estricta a los posibles problemas farmacocinéticos, las interacciones medicamentosas, los efectos secundarios y la necesidad de un monitoreo continuo (ver Sección 8).

Entre otros efectos, el litio se ha asociado con efectos neurológicos adversos [645](#) y enfermedad renal. [646](#) Divalproex se ha asociado con los efectos secundarios motores [645](#) y los efectos metabólicos (aumento de peso y diabetes mellitus). [647](#) Carbamazepine induce las enzimas del citocromo P450 y puede reducir los niveles de divalproex y otros medicamentos. [648](#) Con respecto a los antipsicóticos, que ahora se usan con mucha frecuencia para el BD en adultos mayores, la reducción de la dosis puede ser beneficiosa en algunos pacientes mayores para reducir el riesgo de motricidad, sedación, síndrome metabólico y efectos cognitivos. [649](#) Existe una asociación entre la mortalidad y los antipsicóticos en pacientes con demencia [650](#) pero no está claro cómo debe manejarse esto para los pacientes con BD. Recientemente también ha habido datos que vinculan los antipsicóticos con la lesión renal aguda. [651](#)

En particular, cuando se usa litio en esta población, el nivel de litio y la monitorización renal deben realizarse al menos cada 3-6 meses, así como a los 5-7 días después de un ajuste de la dosis de litio o un ajuste de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los bloqueadores del receptor de antiontensina II (BRA), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o la dosis de diuréticos tiazídicos. [652](#) También se debe prestar especial atención a la selección de dosis. Un análisis post hoc del estudio STEP-BD encontró que, mientras que, en promedio, los pacientes de mayor edad requerían una cantidad similar de medicamentos para que los pacientes más jóvenes logren la recuperación, se utilizaron dosis más bajas. En esa muestra, más del doble de pacientes mayores que los más jóvenes se recuperaron usando solo litio (42% frente a 21%, respectivamente). [653](#) En general, se recomienda comenzar con una

dosis más baja (p. Ej., 150 mg por noche de litio), con ajustes graduales para alcanzar el límite más bajo del rango terapéutico para adultos, con una titulación posterior basada en la tolerabilidad y la eficacia; teniendo en cuenta que algunos pacientes mayores necesitarán niveles sanguíneos similares a los de la población adulta general para lograr la remisión. Se puede encontrar más información, incluida la guía clínica y recomendaciones de tratamiento más detalladas, en el informe del Grupo de Trabajo ISBD. [654](#) A la luz de las directrices internacionales muy limitadas para el tratamiento de mantenimiento de adultos mayores con BD, un Grupo de trabajo ISBD está realizando actualmente una encuesta Delphi a expertos internacionales, y se aconseja a los médicos que lo consulten a medida que los resultados estén disponibles en el futuro (Shulman K, comunicación personal).

Los tratamientos farmacológicos se han evaluado utilizando los criterios de solidez de las pruebas de eficacia (Tabla [1](#)) en adultos mayores, así como la seguridad y la tolerabilidad (Sección 8). Desafortunadamente, hay una escasez de literatura sobre la eficacia de los tratamientos en adultos mayores. Sin embargo, la experiencia clínica apoya la idea de que los tratamientos que se sabe que funcionan en poblaciones de adultos en general también son efectivos en adultos mayores. La tolerabilidad puede ser diferente y esta es una consideración importante en la selección del tratamiento en adultos mayores. Los principios generales para el manejo de episodios agudos descritos en las Secciones 3 y 4 también se aplican a esta población.

Manía aguda

Se recomienda la monoterapia con litio (nivel 2) [644](#) o divalproex (nivel 2) [644](#) como tratamiento de primera línea. La quetiapina (nivel 2) [655](#) puede considerarse como segunda línea. Asenapina (nivel 4), [656](#) , [657](#) aripiprazol (nivel 4), [658](#) risperidona (nivel 4), [659](#) o carbamazepina (nivel 4) [654](#) pueden aplicarse como tratamientos de tercera línea. Para los episodios resistentes al tratamiento, clozapina (nivel 4) [660](#) y ECT (nivel 4) [654](#) también deben considerarse.

Depresión bipolar

No hay ECA de ningún agente en adultos mayores con depresión bipolar aguda. Los análisis post hoc de ECA sugieren la eficacia de la monoterapia con quetiapina (nivel 2) [661](#) y lurasidona (nivel 2) [662](#) y, por lo tanto, se recomiendan como opciones de primera línea. Sin embargo, en adultos mayores, dada la preocupación por los efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos, los médicos pueden desear probar el litio o la lamotrigina primero por su eficacia en las poblaciones adultas, aunque la evidencia de eficacia es limitada en los adultos mayores (litio, nivel 4; lamotrigina , nivel 4). [663](#) , [664](#) Divalproex (nivel 4), aripiprazol (nivel 4), [658](#) y carbamazepina (nivel 4) [665](#) son opciones de tercera línea. TEC (nivel 4) [654](#) es una opción importante que debe considerarse en casos resistentes al tratamiento, para pacientes suicidas o para pacientes con una ingesta inadecuada de alimentos o líquidos.

Si bien el uso de antidepresivos en BD sigue siendo controvertido [260](#) , [426](#) y no se han realizado estudios en BD de mayor edad; Los antidepresivos se utilizan con frecuencia en esta población (> 40% de los pacientes). [666](#) Los antidepresivos con menor potencial de cambio maníaco (p. Ej., ISRS y bupropión) [260](#) utilizados en combinación con estabilizadores del estado de ánimo pueden ser beneficiosos en pacientes seleccionados que no pueden tolerar / no responden a otros agentes con una base de evidencia geriátrica más sólida. Siempre se deben considerar posibles interacciones de medicamentos con medicamentos en curso para afecciones no psiquiátricas.

Mantenimiento

La elección de los agentes debe basarse en lo que ha sido eficaz en la fase aguda, con las opciones recomendadas con datos de eficacia geriátrica que son litio (nivel 2), [667](#) , [668](#) lamotrigina (nivel 2), [668](#) y divalproex (nivel 3). [667](#)

7.4. Manejo de condiciones comórbidas en el trastorno bipolar.

7.4.1. Trastornos psiquiátricos comórbidos

7.4.1.1. Epidemiología

La mayoría de los pacientes diagnosticados con BD también tendrán al menos un diagnóstico psiquiátrico comórbido. Las afecciones comórbidas más comunes son el trastorno por uso de sustancias, el trastorno de ansiedad, el trastorno de personalidad y el trastorno de control de impulsos (como ADHD, ODD y CD). [45](#) La comorbilidad afecta el curso de los BD al aumentar la probabilidad de resistencia al tratamiento y al riesgo de suicidio, y también al aumentar el tiempo dedicado a los síntomas deteriorados. [34](#) , [50](#) , [669](#) , [670](#)

Cuando se tratan condiciones comórbidas, determinar qué trastorno tratar primero requiere una cuidadosa consideración. Algunos trastornos comórbidos pueden tratarse con el mismo tratamiento empleado para controlar los síntomas bipolares (p. Ej., Quetiapina para la ansiedad comórbida y BD), mientras que otros trastornos comórbidos (p. Ej., TDAH) pueden requerir tratamientos distintos. Es importante destacar que algunos tratamientos para los trastornos comórbidos pueden llevar a la desestabilización de los síntomas bipolares; por ejemplo, un antidepresivo empleado para tratar un trastorno de ansiedad puede provocar la elevación del estado de ánimo.

La gestión segura y efectiva de las condiciones comórbidas a menudo requiere la implementación de un enfoque jerárquico, dependiendo de las necesidades y preferencias individuales de cada paciente. En general, el trastorno o síntoma asociado con la mayor morbilidad y mortalidad, como la manía aguda, la psicosis o la ideación suicida, debe tratarse primero. Los trastornos por uso de sustancias pueden abordarse de manera concurrente o secuencial, dependiendo de la gravedad y la contribución a la inestabilidad del estado de ánimo. Una vez que se establece la estabilidad del estado de ánimo, debe seguirse el tratamiento de afecciones comórbidas adicionales, como el TDAH o los trastornos metabólicos, en función de su impacto y la preferencia del paciente.

