

TRASTORNOS BIPOLARES

Guías de 2018 de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) para el manejo de pacientes con trastorno bipolar

[Lakshmi N Yatham](#) , ¹ [Sidney H Kennedy](#) , ² [Sagar V Parikh](#) , ³ [Ayal Schaffer](#) , ² [David J Bond](#) , ⁴ [Benicio N Frey](#) , ⁵ [Verinder Sharma](#) , ⁶ [Benjamin I Goldstein](#) , ² [Soham Rej](#) , ⁷ [Serge Beaulieu](#) , ⁷ [Martin Alda](#) , ⁸ [Glenda MacQueen](#) , ⁹ [Roumen V Milev](#) , ¹⁰ [Arun Ravindran](#) , ² [Claire O'Donovan](#) , ⁸ [Diane McIntosh](#) , ¹ [Raymond W Lam](#) , ¹ [Gustavo Vazquez](#) , ¹⁰ [Flavio Kapczinski](#) , ⁵ [Roger S McIntyre](#) , ² [Jan Kozicky](#) , ¹¹ [Shigenobu Kanba](#) , ¹² [Beny Lafer](#) , ¹³ [Trisha Suppes](#) , ¹⁴ [Joseph R Calabrese](#) , ¹⁵ [Eduard Vieta](#) , ¹⁶ [Gin Malhi](#) , ¹⁷ [Robert M Post](#) , ¹⁸ and [Michael Berk](#) ¹⁹

[Trastorno Bipolar](#). 2018 marzo; 20(2): 97–170.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947163/>

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Resumen

La Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) publicó previamente pautas de tratamiento para el trastorno bipolar en 2005, junto con comentarios internacionales y actualizaciones posteriores en 2007, 2009 y 2013. Las dos últimas actualizaciones se publicaron en colaboración con la Sociedad Internacional para el Trastorno Bipolar. Trastornos (ISBD). Estos 2018 CANMAT e ISBD Las Pautas de tratamiento bipolar representan los avances significativos en el campo desde que se publicó la última edición completa en 2005, incluidas las actualizaciones de diagnóstico y manejo, así como nuevas investigaciones sobre tratamientos farmacológicos y psicológicos. Estos avances se han traducido en recomendaciones claras y fáciles de usar para los tratamientos de primera, segunda y tercera línea, teniendo en cuenta los niveles de evidencia de eficacia, el apoyo clínico basado en la experiencia y las calificaciones de consenso de seguridad, tolerabilidad y tratamiento. riesgo de cambio emergente. Como novedad en estas guías, se crearon clasificaciones jerárquicas para los tratamientos de primera y segunda línea recomendados para la manía aguda, la depresión aguda y el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar I. Creado al considerar el impacto de cada tratamiento en todas las fases de la enfermedad, esta jerarquía ayudará aún más a los médicos a tomar decisiones de tratamiento basadas en la evidencia. Se recomiendan litio, quetiapina, divalproato, asenapina, aripiprazol, paliperidona, risperidona y cariprazina solos o en combinación como tratamientos de primera línea para la manía aguda. Las opciones de primera línea para la depresión bipolar I incluyen quetiapina, lurasidona más litio o divalproato, litio, lamotrigina, lurasidona o lamotrigina adyuvante. Si bien los medicamentos que han demostrado ser efectivos para la fase aguda generalmente deben continuarse durante la fase de mantenimiento en el trastorno bipolar I, existen algunas excepciones (como con los antidepresivos); y los datos disponibles sugieren que el litio, la quetiapina, el divalproato, la lamotrigina, la asenapina, y la monoterapia con aripiprazol o los tratamientos combinados se deben considerar de primera línea para aquellos que inician o cambian el tratamiento durante la fase de mantenimiento. Además de abordar los problemas del trastorno bipolar I, estas pautas también brindan una descripción general y recomendaciones para el manejo clínico del trastorno bipolar II, así como consejos para poblaciones específicas, como mujeres en diversas etapas del ciclo reproductivo, niños y adolescentes y adultos mayores. También hay discusiones sobre el impacto de comorbilidades psiquiátricas y médicas específicas, como el uso de sustancias, la ansiedad y los trastornos metabólicos. Finalmente, se proporciona una descripción general de los problemas relacionados con la seguridad y el monitoreo. Los grupos CANMAT e ISBD esperan que estas pautas se conviertan en una herramienta valiosa para los profesionales de todo el mundo.