Hay una escasez de investigaciones para guiar el mejor manejo de la BD en el contexto de condiciones comórbidas. Ha habido pocos ensayos diseñados con síntomas comórbidos como objetivo principal para los tratamientos que estabilizan el estado de ánimo; la evidencia se deriva principalmente del análisis secundario de los datos publicados. Por lo tanto, la investigación limitada que informa el tratamiento de las comorbilidades limita nuestra capacidad para hacer recomendaciones definitivas. Sin embargo, debido a que la comorbilidad es tan común y onerosa para los pacientes, el manejo apropiado es una realidad diaria desafiante en la práctica clínica. Por lo tanto, CANMAT decidió proporcionar una breve descripción de los problemas clínicos relevantes y la base de evidencia para los tratamientos farmacológicos para el tratamiento de poblaciones comórbidas. Se aconseja al lector que consulte las siguientes referencias sobre el papel de los tratamientos psicológicos en la gestión de la comorbilidad. [671](#) , [672](#) , [673](#)

Trastornos por uso de sustancias

Dos revisiones recientes indicaron que la tasa de prevalencia de SUD comórbido en BD es aproximadamente 33% en las encuestas de población general [674](#) y aproximadamente 45% en entornos clínicos. [675](#) SUD puede tener un impacto negativo en el curso de la BD, lo que resulta en menores tasas de remisión, [407](#) un mayor número de hospitalizaciones, [676](#) , [677](#) y un mayor riesgo de intentos de suicidio [429](#) y quizás muertes por suicidio. [678](#)

El uso de sustancias debe abordarse lo antes posible, ya que es probable que interfiera con el tratamiento para la BD. Sin embargo, la presencia de un SUD no debe excluir un intento de tratar el BD, lo que puede resultar en que un individuo sea más susceptible al tratamiento. Como la direccionalidad de la interacción entre SUD y BD rara vez es clara en la realidad de la práctica clínica, se recomienda que las dos condiciones se traten simultáneamente.

Una discusión más detallada sobre el impacto y los principios generales del tratamiento de la comorbilidad por uso de sustancias se puede encontrar en una publicación del Grupo de Trabajo CANMAT, [679](#) y otras revisiones [673](#) , [681](#) y un metaanálisis [680](#) publicado sobre el tema desde 2012. Aquí Ofrecemos una breve actualización de los tratamientos farmacológicos identificados en la publicación del Grupo de trabajo CANMAT. Es importante tener en cuenta que los criterios para el nivel de evidencia utilizados aquí son más estrictos que los que se aplican al informe del Grupo de trabajo.

Los niveles de evidencia para el tratamiento de la SUD comórbida son bajos. Esto se debe a (i) la escasez de datos, (ii) la complejidad de los diseños de los estudios (dado el hecho de que muchos pacientes usarán más de una sustancia) y, lo que es más importante, (iii) la inconsistencia de las variables de resultado utilizadas en estos estudios; obstaculizando la comparación directa de los resultados. Sin embargo, hay algunas recomendaciones basadas en la evidencia disponibles para los médicos, que comienzan con los principios generales del tratamiento: si es posible, evite los medicamentos que podrían aumentar el riesgo de desestabilizar el BD y elija tratamientos que puedan ayudar a ambas afecciones.

Trastorno por consumo de alcohol

Una combinación de divalproex y litio es el único tratamiento para el trastorno por consumo de alcohol con BD que cumple con los criterios para evidencia de nivel 2. [682](#) , [683](#) En un pequeño ECA, hubo una reducción significativa en el número de bebidas por día de bebida, así como por día intenso de bebida, en el grupo de combinación en comparación con el grupo con litio solo cuando se agregó la adherencia al tratamiento como covariable . Solo hay evidencia de nivel 3 para lamotrigina, [684](#) y divalproex en monoterapia o complementos. [685](#) , [686](#) , [687](#) Mientras que el litio también puede mostrar algunos beneficios (nivel 3), [617](#) tiene que ser usado con precaución en bebedores pesados debido a un potencial desequilibrio electrolítico; y los anticonvulsivos justifican las pruebas de función hepática y los niveles de lipasa antes de iniciar el tratamiento. Los agentes para el trastorno por consumo de alcohol primario también pueden mostrar beneficios en el BD, como el disulfiram (nivel 3), [688](#) , [689](#) , [690](#) , [691](#) naltrexona (nivel 3) [692](#) , [693](#) , [694](#) , [695](#) y gabapentina (nivel 4). [696](#) , [697](#) Además, las pautas para la farmacoterapia en la dependencia del alcohol por sí sola pueden ofrecer cierta orientación en ausencia de ensayos específicos de comorbilidad. [698](#)

La quetiapina no se recomienda para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol comórbido a BD debido a la falta de eficacia. El tratamiento complementario con quetiapina no fue más efectivo que el complemento con placebo para reducir el número de bebidas por día u otras medidas relacionadas con el alcohol en pacientes con BDI [699](#) BDI y BDII con dependencia del alcohol (nivel 1 negativo). [700](#) En otro ECA, la monoterapia con quetiapina o la terapia complementaria a los estabilizadores del ánimo se comparó con la monoterapia con placebo o la terapia complementaria en pacientes con depresión bipolar con ansiedad comórbida y trastornos por uso de sustancias. [701](#) No se encontraron mejoras significativas en los síntomas depresivos o de ansiedad, pero los resultados relacionados con el consumo de alcohol o sustancias no se informaron por separado.

No se dan recomendaciones específicas con respecto al acamprosato en este momento. En un ECA más pequeño, la adición de acamprosato fue ineficaz para mejorar los resultados relacionados con el consumo de alcohol en pacientes con BDI / BDII con dependencia del alcohol (nivel 3 negativo) [702](#) pero un análisis post hoc mostró una pequeña disminución de las puntuaciones de Impresión Clínica Global para la severidad del uso de sustancias Hacia el final del juicio. Se necesitan más estudios.

Trastorno del consumo de cannabis

Alrededor del 20% de los pacientes con BD tienen un trastorno por consumo de cannabis en algún momento de su vida. [675](#) El trastorno por consumo de cannabis se asocia a una edad más joven, polaridad de episodio maníaco / mixto, presencia de características psicóticas y dependencia comor- dida a la nicotina, trastorno por consumo de alcohol y otros tipos de desintoxicación. [703](#) El consumo de cannabis también se asocia con más tiempo en episodios afectivos y ciclos rápidos. [704](#)

Hay una investigación limitada sobre las opciones de tratamiento para este SUD frecuente. El litio y / o divalproex tienen evidencia de nivel 3. [617](#) , [682](#) , [685](#) , [686](#) , [687](#) La quetiapina no proporcionó ningún beneficio en términos de los síntomas del estado de ánimo y la ansiedad en una pequeña muestra de pacientes muy comórbidos con BD. trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y trastorno por consumo de cannabis [701](#)(nivel 3 negativo). No se informó el efecto de la quetiapina en los resultados específicos relacionados con el uso de cannabis.

Estimulantes: trastornos del consumo de cocaína, anfetamina y metanfetamina

La terapia adyuvante con citicolina tuvo un resultado positivo en dos ECA en pacientes con BD con trastorno por consumo de cocaína concomitante, aunque los beneficios de la citicolina disminuyeron con el tiempo en el estudio más reciente (nivel 2). [705](#) , [706](#)

El litio o el divalproex, solos o en combinación, demostraron ser útiles en pequeños estudios que abordan el trastorno por consumo de cocaína [682](#) , [685](#) , [686](#) , [687](#) , [707](#) , [708](#) (nivel 4). La quetiapina en monoterapia o en combinación con el tratamiento en curso muestra evidencia de eficacia para el trastorno por consumo de cocaína, anfetamina y metanfetamina [709](#) , [710](#) , [711](#) (nivel 3). La risperidona se ha estudiado sola y como un agente adicional para la cocaína y para los trastornos por el uso de metanfetamina con evidencia de nivel 3 de eficacia. [711](#) , [712](#)

Bupropion tiene informes anecdóticos que favorecen la eficacia en los trastornos por consumo de cocaína (nivel 4). [713](#) La citicolina mejoró los síntomas depresivos en pacientes con trastorno por el uso de metanfetamina y depresión bipolar. [714](#)

La lamotrigina se ha estudiado en un ECA de 10 semanas de lamotrigina versus placebo añadido a la medicación en curso. Si bien los resultados fueron negativos para la variable de resultado a *priori* (pruebas de detección de drogas en orina positivas), fueron positivos en el resultado secundario de la cantidad de dólares gastados por semana en compras de cocaína (nivel 2 negativo). [715](#)

Trastorno de uso de opioides

Si bien la metadona tiene la mayor evidencia de eficacia en el trastorno comórbido BD y el uso de opioides (nivel 3), [716](#) , [717](#) debido a la falta de investigación en esta área y al aumento de la preocupación relacionada con el riesgo de sobredosis, los médicos deben consultar la Canadian Research Initiative en Sustancia. Uso indebido (CRISM) de las guías de tratamiento nacionales sobre el trastorno de uso primario de opioides cuando estén disponibles (previsto para 2018) para obtener más consejos sobre el manejo de los trastornos de uso de opioides en sus pacientes.

Otros

El tratamiento complementario con olanzapina fue eficaz para disminuir los síntomas maníacos y las medidas de uso de sustancias, como la reducción de los antojos en pacientes hospitalizados (nivel 2). [718](#) El aripiprazol tiene evidencia de nivel 4 para disminuir el deseo de beber alcohol, pero no el consumo, y evidencia de nivel 4 para disminuir el consumo de cocaína en los usuarios de polisustancia. [719](#)

Desórdenes de ansiedad

Los pacientes con BD frecuentemente experimentan síntomas de ansiedad y trastornos de ansiedad comórbidos (TAG, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático y otros). Las muestras clínicas indican que del 24% al 56% de los pacientes con BD cumplen con los criterios para uno o más trastornos de ansiedad, con las tasas más altas en mujeres. [720](#) Los síntomas de ansiedad comórbida y los trastornos de ansiedad se asocian con un mayor número de episodios del estado de ánimo y síntomas depresivos, que incluyen suicidio y trastornos del sueño, y un mayor deterioro del funcionamiento psicosocial y la calidad de vida. [721](#) La presencia de un trastorno de ansiedad comórbida también se asocia con altas tasas de uso de antidepresivos, [722](#) , que deben emplearse con precaución debido a su potencial de desestabilización del estado de ánimo (Sección 4).

Si bien el informe [720 del](#) Grupo de trabajo CANMAT describió en detalle los estudios clave y las recomendaciones de tratamiento, esas recomendaciones se actualizaron a continuación. Sin embargo, sigue siendo el caso que hay pocos estudios que se hayan centrado exclusivamente en los síntomas de ansiedad o trastornos concomitantes con BD, ya sea por eficacia o seguridad del tratamiento. Si bien hay opciones de tratamiento, las limitaciones resultantes de la escasez de datos impiden el desarrollo de directrices claras o algoritmos de tratamiento.

Se recomendó un enfoque “paso a paso” en las recomendaciones de CANMAT de 2012 para controlar la ansiedad concomitante. En general, la estabilización del estado de ánimo es la prioridad antes de considerar tratamientos de ansiedad específicos (Figura [9](#)). A pesar de la experiencia clínica, los antidepresivos, particularmente los agentes serotoninérgicos, deben emplearse con precaución debido a su potencial para provocar desestabilización del estado de ánimo. Si bien las benzodiazepinas son una herramienta clínica importante porque pueden aliviar la ansiedad rápidamente, los médicos deben esforzarse por prescribirlas a la dosis más baja posible por el período más breve posible, dadas las preocupaciones sobre el riesgo de suicidio, el abuso y la dependencia. La TCC sigue siendo un tratamiento apropiado de primera línea para la ansiedad.

Primary treatments for anxiety disorders: Should they be used to treat co-morbid anxiety in bipolar disorder?

There are no large RCTs that examined the efficacy of SSRIs, SNRIs, pregabalin or lorazepam in treating anxiety symptoms in BD patients with co-morbid GAD. However, several RCTs assessed the efficacy of these agents in patients with primary GAD and have been found to be effective (723). So, should clinicians employ these treatments in treating co-morbid anxiety symptoms in GAD? As with any clinical decision, CANMAT recommends assessing risk-benefit ratio.

Pregabalin is effective and is not associated with risk of mood destabilization and is well tolerated. Hence, pregabalin would be considered an appropriate option although this has not been tested in BD population with co-morbid anxiety. Lorazepam also does not cause mood instability but given the potential dependence with longer-term use, only short-term use of lorazepam may be appropriate. In the case of antidepressants, especially with SNRIs, the risk of manic/hypomanic switch is likely higher. Therefore, if antidepressants are being considered for treating anxiety symptoms, it is recommended to primarily use SSRIs. Further, if SSRIs are used, it is important to ensure adequate mood stabilization with one or more prophylactic antimanic agents (eg. lithium or divalproex or an atypical antipsychotic).

Lorazepam and clonazepam do not provoke mood instability, they are rapidly effective for the acute management of anxiety and they may address early warning signs of mania by inducing sleep. While inappropriate prescribing may result in misuse and dependence and caution must be exercised when prescribing benzodiazepines to elderly patients in particular, the use of benzodiazepines may be appropriate for treating anxiety associated with bipolar disorder. Short-term use is desirable but some patients are unable to tolerate other anxiety treatments and experience significant symptomatic relief and functional improvement due to the judicious use of benzodiazepines.

Figura 9 ¿Cuál es el papel de los tratamientos primarios para los trastornos de ansiedad en el tratamiento de la ansiedad comórbida en el trastorno bipolar? ECA, ensayo controlado aleatorio

Trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de pánico.

La quetiapina fue superior al placebo y al divalproex para mejorar los síntomas de ansiedad en pacientes con GAD comórbido y / o trastorno de pánico (nivel 2). [724](#) Además, los análisis secundarios de varios ECA indican que la monoterapia con quetiapina reduce significativamente los síntomas de TAG y el trastorno de pánico en pacientes con depresión bipolar. [290](#) , [313](#) , [725](#) Los ensayos negativos incluyen risperidona versus placebo en pacientes con BD y GAD comórbido y / o trastorno de pánico [726](#) y ziprasidona versus placebo en un ensayo similar. [727](#)

Para los pacientes que son eutímicos y tratados con litio, la adición de lamotrigina u olanzapina ha demostrado efectos ansiolíticos similares (nivel 3). [728](#) En un análisis post hoc secundario, las combinaciones de olanzapina y fluoxetina (nivel 3) y, en menor medida, la monoterapia con olanzapina, fueron efectivas para reducir la ansiedad en pacientes con depresión bipolar. [314](#)

La gabapentina empleada como terapia complementaria en estudios abiertos redujo los síntomas de ansiedad en pacientes con BD (nivel 4). [696](#) , [729](#) Dado su perfil de efectos secundarios relativamente benigno y su eficacia en otros trastornos de ansiedad primarios, la gabapentina es una estrategia adecuada.

Desorden obsesivo compulsivo

El trastorno obsesivo compulsivo se reclasificó en el DSM-5 y ya no se caracteriza como un trastorno de ansiedad; Sin embargo, la ansiedad es un rasgo cardinal. El TOC es una condición comórbida en el 10% -20% de los pacientes con BD [730](#) , [731](#) , [732](#) , [733 en](#) comparación con el 2% -3% en la población general. [734](#) Sin embargo, la prevalencia parece variar ampliamente, según el contexto clínico y el subtipo bipolar. [731](#) El TOC comórbido puede ser más común en niños y adolescentes con BD que en adultos [731](#) y se ha reportado que ocurre con más frecuencia con BD que otros trastornos de ansiedad, [735](#) aunque otros estudios no han encontrado esa asociación. [736](#)

Cuando se diagnostica concomitantemente con BD, el TOC se ha asociado con un inicio más temprano de BD, un mayor número de episodios previos del estado de ánimo, ciclos rápidos, estacionalidad, uso indebido de sustancias y un

funcionamiento general más bajo. [732](#), [737](#), [738](#), [739](#), [740](#), [741](#), [742](#) Jeon et al realizaron recientemente una revisión exhaustiva de pacientes diagnosticados con BD y TOC comórbido y encontraron dos veces la tasa de cambio farmacológico a manía o hipomanía, pero sugirieron que esto podría deberse a Uso más frecuente de antidepresivos en esa población. [732](#) Otros autores han planteado preocupaciones similares. [743](#)