1. INTRODUCCIÓN

En los 20 años transcurridos desde que la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) publicó por primera vez las directrices sobre el manejo del TB (BD), [1](#) ha habido una explosión de investigación sobre el tratamiento de esta enfermedad. Durante este período, CANMAT se ha esforzado por traducir los avances en la investigación en un consenso internacional sobre el manejo clínico basado en la evidencia; primero publicando las pautas de 2005 acompañadas de comentarios de expertos, luego brindando actualizaciones en 2007, [2](#) [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 de la gama de intervenciones disponibles para esta enfermedad compleja y variada, con el objetivo de proporcionar recomendaciones claras y fáciles de usar para que los médicos mejoren los resultados en sus pacientes.

Dado que han transcurrido 13 años desde la publicación de la última edición completa en 2005, el objetivo de estas Pautas de manejo del trastorno bipolar CANMAT e ISBD 2018 es proporcionar una revisión integral y actualizada de la evidencia de investigación sobre el tratamiento de varias fases de BD, traducido en recomendaciones clínicas para el manejo

basado en la evidencia. También se incluyen principios actualizados relacionados con el diagnóstico y el tratamiento, en respuesta a los cambios significativos realizados en la 5ª edición del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (DSM-5). [5](#) Con una mayor investigación sobre varios tratamientos para BD, las calificaciones de evidencia también se han modificado para aumentar el rigor; por ejemplo, ahora se especifican tamaños de muestra mínimos para ensayos controlados aleatorios (ECA) en cada nivel de evidencia (Tabla [1](#)).

tabla 1

Definiciones para las calificaciones del nivel de evidencia

Nivel	Evidencia
1	Metanálisis con intervalo de confianza estrecho o ensayo controlado aleatorizado (ECA) duplicado doble ciego (DB) que incluye una comparación de placebo o control activo (n ≥ 30 en cada brazo de tratamiento activo)
2	Metanálisis con intervalo de confianza amplio o un ECA DB 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 opinión de expertos

Al igual que con las ediciones anteriores de las guías 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 abordan en cuadros de texto azules (cifras) para aclarar la justificación para llegar a un nivel específico de evidencia de eficacia.

Tabla 2

Definiciones para las calificaciones de la línea de tratamiento

Línea	Nivel de evidencia
Primero	Evidencia de nivel 1 o nivel 2 para la eficacia más apoyo clínico para la seguridad/tolerabilidad y sin riesgo de cambio emergente del tratamiento ^a
Segundo	Evidencia de nivel 3 o superior para la eficacia más apoyo clínico para la seguridad/tolerabilidad y bajo riesgo de cambio emergente del tratamiento ^a
Tercera	Evidencia de nivel 4 o superior para eficacia más respaldo 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 señalará específicamente cuándo la falta de respaldo clínico para la seguridad/tolerabilidad o el riesgo de cambio emergente del tratamiento ha afectado las recomendaciones.

En la edición actual, se hace una distinción adicional entre seguridad y tolerabilidad, y se asigna una calificación de consenso a cada medicamento en estas dos medidas cuando se usa tanto en la fase aguda como 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 del tratamiento). Se puede encontrar más información sobre estas calificaciones 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 del tratamiento. Además, se crearon clasificaciones jerárquicas y se enumeran en las tablas de 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](#)). La justificación del enfoque jerárquico es que el TB es una afección crónica de por vida con episodios de estado de ánimo recurrentes y síntomas de estado de ánimo subsindrómicos, y la mayoría, si no todos, los pacientes requerirán tratamiento de mantenimiento. Debido a que los tratamientos que se prescriben para un episodio

agudo del estado de ánimo por lo general continúan en el tratamiento de mantenimiento, se debe considerar la eficacia de mantenimiento al elegir los 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 fases selectivas del trastorno. Por 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? [La figura en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

Cabe señalar que cuando un tratamiento se incluye como monoterapia, eso implica que puede usarse 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, se supone que el tratamiento anterior en curso fue parcialmente eficaz y que la adición del nuevo agente proporcionará beneficios de forma aditiva o sinérgica. Por el contrario, los agentes enumerados específicamente como terapia adyuvante pueden no tener evidencia de eficacia como monoterapia y/o pueden tener problemas de seguridad si se prescriben como monoterapia (p. ej., antidepresivos), y solo se recomiendan para su uso en combinación con otros agentes basados en evidencia.