Los síntomas del TOC pueden preceder o seguir los síntomas del estado de ánimo y la gravedad de los síntomas del TOC tiende a fluctuar con los cambios del estado de ánimo. [744](#) La alta tasa de co-ocurrencia y las muchas características clínicas compartidas de OCD y BD sugieren una neurobiología compartida. Algunos investigadores han postulado que la alta tasa de co-ocurrencia podría reflejar un fenotipo bipolar distinto en lugar de trastornos separados. [736](#), [745](#)

Los síntomas del TOC pueden remitir durante el tratamiento efectivo de la BD; los estabilizadores del ánimo solos o con antipsicóticos atípicos pueden ser adecuados para resolver los síntomas comórbidos del TOC y los antidepresivos pueden no ser necesarios para la mayoría de los pacientes. [730](#), [736](#) Si se usan antidepresivos, la experiencia clínica sugiere que se prefieren los ISRS, pero debido al riesgo potencial de cambio maniaco, los médicos necesitan optimizar los agentes antimaniacos profilácticos antes del inicio. El informe CANMAT Task Force 2012 incluyó varios informes de casos pequeños que indican el beneficio potencial de litio, [743](#) anticonvulsivos, [743](#), [746](#) olanzapina, [747](#), [748](#) risperidona, [749](#), [750](#) quetiapina [751](#) y aripiprazol [752](#) para el tratamiento del TOC comórbido (todas las pruebas de nivel 4).

Desde la publicación CANMAT de 2012, ha habido nuevas pruebas muy limitadas con respecto al tratamiento de la comórbida BD y el TOC. Dos informes de casos publicados describieron el uso exitoso de aripiprazol una vez al mes [753](#) y oralmente [754](#) para pacientes con síntomas bipolares y TOC intratables. Otro informe de caso describió los beneficios de la TEC, [755](#) y un ensayo pequeño también encontró beneficios con el topiramato adyuvante (nivel 3). [756](#)

Desorden de personalidad

Un metanálisis indica que el 42% de los pacientes con BD también tienen un trastorno de personalidad concomitante, y esta característica puede ser tanto un factor de confusión diagnóstica como un factor predictivo de una respuesta de tratamiento más deficiente. El más frecuente fue el trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo (18%), seguido de los trastornos de personalidad limítrofes (16%), paranoide evitante (12%) y histriónico (10%). [757](#) A pesar de la alta prevalencia de estas comorbilidades, la investigación que evalúa la efectividad de los tratamientos es escasa. Las recomendaciones del Grupo de Trabajo CANMAT describen problemas clave en el manejo de los trastornos de la personalidad, incluida la relación entre los trastornos de la personalidad y el estado de ánimo, el diagnóstico preciso y el efecto en la respuesta al tratamiento y el curso clínico. [758](#)

Las recomendaciones del Grupo de Trabajo CANMAT de 2012 para el trastorno de personalidad comórbido concluyeron que el divalproex (nivel 3) [466](#) y la lamotrigina (nivel 4) [759](#) pueden proporcionar algún alivio sintomático para el trastorno de la personalidad límite comórbida. La psicoeducación podría ser valiosa, como demostró un pequeño ECA que incluyó pacientes con cualquier trastorno de la personalidad concomitante (nivel 3) [760](#). Ese estudio, junto con otro ensayo pequeño que combinó psicoeducación y entrenamiento de habilidades para pacientes con un trastorno del estado de ánimo más un trastorno de personalidad y una ideación suicida (nivel 3), [761](#) Mostró un modesto beneficio a largo plazo. Se necesitan estudios más amplios y específicos. También hay datos que apoyan la utilidad de la DBT para el tratamiento de la BD, que tiene datos sólidos para la eficacia en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad. [75](#), [762](#), [763](#)

Desde que esas recomendaciones CANMAT se publicaron en 2012, pocos estudios nuevos han contribuido significativamente a nuestra comprensión del tratamiento adecuado de estos trastornos altamente comórbidos. Alesiani y sus colegas evaluaron el valor del programa de Capacitación en Sistemas para la Predicción Emocional y la Solución de Problemas (STEPPS) para 32 sujetos con trastorno de personalidad y trastorno del estado de ánimo (mitad MDD y mitad BD, principalmente BDII), y un historial de intentos de suicidio o autolesiones. y desregulación emocional y conductual. Si bien los resultados son preliminares debido al pequeño tamaño de la muestra y la alta tasa de deserción, los hallazgos sugieren que el tratamiento grupal puede mejorar los síntomas, así como reducir los intentos de suicidio y las hospitalizaciones. [761](#)

7.4.1.2. TDAH

El TDAH y la BD ocurren con mucha mayor frecuencia de lo que se esperaría en función de sus prevalencias individuales en la población general. Aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes con BD cumplen con los criterios para TDAH en adultos y hasta el 20% de los adultos con TDAH también cumplen con los criterios para BD. [764](#) BD y ADHD tienen un alto grado de superposición de síntomas, lo que dificulta el diagnóstico comórbido y requiere atención cuidadosa a la historia de la infancia y al curso de la vida de la enfermedad. Los pacientes con TDAH comórbido a menudo experimentan un curso más refractario al tratamiento, más episodios del estado de ánimo, mayor deterioro funcional y un mayor riesgo de suicidio. [765](#)

El tratamiento del TDAH que presenta comorbilidad con BD se discute en detalle en un documento anterior de Recomendaciones del Grupo de Trabajo CANMAT. [765](#) recomendaciones fueron tratar los síntomas bipolares primero con

estabilizadores del estado de ánimo y / o antipsicóticos atípicos para estabilizar el estado de ánimo antes de considerar el tratamiento para los síntomas del TDAH. Se ha informado que se han agregado [767](#) adiciones a los tratamientos estabilizadores del estado de ánimo (nivel 3), [611](#) metilfenidato (nivel 3), [612](#) atomoxetina (nivel 4), [615](#) bupropion (nivel 4), [766](#) o lisdexamfetamine (nivel 4). Eficaz para mejorar los síntomas del TDAH.

En el estudio de registro nacional de pacientes sueco de pacientes con BD y ADHD, la monoterapia con metilfenidato aumentó significativamente el riesgo de manía, mientras que los pacientes tratados simultáneamente con un estabilizador del estado de ánimo experimentaron un riesgo significativamente menor de manía cuando se empleó metilfenidato. [289](#)

7.4.2. Trastornos metabólicos comórbidos

7.4.2.1. Epidemiología

Si bien existe evidencia consistente que muestra la alta prevalencia de condiciones médicas comórbidas en BD [768](#) , [769](#) , [770](#) , [771](#) , [772](#) , [773](#) , [774](#) y el impacto negativo que estos diagnósticos tienen en la longevidad, [775](#) , [776](#) estas condiciones con frecuencia no se diagnostican ni se tratan de forma adecuada. En un gran análisis de corte transversal del Reino Unido de conjuntos de datos electrónicos que involucraron a 1.7 millones de pacientes en atención primaria, los diagnosticados con BD, en comparación con controles sanos, tuvieron tasas de diagnóstico más bajas (odds ratio [OR] 0.59, 95% de intervalo de confianza [IC] 0.54-0.63) y tratamiento de afecciones médicas, a pesar de las tasas más altas de una (OR 1.2, IC del 95% 1.16-1.39) o enfermedades múltiples (OR 1.44, IC del 95% 1.3-1.64). [769](#)

El síndrome metabólico, en particular, es una comorbilidad altamente prevalente, presente en 20 a 65% de los pacientes con BD. [777](#) Se define como un grupo de características clínicas y bioquímicas, incluyendo adiposidad abdominal, hipertensión, alteración de la glucosa en ayunas, la diabetes mellitus, y la dislipidemia aterogénica, [778](#) síndrome metabólico no sólo aumenta considerablemente el riesgo de un individuo para la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, y la mortalidad prematura [779](#) pero También empeora los resultados clínicos bipolares. [780](#) , [781](#) El aumento del índice de masa corporal (IMC) contribuye de manera importante al síndrome metabólico, aunque la disfunción metabólica no siempre se acompaña de sobrepeso / obesidad, por lo que los pacientes con IMC normal también deben recibir un control regular (Sección 8).