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

Como en ediciones anteriores, estas guías están organizadas en ocho secciones (Tabla 3), incluida la Introducción. Fundamentos del manejo (Sección 2) analiza la epidemiología del TB, las consideraciones de detección y diagnóstico, la importancia de monitorear el 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 el 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 las características clínicas que pueden ayudar a orientar las opciones de tratamiento. La importancia del tratamiento de mantenimiento a largo plazo y la promoción del cumplimiento del tratamiento para la estabilidad del estado de ánimo, así como las clasificaciones jerárquicas de las opciones de tratamiento, se analizan en la Sección 5.

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 monitoreo

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

Tabla 4

Aclarar la terminología superpuesta

Término	Usar
Estabilizador del estado de ánimo	El uso en la literatura es inconsistente, por lo que este término no se utilizará en estas directrices.
divalproex	Abarca valproato, valpromida, ácido valproico y divalproex sódico
Antipsicóticos convencionales	Incluir antipsicóticos de primera generación con alta afinidad por los receptores de dopamina D2. Tenga en cuenta que estos se denominan antagonistas de los receptores de dopamina (D2) en la nueva nomenclatura basada en la neurociencia
Antipsicóticos atípicos	Comprenden los antipsicóticos de segunda generación con afinidad por los receptores de dopamina D2 y serotonina 5-HT2, 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-HT2A), agonistas parciales de dopamina 2 y antagonistas de los receptores de serotonina, y agonistas parciales de dopamina 2/3 en la nueva nomenclatura basada en la neurociencia.
Reaparición	Episodio(s) reemergente(s) de manía o depresión ya sea dentro del episodio anterior o en 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 "recurrencia" para referirnos a ambos.
Mantenimiento	Terapia profiláctica después de la estabilización de episodios maníacos o depresivos agudos

Estas pautas están destinadas a los psiquiatras y proveedores de atención primaria que atienden a pacientes con TB a lo largo de la vida, apoyándolos para proporcionar una evaluación basada en evidencia, tratamiento de síntomas agudos, prevención de recurrencia de episodios y manejo de comorbilidades. Estas pautas no pretenden reemplazar el juicio clínico ni definir los estándares de atención. Si bien se diseñó pensando en los médicos canadienses, los aportes de los expertos de la ISBD hacen que estas pautas sean aplicables a los médicos de todo el mundo. Al igual que con publicaciones anteriores, CANMAT se esforzará por publicar actualizaciones periódicas de estas pautas, incorporando nuevos conocimientos útiles para los médicos en ejercicio.

Dado que 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 una morbilidad y mortalidad significativas. Las estimaciones de prevalencia de BD varían. La Iniciativa de la Encuesta Mundial de Salud Mental informó estimaciones de prevalencia total de por vida (y de 12 meses) del 2,4 % (1,5 %) en los subtipos BDI, BDII y BD subumbral. Si bien las tasas de prevalencia para cada subtipo variaron entre los nueve países estudiados, el BD subumbral fue el más común con 1,4 %

(0,8 %), seguido del 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 Comunitaria Canadiense-Salud Mental, que encontró que la prevalencia de por vida de BDI fue del 0,87 % y la de BDII fue del 0,67 %. [7](#)

2.1.2. Edad de inicio

El trastorno bipolar se manifiesta con frecuencia en la adolescencia tardía y en la adultez temprana, con una edad promedio general de inicio de 25 años. Los modelos estadísticos sugieren la presencia de tres subgrupos de edad de inicio dentro de BDI y estos pueden clasificarse en un gran grupo de inicio temprano (media $\pm$ desviación estándar (DE) $17,24 \pm 3,20$ años) y un grupo más pequeño 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 pertenecientes a cada categoría del 41,7 %, 24,7 % y 33,6 % de la muestra total, respectivamente. [8](#) Sin embargo, las edades de inicio tienden a diferir un poco dependiendo del origen 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 los grupos de inicio temprano, medio y tardío, respectivamente; mientras que una muestra europea mostró una edad media de inicio más tardía de 29 años y un inicio más tardío 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](#) Aquellos con una edad de inicio más temprana tienden a tener un mayor retraso en el tratamiento, mayor gravedad de los síntomas depresivos y niveles más altos de ansiedad comórbida y uso de sustancias. [10](#) Si bien los episodios maníacos pueden ocurrir por primera vez después de los 50 años como parte de BDI, la posibilidad de manía orgánica debe considerarse e investigarse en estos casos. [11](#)