Se ha planteado la hipótesis de que la BD y el síndrome metabólico comparten una serie de factores de riesgo comunes y una fisiopatología superpuesta. [782](#) , [783](#) , [784](#) Si bien los medicamentos utilizados para tratar la BD, en particular los antipsicóticos atípicos, también pueden provocar disfunción metabólica y problemas de peso (Sección 8), acceso insuficiente a atención médica primaria y preventiva, bajo nivel socioeconómico, inactividad habitual, disfunción de insulina, periférico La inflamación y la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la adversidad infantil también contribuyen de manera importante. [785](#)

Principios de la Gestión

Como se señaló anteriormente en estas pautas, los adultos mayores comúnmente tienen tres o más comorbilidades médicas que contribuyen a la esperanza de vida inferior a 10-15 años en comparación con las poblaciones no psiquiátricas. [642](#) Las comorbilidades médicas más comunes son el síndrome metabólico, la hipertensión, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la artritis y los trastornos endocrinos. [631](#) , [641](#) Esto resalta la necesidad de vigilancia cuando se trata a todos los pacientes con BD, incluidas las evaluaciones regulares de sus parámetros metabólicos.

Trabajar en colaboración con otros miembros del equipo de atención médica del paciente es un aspecto esencial de una buena atención clínica. El manejo integral de las afecciones médicas concomitantes debe incluir un enfoque multidisciplinario basado en equipos, que incluya atención primaria, médicos especialistas, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales, según corresponda, con pacientes que desempeñan un papel activo en su atención. Las estrategias de tratamiento deben centrarse tanto en los síntomas psiquiátricos como en los problemas médicos y los factores de riesgo.

Una estrategia prometedora para mejorar la atención médica de las personas con BD es a través de los "hogares de atención médica primaria basados en la atención primaria" donde las personas con una enfermedad mental grave y al menos otra enfermedad crónica reciben atención integrada. Si bien la mayoría de los estudios no separan la BD de otras enfermedades mentales importantes en los análisis, las muestras combinadas en el programa de Hogares Médicos de Carolina del Norte indican que los pacientes con BD (n = 13 406) en hogares médicos de atención primaria tenían un mayor uso de atención primaria y salud mental especializada atención en comparación con los controles emparejados de la propensión, y un menor uso de los servicios de emergencia. Sin embargo, de los tres grupos de diagnóstico estudiados (depresión, esquizofrenia y BD), el uso de servicios preventivos como la detección de lípidos y la detección del cáncer solo fue mayor en el subgrupo con depresión. [786](#) Al mismo tiempo, un estudio canadiense transversal que examinó hogares médicos centrados en el paciente en la práctica naturalista encontró que, cuando la clasificación era electiva, los individuos con BD y psicosis se excluyeron diferencialmente (riesgo relativo [RR] 0,92; IC del 95%: 0,90-0,93), [787](#) , sugiriendo que se deben hacer esfuerzos concentrados para garantizar un acceso adecuado a estos servicios.

Recomendaciones de tratamiento

Las estrategias de tratamiento dirigidas a los trastornos metabólicos deben incluir intervenciones de estilo de vida no farmacológicas. Reemplazar los medicamentos psiquiátricos de "alto riesgo metabólico" con medicamentos que tengan un perfil más favorable es altamente recomendable si la ventaja terapéutica del agente de alto riesgo sobre la alternativa es mínima y persisten los problemas metabólicos / de peso. La cirugía bariátrica debe considerarse después de intentos fallidos de las estrategias mencionadas anteriormente si el individuo tiene un IMC ≥ 27 con morbilidad relacionada con el peso o un IMC ≥ 30 sin una morbilidad metabólica significativa. Los lectores se remiten al informe [785 del](#) Grupo de Trabajo CANMAT para una discusión más detallada sobre los principios fundamentales para el manejo de las enfermedades metabólicas en pacientes con BD.

Si bien no hay evidencia específica con respecto al tratamiento de la dislipidemia comórbida o la hipertensión en la BD, cabe destacar que muchos de los medicamentos utilizados para controlar estos trastornos médicos comórbidos tienen evidencias epidemiológicas o incluso de ensayos clínicos que pueden beneficiar el estado de ánimo. Los ejemplos incluyen estatinas, aspirina y antagonistas de angiotensina. [788](#), [789](#), [790](#), [791](#), [792](#), [793](#) Las implicaciones son que los médicos deben participar activamente en el manejo de estos trastornos y deben seleccionar las terapias de aquellos agentes que pueden tener beneficios en los síntomas del estado de ánimo. De nuevo, esto concuerda con la noción de vías de riesgo compartidas para estos trastornos no transmisibles.

7.4.3. Otras afecciones médicas comórbidas.

Dos estudios de una muestra aleatoria de 1 millón de personas, tomados de una gran cohorte retrospectiva basada en la población en Taiwán, demostraron un riesgo reducido de accidente cerebrovascular y cáncer asociado con el tratamiento con litio para el BD. El grupo de litio se comparó con los controles emparejados por la propensión.

El primer estudio informó una relación de riesgo para el accidente cerebrovascular durante 11 años de 0,39 (IC del 95%: 0,22 a 0,68) para los prescritos con litio, incluso al ajustar los riesgos asociados con los antipsicóticos típicos y atípicos. La reducción del riesgo también se correlacionó con una dosis más alta, una mayor duración del tratamiento y una mayor tasa de exposición al litio. [794](#) En el segundo estudio, en una muestra de 4729 pacientes diagnosticados con BD, la exposición al litio se asoció con un riesgo reducido de cáncer, en comparación con un grupo de medicamentos anticonvulsivos recetados. (Litio con o sin anticonvulsivo HR = 0.735, IC del 95%: 0.55-0.97). El estudio también demostró una relación dosis-respuesta. [795](#) Sin embargo, en un estudio de cohorte de BD grande (n = 9651) que se centró en el cáncer genitourinario, el litio no se asoció con ningún cambio en el riesgo. [796](#)

Un reciente metaanálisis sugiere un mayor riesgo de demencia en la BD. [797](#) Existe cierta evidencia de que el litio en el agua potable reduce el riesgo de demencia en la población general [638, al](#) igual que el uso de litio en pacientes con BD. [798](#)

8. SEGURIDAD Y MONITOREO.

8.1. Evaluación médica e investigaciones de laboratorio.

Se debe realizar una historia clínica completa que incluya la evaluación del IMC y las investigaciones de laboratorio de referencia (Tabla [23](#)) antes de iniciar el tratamiento farmacológico para el BD o, en el caso de una situación clínica aguda, tan pronto como el paciente coopere. Para obtener más detalles, los lectores pueden consultar las directrices completas para el monitoreo de seguridad en BD. [652](#) En mujeres en edad fértil, se debe descartar el embarazo y se les debe aconsejar sobre la posibilidad de que la lamotrigina y la carbamazepina afecten la eficacia de los anticonceptivos orales antes de iniciar la farmacoterapia.

Tabla 23. Investigaciones basales de laboratorio en pacientes con trastorno bipolar.

CBC
Glucosa alta
Perfil lipídico en ayunas (TC, vLDL, LDL, HDL, TG)
Plaquetas
Electrolitos y calcio
Enzimas del hígado
Bilirrubina sérica
Tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina.
Análisis de orina
Toxicología de la orina para uso de sustancias.
Suero de creatinina
eGFR
Aclaramiento de creatinina 24h (si hay antecedentes de enfermedad renal).
Hormona estimulante de la tiroides
Electrocardiograma (> 40 años o si está indicado)
Prueba de embarazo (si es relevante)
Prolactina

CBC, hemograma completo; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TC, colesterol total; TG, triglicéridos; vLDL, lipoproteína de muy baja densidad (Adaptado de Yatham et al. 2006 [2](#)).

Para aquellos en terapia de mantenimiento con función de litio, tiroides y función renal, así como con calcio [799 en](#) plasma, debe evaluarse a los 6 meses y al menos una vez al año o según lo indicado clínicamente. La historia menstrual (para evaluar el síndrome de ovario poliquístico), el perfil hematológico y las pruebas de función hepática deben obtenerse a intervalos de 3-6 meses durante el primer año, y luego cada año y según esté clínicamente indicado, en pacientes en tratamiento de mantenimiento con divalproex. Los pacientes iniciados con lamotrigina o carbamazepina deben ser educados rutinariamente sobre los riesgos de erupciones en la piel y el potencial del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (RTE). Se les debe recomendar que se comuniquen con el médico tratante si observan cualquier tipo de erupciones cutáneas o úlceras de la mucosa, ya que requieren una evaluación médica urgente para determinar la naturaleza de las erupciones / úlceras y la implementación de las opciones de tratamiento más adecuadas, que pueden incluir la interrupción de estos medicamentos e instituir Otras estrategias terapéuticas para tratar erupciones graves y prevenir la desestabilización de la BD. Además, antes de comenzar con la carbamazepina, a los pacientes con ancestros en poblaciones genéticamente en riesgo, como los chinos Han y otros pacientes asiáticos, se les debe realizar un genotipado para asegurar que no tengan el alelo del antígeno leucocitario humano (HLA) -B * 1502, que confiere un alto riesgo de SJS / TEN con carbamazepine.[800](#) Además, las personas que reciben tratamiento con carbamazepina deben tener niveles séricos de sodio medidos al menos una vez al año y según lo indicado clínicamente dado el riesgo de hiponatremia con este compuesto. Los pacientes con antipsicóticos atípicos deben controlar su peso mensualmente en los primeros 3 meses y cada 3 meses a partir de entonces. La presión arterial, la glucosa en ayunas y el perfil de lípidos deben evaluarse a los 3 y 6 meses, y luego cada año. Los niños menores de 10 años, adultos mayores, pacientes con enfermedades médicas y pacientes en tratamientos combinados deben recibir un monitoreo más frecuente. La reaparición de síntomas clínicos, así como signos de disfunción hematológica, hepática, cardiovascular y neurológica, también debe indicar la necesidad de investigaciones adicionales.

Los pacientes que reciben tratamiento deben ser monitoreados regularmente para detectar efectos secundarios, incluidos cambios de peso y otros eventos adversos, como síntomas extrapiramidales (EPS).

8.2. Control de los niveles séricos de medicamentos.

Los pacientes que toman litio, divalproex o carbamazepina deben someterse a un control periódico de sus niveles de medicación sérica. Esto es particularmente importante para aquellos que pueden no estar adheridos al tratamiento. La medición de los niveles séricos debe repetirse en el punto mínimo, aproximadamente 12 h después de la última dosis. Se recomienda que se establezcan dos niveles séricos consecutivos en el rango terapéutico durante la fase aguda para el litio y el divalproex, y luego se repita la medición cada 3-6 meses o más frecuentemente si está clínicamente indicado. Para la carbamazepina, el monitoreo del nivel sérico se realiza principalmente para garantizar que los niveles no se encuentren

en el rango tóxico y para verificar la adherencia al tratamiento ya que no existe una relación establecida entre la eficacia y el nivel sérico; así,

El nivel sérico objetivo para el litio en el tratamiento agudo es de 0,8-1,2 mEq / L (0,4-0,8 mEq / L en adultos mayores), mientras que en el tratamiento de mantenimiento, los niveles séricos de 0,6-1 mEq / L pueden ser suficientes [801](#) , [802](#) ; Los niveles séricos deben obtenerse aproximadamente 5 días después de la titulación de la dosis más reciente. Es posible que los médicos deseen consultar el esquema del "litiómetro" para obtener más información. [803](#) Es importante evitar los niveles tóxicos, ya que estos se asocian con un mayor riesgo de daño renal a largo plazo. [804](#) El nivel sérico objetivo para divalproex es de 350 a 700 mM / L (50 a 100 ug / ml) en la fase aguda y debe obtenerse de 3 a 5 días después de la última dosis de titulación. Existe cierta evidencia de una relación lineal entre el nivel de divalproex sérico y la eficacia terapéutica en la manía aguda, con niveles más altos asociados con una mayor eficacia. [805](#) Actualmente se desconoce qué niveles de divalproex ofrecen una eficacia óptima en el tratamiento de mantenimiento, ya que ningún estudio hasta la fecha ha evaluado sistemáticamente la relación entre el nivel de divalproex sérico y la eficacia de mantenimiento. Por lo tanto, se aconseja al médico que mantenga los niveles séricos de divalproex dentro de los valores de rango de laboratorio aceptados durante el tratamiento de mantenimiento y que vigile atentamente a los pacientes para detectar síntomas de humor y tolerabilidad emergentes, y que ajuste la dosis de divalproex según sea necesario para lograr una eficacia y tolerabilidad óptimas.

Los pacientes tratados con carbamazepina concurrente u otros agentes que inducen enzimas hepáticas deben someterse a un seguimiento de los niveles séricos de todos los medicamentos psicotrópicos, especialmente en casos de respuesta inadecuada o no, para determinar si la eficacia se ha comprometido debido a la reducción de los niveles séricos.

8.3. Seguridad y tolerabilidad de la farmacoterapia.

Los problemas de seguridad y tolerabilidad, además de los datos de eficacia, se han considerado al determinar las recomendaciones para cada fase de la enfermedad. Las preocupaciones más notables se describen a continuación y se incluye un resumen de su impacto potencial en la selección del tratamiento en la Tabla [24](#) , así como en las tablas de jerarquía de tratamiento en las Secciones 2-4. Como los efectos secundarios de los medicamentos son un factor importante que contribuye a la falta de adherencia a los medicamentos, estas posibles inquietudes deben discutirse con los pacientes que reciben o consideran el tratamiento con diversos agentes para ayudar a tomar decisiones.

Tabla 24. Preocupaciones de seguridad / tolerabilidad y riesgos de un cambio emergente de tratamiento con agentes farmacológicos indicados para su uso en el trastorno bipolar

	Preocupaciones de seguridad		Preocupaciones de tolerabilidad		Riesgo de tratamiento con interruptor de emergencia.	
	Agudo	Mantenimiento	Agudo	Mantenimiento	Manía / hipomanía	Depresión
Litio	+	++	+	++	-	-
Anticonvulsivos						
Carbamazepina	++	++ ^a	+	++	-	-
Divalproex	-	++ ^a	+	+	-	-
Gabapentina	-	-	+	+	-	-
Oxcarbazepina	+	+	+	+	-	-
Lamotrigina	++	-	-	-	-	-
Antipsicóticos atípicos						
Aripiprazol	-	-	+	+	-	-
Asenapina	-	-	+	+	-	-
Cariprazina	-	-	+	-	-	-
Clozapina	++	+++	++	+++	-	-
Lurasidona	-	-	+	+	-	-
Olanzapina	+	+++	++	++	-	-
Paliperidona	-	+	+	++	-	-
Quetiapina	+	++	++	++	-	-
Risperidona	-	+	+	++	-	-
Ziprasidona	++	++	++	+	-	-

	Preocupaciones de seguridad		Preocupaciones de tolerabilidad		Riesgo de tratamiento con interruptor de emergencia.	
	Agudo	Mantenimiento	Agudo	Mantenimiento	Manía / hipomanía	Depresión
Antipsicóticos convencionales						
Haloperidol	+	+++	++	++	-	++
Loxapina	+	+	+	+	-	nk
Antidepresivos (adyuvante ^b)						
Agomelatina	+	-	-	-	+	-
Bupropion	+	-	+	-	+	-
Ketamina IV	++	nk	++	nk	nk	nk
MAOIs	++	++	+	++	++	-
SNRIs	-	+	+	-	++	-
ISRS	-	-	+	+	+	-
ATC	++	++	++	++	+++	-
Estimulantes						
Anfetaminas	-	++	+	-	+++	-
Modafinilo	-	-	-	-	++	nk
Agonistas de la dopamina						
Pramipexol	-	+	-	-	++	nk

[Abrir en una ventana separada](#)

IMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa; IRSN, inhibidores de la recaptación de norepinefrina serotonina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ATC, antidepresivos tricíclicos.

-, impacto limitado en la selección del tratamiento; +, menor impacto en la selección del tratamiento; ++, impacto moderado en la selección del tratamiento; +++, impacto significativo en la selección del tratamiento; nk, no se conoce.