2.1.3. carga de enfermedad

Las personas que viven con BD experimentan un deterioro sustancial, siendo sintomáticos con síntomas sindrómicos o subsindrómicos, particularmente los de depresión, durante aproximadamente la mitad de sus vidas. [12](#), [13](#) Los pacientes son incapaces de mantener una función laboral adecuada aproximadamente el 30 % o más del tiempo. [14](#) La calidad de vida se reduce tanto en pacientes sintomáticos como no sintomáticos en comparación con controles sanos, [15](#), [16](#), [17](#) y los pacientes han identificado varios dominios de funcionamiento como de particular importancia, incluidos el físico, el sueño, el estado de ánimo, la cognición, la ocio, social, espiritualidad, finanzas, hogar, autoestima, independencia, identidad, trabajo y educación. [18](#) Tanto en el funcionamiento psicosocial como en la calidad de vida, las alteraciones 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](#)

De acuerdo con estas observaciones, el Estudio de carga global de enfermedad atribuyó 9,9 millones de años perdidos por discapacidad (YLD) a BD, lo que la convierte en la decimosexta causa principal de ^{YLD} en todo el mundo. [24](#) El impacto que el TB tiene en los jóvenes es aún mayor, siendo la sexta causa principal de años de vida ajustados por discapacidad entre las personas de 10 a 24 años en todo el mundo. [25](#) La carga de esta enfermedad se enfatizó aún más en una revisión sistemática que abordó los estudios de costos de la enfermedad, con hallazgos que demostraron que los costos anuales mundiales por persona con BD oscilan entre US \$ 1904 y \$ 33 090; Costos por persona más altos asociados con BDI, diagnóstico tardío o erróneo, intervenciones psiquiátricas frecuentes, uso de antipsicóticos atípicos, incumplimiento del tratamiento, pronóstico precario, recaída y comorbilidad. [26](#)

2.2. Evaluación diagnóstica

2.2.1. Criterios diagnósticos del DSM-5

El trastorno bipolar abarca un espectro de subgrupos de diagnóstico divididos principalmente según 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 umbrales en los que las características incluyen autoestima inflada, disminución de la necesidad de dormir, discurso presionado, pensamientos acelerados, distracción, agitación psicomotora y conducta de riesgo que conduce a trastornos significativos. deterioro funcional, y puede incluir rasgos psicóticos y/o necesitar hospitalización. En el otro extremo del espectro, la ciclotimia se caracteriza por la presentación subumbral de síntomas hipomaníacos y depresivos que, si bien son crónicos, no cumplen los criterios diagnósticos de un episodio depresivo mayor o un episodio maníaco/hipomaníaco. BDII se encuentra entre las dos condiciones con episodios hipomaníacos cualitativamente como períodos maníacos pero, aunque distintos y observables, no tienen una duración o gravedad suficiente para causar un deterioro funcional significativo. hospitalización o psicosis. Las personas con BDII también experimentan episodios depresivos umbral.

DSM-5 ha reemplazado la categoría BD no especificada (NOS) en DSM-IV con dos nuevas categorías; otro trastorno bipolar y relacionado especificado y trastorno bipolar y relacionado no especificado. Además, el DSM-5 incluye el trastorno bipolar y relacionado inducido por sustancias/medicamentos y el trastorno bipolar y relacionado debido a otra afección médica. Para una discusión más detallada de las categorías diagnósticas, se recomienda al lector consultar el DSM-5 y las directrices recientes del Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. [27](#)

2.2.2. Especificadores del DSM-5 para trastornos bipolares y relacionados

El DSM-5 también incluye una variedad de especificaciones que los médicos 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 DSM-5, los especificadores disponibles y su uso en todo el espectro se enumeran en la Tabla 5. Muchos de estos especificadores también se pueden usar 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 a los episodios mixtos, merece consideración debido a las múltiples y complejas presentaciones de estados mixtos que puede dar lugar. Además, la incipiente terminología ha significado que los datos de tratamiento son aún escasos. El DSM-5 también ha agregado características mixtas como especificador durante un episodio de trastorno depresivo mayor (TDM), lo que probablemente planteará algunos desafíos diagnósticos pragmáticos y dilemas de manejo para los médicos.

Tabla 5

Especificadores del DSM-5 para trastornos bipolares y relacionados

Especificador	Episodio Maníaco	Episodio Depresivo	Curso De Enfermedad
angustia ansiosa	X	X	
características mixtas	X	X	
Ciclismo rápido			X
Rasgos melancólicos		X	
Rasgos atípicos		X	
Características psicóticas	X	X	
catatonia	X	X	
Inicio periparto	X	X	
Patrón estacional			X
Remisión	X	X	
Gravedad del episodio actual	X	X	

2.2.3. Estadificación del trastorno bipolar

El curso de TB 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 previos está asociado con una mayor duración y gravedad sintomática de los episodios posteriores. Además, el número de episodios se asocia con una disminución del umbral para desarrollar nuevos episodios y con un mayor riesgo de demencia a largo plazo. [28](#) El curso progresivo de la enfermedad en pacientes con múltiples episodios 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 etapas clínicas amplias: (I) individuos con mayor riesgo de desarrollar BD debido a antecedentes familiares, así como ciertos síntomas subsindrómicos predictivos de conversión a BD completo; (II) pacientes con menos episodios y funcionamiento óptimo en los periodos interepisódicos, y (III) pacientes con episodios recurrentes así como deterioro funcional y cognitivo. [31](#) Hasta ahora, la heterogeneidad intrínseca de BD ha impedido el uso clínico de los sistemas de estadificación. [32](#) Además, el campo de la estadificación está en sus inicios y aún está por determinarse la capacidad de los sistemas de estadificación para guiar el pronóstico y el tratamiento. En general, el modelo de estadificación ha ayudado a los médicos a apreciar la importancia de la identificación y el tratamiento tempranos, así como las trayectorias de la enfermedad en BD. [33](#)

2.2.4. Detección y diagnóstico del trastorno bipolar

Debido al inicio depresivo frecuente, búsqueda de ayuda variable para períodos hipomaníacos o maníacos, inestabilidad temporal de los síntomas y altas tasas de comorbilidad; Precisa la identificación oportuna de BD puede ser difícil de lograr

en muchos casos. De hecho, a muchas personas no se les diagnostica con precisión hasta 10 años después de la aparición de los síntomas, y normalmente se dan 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 es más probable que los pacientes se presenten 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. La memoria y la introspección se deterioran particularmente durante los períodos de depresión aguda, con dificultades pronunciadas de memoria o concentración. Hay varias características de la depresión que pueden aumentar la sospecha de bipolaridad y provocar una investigación más cuidadosa, incluida una edad más temprana de aparición de la enfermedad, episodios depresivos muy recurrentes, antecedentes familiares de BD, depresión con características psicóticas, agitación psicomotora, síntomas depresivos atípicos como hipersomnia, hiperfagia y parálisis plomiza, depresión posparto y psicosis, intentos de suicidio en el pasado y síntomas maníacos inducidos por antidepresivos o ciclos rápidos (Tabla [6](#)) Dado el cambio reciente 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 un individuo experimenta síntomas mixtos. [38](#) , [39](#) La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos son el segundo diagnóstico erróneo más común y ocurren como 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 frente a unipolar

Rasgo	Sugerente de bipolaridad	sugerente de unipolaridad
Sintomatología y signos del estado mental	Hypersomnia and/or increased daytime napping Hyperphagia and/or increased weight Other “atypical” depressive symptoms such as leaden paralysis Psychomotor retardation Psychotic features and/or pathological guilt Lability of mood; irritability; psychomotor agitation; racing thoughts	Initial insomnia/reduced sleep Appetite and/or weight loss Normal or increased activity levels Somatic complaints
Course of illness	Early onset of first depression (<25 years) Multiple prior episodes (≥5 episodes)	Late onset of first depression (>25 years) Long duration of current episode (>6 months)
Family history	Positive family history of bipolar disorder	Negative family history of bipolar disorder