^{Un} divalproex y una carbamazepina deben usarse con precaución en mujeres en edad fértil (Sección 7).

^{bLa} monoterapia con antidepresivos no se recomienda en el trastorno bipolar I; Para obtener más información sobre el trastorno bipolar II, consulte la Sección 6.

8.3.1. Aumento de peso

Como se describe en la Sección 6, a pesar del peso normal al inicio de la enfermedad, [806](#) es común que los pacientes con BD tengan sobrepeso u obesidad, y varios medicamentos utilizados para tratar la enfermedad también pueden exacerbar este efecto. La probabilidad de que los medicamentos causen aumento de peso se debe considerar cuidadosamente, ya que este es uno de los factores más frecuentes relacionados con el tratamiento de la falta de adherencia; Contribuyendo a más del 60% de los casos. [807](#) Los medicamentos más comúnmente asociados con el aumento de peso son olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina, gabapentina, divalproex y litio; siendo la carbamazepina, lamotrigina y ziprasidona las opciones más seguras o asociadas con un menor aumento de peso. [808](#) Recientes revisiones sugieren que la asenapina y el aripiprazol (uso a largo plazo)[809](#) también puede llevar a un aumento de peso, pero el impacto de la lurasidona en el peso es mínimo. [810](#) Todos los pacientes deben ser monitoreados regularmente para detectar cambios de peso.

8.3.2. Síntomas gastrointestinales

Tanto el litio como el divalproex se asocian comúnmente con náuseas, vómitos y diarrea, con un 35% a un 45% de los pacientes que experimentan estos efectos secundarios. [372](#) , [811](#) Para el litio, esto es particularmente pronunciado durante el inicio del tratamiento, o aumentos rápidos de la dosis. [812](#) La [graduación](#) gradual de la dosis, tomar el medicamento a la hora de acostarse, tomar medicamentos con alimentos y preparaciones de liberación lenta pueden reducir las náuseas y otros efectos secundarios. [813](#)

8.3.3. Toxicidad renal

El litio tiene un potencial reconocido de toxicidad renal, incluida la diabetes insípida nefrogénica (NDI), la nefropatía tubulointersticial crónica y la necrosis tubular aguda, con NDI reportado en el 20% al 40% de los pacientes. [814](#) , [815](#), [816](#) Más del 70% de los pacientes en tratamiento crónico con litio experimentarán poliuria, lo que puede causar problemas en el trabajo y en el funcionamiento diario. Este efecto secundario generalmente no se reporta,

a menos que se consulte directamente. [817](#) La administración a largo plazo (es decir, 10-20 años) se asocia además con una disminución de la tasa de filtración glomerular y la enfermedad renal crónica. [818](#) Si bien la administración a largo plazo de litio es probablemente un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad renal crónica, los factores que pueden aumentar la susceptibilidad incluyen niveles más altos de litio en plasma, dosis múltiples diarias de litio (versus una vez al día), medicamentos concurrentes (por ejemplo, AINE, BRA, IECA y diuréticos).), enfermedades somáticas (p. ej., hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria) y edad avanzada. [819](#), [820](#) Los casos de toxicidad por litio también aumentarán considerablemente el riesgo de disfunción renal. [821](#) El uso de litio se asocia con un riesgo dos veces mayor de enfermedad renal crónica en adultos mayores (> 66 años). [822](#) Si bien el riesgo general de insuficiencia renal progresiva es bajo, las concentraciones de creatinina en plasma y la tasa de filtración glomerular (eGFR) idealmente estimada para estos pacientes se deben medir al menos cada 3-6 meses. [652](#) Dado que el 37% de los pacientes mayores de 70 años tienen una eGFR <60 ml / min por 1,73 m², [823](#) es difícil un límite estricto de eGFR para la suspensión de litio. Las guías del Instituto Nacional del Reino Unido para la Atención Médica y la Excelencia (NICE) para la enfermedad renal crónica (ERC) recomiendan la consulta con nefrólogos si el eGFR disminuye rápidamente (> 5 ml / min por 1,73 m² en 1 año, o > 10 ml / min por 1,73 m² dentro de 5 años), si la eGFR cae por debajo de 45 en dos lecturas consecutivas, o si el médico está preocupado. [646](#), [824](#)

Debido a su estrecha ventana terapéutica, la intoxicación aguda por litio también es una complicación que, aunque reversible, puede conducir a reducciones en la tasa de filtración glomerular. [825](#), [826](#) Los medicamentos que alteran la función renal y las afecciones médicas generales caracterizadas por una disminución del volumen circulante contribuyen a aumentar el riesgo. [827](#)

8.3.4. Efectos hematológicos

La carbamazepina puede ser un factor de riesgo para la leucopenia, [828](#), [829](#), [830](#), aunque este hallazgo no es robusto. [831](#) Este efecto secundario es generalmente reversible con la reducción de la dosis o la interrupción. También existe cierta preocupación acerca del rápido desarrollo de la supresión de la médula ósea como resultado de la hipersensibilidad, particularmente en pacientes de edad avanzada. [831](#), [832](#)

La clozapina conlleva el mayor riesgo de cambios inducidos por medicamentos en el recuento de glóbulos blancos, con aproximadamente el 0.18% de los pacientes que experimentan cambios calificados como probablemente o definitivamente inducidos por medicamentos. [828](#) Todos los pacientes que comenzaron con clozapina deben tener establecido un perfil hematológico de referencia e inscribirse en el programa de monitoreo de clozapina que requiere un monitoreo regular de los parámetros hematológicos: semanalmente al principio y luego cada 2-4 semanas más tarde en el curso del tratamiento. [833](#)

8.3.5. Efectos cardiovasculares

El litio puede aumentar el riesgo de prolongación QT anormal o anomalías de la onda T, [834](#) un impacto más pronunciado con la edad, ya que casi el 60% de los pacientes mayores que reciben terapia de mantenimiento con litio tienen anomalías en el ECG. [835](#) Varios antipsicóticos, como risperidona, olanzapina, ziprasidona y asenapina, también se asocian con arritmias, prolongación del QTc y otros eventos adversos cardiovasculares. La clozapina puede aumentar el riesgo de varios eventos poco frecuentes pero graves, como cardiomiopatía dilatada, miocarditis y pericarditis. Desde los antipsicóticos, la lurasidona y el aripiprazol se consideran seguros desde una perspectiva cardíaca, aunque el aripiprazol puede aumentar el riesgo de hipotensión. [810](#)

8.3.6. Efectos endocrinos

También existe una fuerte relación entre el tratamiento de mantenimiento con litio y el hipotiroidismo, que también se asocia con un mayor riesgo de episodios afectivos, ciclos rápidos y depresión más grave. [836](#), [837](#) Por lo tanto, se recomienda el examen de rutina de la función tiroidea para todos los pacientes en tratamiento con litio. Dado que el litio también puede causar hiperparatiroidismo, se recomienda el monitoreo de rutina del calcio sérico y, si está elevado, se deben realizar más investigaciones para evaluar el hiperparatiroidismo. [838](#) Por lo general, el hipotiroidismo no es una indicación de cese del litio en un paciente con una buena respuesta; más bien, se recomienda la suplementación de tiroides.