Adapted from Mitchell et al.[38](#) and Schaffer et al.[39](#)

In addition to this under-diagnosis, there are also concerns that BD may be over-diagnosed in some circumstances.[41](#) For instance, the symptoms of borderline personality disorder, substance use disorder (SUD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) overlap significantly those of hypomania/mania, and some reports suggest that patients with these conditions often get misdiagnosed with BD. These conditions also are often comorbid with BD, which makes the diagnosis of this condition often challenging.[42](#)

Validated self-report instruments, such as the Mood Disorders Questionnaire (MDQ), may be used as a screening tool to flag patients for whom a more detailed assessment is needed. It is important to note, that such tools have poor sensitivity and specificity, especially in community or highly comorbid populations, and will thus have an elevated risk of also flagging those with borderline traits.[43](#) As such, tools such as the MDQ should be used only as an adjunct for screening clinical populations and not for diagnostic or treatment planning purposes.

To improve the accuracy of diagnosis, it is important that clinicians strictly adhere to diagnostic criteria rather than relying on heuristics.[44](#) It is important to complete a careful psychiatric history, including in first-degree relatives, with attention paid to any suspected periods of increased activity, irritability, or other change in behaviours. Collateral information from friends and family members should be included wherever possible. Ongoing monitoring of symptoms, such as mood charting, can also help to detect bipolarity that may only become apparent over time. Confirmation of the diagnosis can then be made more confidently when episodes are prospectively observed.

2.2.5. Comorbidities and mimics

As described in Section 6, patients diagnosed with BD very commonly have one or more comorbid psychiatric diagnoses, with SUDs, impulse control disorders, anxiety disorders, and personality disorders (especially cluster B disorders) particularly common.⁴⁵ The presence of comorbidity increases the complexity of the illness and can make an accurate diagnosis even more difficult.

In addition to differentiating BD from other psychiatric diagnoses, alternative causes of mood symptoms, such as personality disorders, medical or neurological conditions, substance use, and medications must be considered in the differential diagnosis (Table [7](#)).

Table 7

Differential diagnosis of bipolar disorder

Diagnosis	Distinguishing features
Major depressive disorder or persistent depressive disorder	Manic or hypomanic episodes probed for and not present
Bipolar or related disorder due to another medical condition	Episodes are judged to be a consequence of a medical condition such as traumatic brain injury, brain tumours such as frontal lobe meningiomas, multiple sclerosis, stroke, Cushing's disease or hyperthyroidism. Onset or exacerbation of mood coincides with that of the medical condition
Substance- or medication-induced mood disorder	Episodes are judged to be a consequence of a substance such as an illicit drug, or a medication (stimulants, steroids, L-dopa or antidepressants) or toxin exposure. Episodes may be related to intoxication or withdrawal
Cyclothymic disorder	Los síntomas hipomaniacos no cumplen todos los criterios de un episodio hipomaniaco y los síntomas depresivos no cumplen los criterios de un episodio depresivo mayor.
Trastornos psicóticos (trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia y trastorno delirante)	Períodos de síntomas psicóticos en ausencia de síntomas anímicos prominentes. Considere el inicio, los síntomas acompañantes, el curso anterior y los antecedentes familiares
Trastorno límite de la personalidad un	Inestabilidad de las relaciones interpersonales, autoimagen y estado de ánimo, con marcada impulsividad y un tema central de intensos miedos al abandono. Comienzo temprano y curso prolongado. La verdadera euforia y los intervalos prolongados de buen funcionamiento son extremadamente raros
Trastorno narcisista de la personalidad un	Grandiosidad, necesidad de admiración y falta de empatía de aparición temprana. Grandiosidad no asociada con cambios de humor o deficiencias funcionales
Trastorno antisocial de la personalidad un	Inicio temprano de desprecio y violación de los derechos de los demás, que no ocurre solo en el contexto de un episodio maniaco

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

^a Puede ocurrir de forma concomitante con el trastorno bipolar.