La oligomenorrea o hiperandronismo de nueva aparición es más común en usuarios de divalproex. [839](#) Si bien hay informes de un aumento en la incidencia del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en el tratamiento con divalproex, un reciente metaanálisis no apoyó esto. [840](#) En aquellos que desarrollan PCOS en divalproex, hay evidencia de una muestra pequeña que al discontinuar el divalproex resulta en la remisión de algunos de los aspectos del PCOS. [841](#)

La hiperprolactinemia es común con algunos antipsicóticos y puede tener efectos adversos a corto y largo plazo. La risperidona, la amisulprida y la paliperidona son más propensas que otros compuestos a causarla. [842](#) La hiperprolactinemia puede inducir amenorrea, disfunción sexual y galactorrea, entre otros efectos. A largo plazo, puede causar ginecomastia y osteoporosis. [843](#) Cuando se observan tales efectos, puede ser recomendable reducir la dosis o cambiar a un medicamento diferente. [844](#)

8.3.7. Cognición

Si bien muchos pacientes experimentan deterioro cognitivo, estos déficits pueden atribuirse a la enfermedad en sí misma, con efectos más pronunciados en aquellos con enfermedades más graves o crónicas. [845](#) Si bien un pequeño estudio ha llevado a sugerir que los pacientes medicados que son eutímicos se comportan de manera similar a los que no reciben tratamiento, otros [846](#) ensayos naturalistas apuntan hacia el posible impacto negativo de varios medicamentos, siendo los efectos antipsicóticos los más significativos. [845](#) El litio también puede causar un deterioro en la velocidad de procesamiento y la memoria, lo que los pacientes pueden encontrar angustiosos, [847](#), aunque los datos controlados aleatorios recientes sugieren que el litio es superior a la quetiapina en este sentido. [329](#) De hecho, los efectos del litio en la neurocognición son complejos y se necesitan más investigaciones para dilucidar por completo su impacto neurocognitivo. [848](#) Los anticonvulsivos, a excepción de la lamotrigina, también están relacionados con el deterioro cognitivo subjetivo. [847](#) Dada la importancia de la cognición en la función y la calidad de vida de un paciente, se necesitan más estudios en esta área.

8.3.8. Sedación

La sedación es una preocupación para muchos y es reportada por más de la mitad de los pacientes como una razón para el incumplimiento del tratamiento. [807](#) Divalproex y los antipsicóticos atípicos son los más propensos a producir estos efectos, ya que entre el 30% y el 50% de los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos experimentan sedación, en comparación con el 8% y el 13% con placebo [164](#), [214](#), [849](#), [850](#), [851](#) y 21%. 29% de los pacientes en divalproex. [852](#), [853](#) Sin embargo, esto no es una preocupación para todos los antipsicóticos; La quetiapina, la clozapina y la olanzapina generalmente tendrán mayores tasas de sedación en comparación con la ziprasidona, la risperidona y el aripiprazol. [810](#) Se ha encontrado que tanto la lamotrigina como el litio son menos propensos a causar sedación que el divalproex. [854](#), [855](#)

8.3.9. Efectos neurológicos, incluyendo EPS.

El temblor puede ser una causa importante de frustración para muchos pacientes, y es experimentado por hasta el 10% de los pacientes tratados con litio o divalproex. [668](#), [856](#), [857](#) nuevos síntomas neurológicos de aparición en los pacientes tratados con divalproex deben plantear la sospecha de encefalopatía hiperamoniémica, que, aunque es raro, puede ser potencialmente mortal, y la detección de ahí temprano y la suspensión de divalproex es fundamental para prevenir la morbilidad y mortalidad [858](#) formulaciones de liberación sostenida y Las reducciones de dosis pueden limitar los síntomas. [802](#), [859](#), [860](#) Aunque los antipsicóticos convencionales, tales como haloperidol se asocian a menudo con EPS (incluyendo pseudoparkinsonismo, acatisia, distonía aguda, y discinesia tardía), [861](#) este riesgo está ausente o baja con los agentes antipsicóticos atípicos. [862](#), [863](#) Entre los agentes atípicos, la risperidona, aripiprazol, cariprazina, ziprasidona y lurasidona son más propensas a causar EPS, particularmente en dosis más altas. [810](#) En pacientes mayores, la disfunción de deglución y la disfagia también se han relacionado con agentes atípicos, particularmente en dosis más altas. [864](#), [865](#)

Aunque es raro, el síndrome neuroléptico maligno (SMN) es un evento adverso potencialmente mortal asociado con agentes antipsicóticos. El riesgo con agentes atípicos fue inicialmente considerado insignificante; sin embargo, aunque el riesgo es muy bajo, varios agentes atípicos se han asociado con el NMS. [866](#) Aunque generalmente es impredecible, el riesgo es mayor durante la fase inicial del tratamiento o el cambio de dosis, con administración intravenosa o intramuscular, con dosis altas o polifarmacia, cuando el paciente está físicamente restringido o deshidratado, a altas temperaturas ambientales, en pacientes mayores y En pacientes con comorbilidades médicas o psiquiátricas. Los pacientes con un historial previo de SMN y / o un historial personal o familiar de catatonía también tienen un mayor riesgo. [867](#) Los antipsicóticos también pueden afectar la termorregulación, con estudios de caso que indican el potencial de enfermedades relacionadas con el calor [868](#) e hipotermia [869](#); por lo tanto, los pacientes deben ser informados y monitoreados para estos riesgos durante períodos de temperaturas extremas.

8.3.10. Reacciones dermatológicas

Aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con lamotrigina experimentará una erupción no grave, con un 0,3% a 1% que desarrolla una erupción grave, como necrólisis epidérmica tóxica y SSJ, [870](#), aunque para los que se iniciaron con una dosis de 25 mg con una titulación gradual aumentando la dosis en 25 mg cada dos semanas, el riesgo de desarrollar una erupción grave puede ser tan bajo como 0.02% o 1 en 5000. [871](#) En algunos casos, se puede usar una tasa de titulación aún más baja (es decir, 12.5 mg / día y luego aumentar gradualmente Según las instrucciones. La carbamazepina también se asocia con un mayor riesgo de erupción y SJS, especialmente en las primeras 8 semanas de tratamiento, [872](#) aunque el riesgo de base es extremadamente bajo. Del mismo modo, si bien esto también puede ocurrir con divalproex, el riesgo es extremadamente bajo. Sin embargo, es importante que los pacientes estén informados de estos riesgos y que se les informe de cualquier erupción de inmediato, y estos tratamientos deben suspenderse si se sospecha una erupción grave.

El litio también está relacionado con una variedad de afecciones de la piel potencialmente angustiantes, como el acné, la psoriasis, el eccema, la pérdida de cabello, la hidradenitis supurativa, la distrofia ungueal y las lesiones de la mucosa, con estimaciones generales que van del 3% al 45% según los criterios aplicados. La mayoría de los casos se pueden manejar sin interrupción del tratamiento. [873](#)

8.3.11. Síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes tipo 2 y dislipidemia

Como se describe en la Sección 6, los pacientes con BD ya tienen un riesgo elevado de estas enfermedades físicas y este riesgo se ve exacerbado por algunos agentes antipsicóticos atípicos y estabilizadores del estado de ánimo. La clozapina y la olanzapina se asocian con el mayor nivel de riesgo, seguida de la quetiapina (particularmente en dosis más altas) y la risperidona, con un impacto más mínimo de aripiprazol, ziprasidona, asenapina y lurasidona. [810](#) El litio y el divalproex también están asociados con el aumento de peso. [791](#) Todos los pacientes con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados para detectar cambios en la glucosa en sangre y los perfiles de lípidos como se indicó anteriormente en esta sección, y si se detectan trastornos, el antipsicótico atípico se debe suspender si es posible y se debe iniciar un tratamiento apropiado si es necesario.

8.3.12. Riesgo de fractura y osteoporosis.

Algunos anticonvulsivos, antidepresivos y antipsicóticos pueden disminuir la densidad mineral ósea y aumentar el riesgo de fractura en pacientes de alto riesgo. [874](#), [875](#) Este riesgo aumenta por la presencia de trastornos del estado de ánimo, así como por los riesgos conocidos de los trastornos del estado de ánimo, como la inactividad física, el tabaquismo y la mala calidad de la dieta. [876](#) Por lo tanto, la detección para esta población puede estar indicada. [877](#)

9. OBSERVACIONES FINALES

El diagnóstico y el manejo de la BD son complejos y efectivos; la atención basada en la evidencia requiere conocimiento de la investigación actual, así como lecciones aprendidas de años de experiencia clínica. Los miembros del comité de lineamientos de CANMAT esperan que este documento haga un trabajo eficaz al proporcionar una descripción fácil de ambos, ayudando así a los especialistas y proveedores de atención primaria a brindar atención basada en evidencia a sus pacientes. Al igual que con las ediciones anteriores de estas pautas, CANMAT se esforzará por proporcionar actualizaciones periódicas que capturen las tendencias emergentes y evalúen nuevas pruebas; y se alienta a los lectores a consultar aquellos a medida que estén disponibles para mantenerse actualizados en el campo.

Referencias Ver en sitio