2.3. Riesgo de suicidio

Es importante que los médicos controlen con frecuencia la ideación y el riesgo de suicidio. El suicidio es una de las principales causas de muerte en BD, con aproximadamente el 6%-7% de los pacientes identificados con TB 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 letalidad de los intentos de suicidio también es mayor en TB que en la población general. [48](#) , [49](#) En todo el mundo, aproximadamente el 43 % de los pacientes con TB informan ideación suicida, el 21 % 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 100 años-persona, en comparación con 0,217 para las mujeres. [47](#)

Tal como se revisó en el Grupo de trabajo ISBD sobre suicidio en el trastorno bipolar, [50](#) es necesario considerar una serie de factores de riesgo sociodemográficos y clínicos para determinar el nivel de riesgo de suicidio (Tabla [8](#)). Los factores informados que están significativamente asociados con el intento de suicidio incluyen sexo femenino, edad más temprana de inicio de la enfermedad, polaridad depresiva del primer episodio de la enfermedad, polaridad depresiva del episodio actual o más reciente, trastorno de ansiedad comórbido, SUD comórbido, grupo B comórbido/trastorno de personalidad límite, antecedentes familiares de primer grado de suicidio e intentos previos de suicidio. Solo el sexo masculino y los antecedentes familiares de primer grado de suicidio se han asociado significativamente con las muertes por suicidio. [50](#) , [51](#) Los períodos durante y después del ingreso hospitalario representan además momentos de riesgo particularmente alto, con un 14 % de suicidios ocurridos durante una estancia hospitalaria y otro 26 % dentro de las 6 semanas posteriores al 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 (TB)

Variable	Mayor probabilidad de intentos de suicidio	Mayor probabilidad de muerte por suicidio
Sexo	Femenino	Masculino
Edad	Más joven Más viejo: mayor letalidad	Mayores: mayor proporción de muertes/intentos
Carrera	Minorías: solo 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	Depresiva Mixta	Depresivo Mixto Maníaco con rasgos psicóticos
Otras características del episodio	Características mixtas Mayor número/gravedad de los episodios Ciclos rápidos Ansiedad Características atípicas Ideación suicida	Desesperanza Agitación psicomotora
Comorbilidad psiquiátrica	Trastorno por consumo de sustancias Tabaquismo Consumo de café Trastorno de ansiedad Trastorno alimentario	trastorno de ansiedad
Desorden de personalidad	Presente, particularmente límite o grupo B	
Comorbilidad física	Obesidad o IMC alto	
Antecedentes familiares 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	Abuso infantil Estrés en la vida temprana	
Precipitantes psicosociales	Problemas interpersonales Problemas laborales	Presente dentro de 1 semana de la muerte

Variable	Mayor probabilidad de intentos de suicidio	Mayor probabilidad de muerte por suicidio
	Duelo Aislamiento social	
Disfunción sexual	Presente	

Adaptado de Schaffer et al. [50](#)

IMC, índice de masa corporal.

Debe realizarse una evaluación integral del riesgo de suicidio durante todas las interacciones clínicas. La estratificación del riesgo mediante 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 abordarse para reducir el riesgo. [53](#) La ISBD ha desarrollado consejos clínicos y hojas de información para pacientes (traducidas a varios idiomas) que pueden ser herramientas útiles para que los médicos, los pacientes y las familias 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 ISBD Task Force y otros, que sugieren 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 sus eficacias relativas. Hubo datos limitados sobre los antipsicóticos y los agentes antidepresivos. [47](#) Debido a que el método de suicidio más común en esta población es el autoenvenenamiento, se deben considerar los beneficios potenciales de diversos tratamientos frente a su riesgo de toxicidad y letalidad. Un pequeño estudio canadiense indicó tasas más altas de dosis letales de antipsicóticos (32 %), opioides (29 %), benzodiazepinas (27 %), carbamazepina (21 %) y difenhidramina (15 %) en comparación con litio (3 %) en 34 pacientes - muertes por envenenamiento. [55](#)

2.4. Manejo de enfermedades crónicas

Debido a la naturaleza crónica, recidivante y remitente del BD, se necesita un enfoque multidisciplinario a largo plazo para el manejo. El Modelo de Manejo de Enfermedades Crónicas [56](#) describe varios principios importantes para mejorar la atención a largo plazo para estas personas y sus familias (Tabla [9](#)). Después de que se haya establecido el manejo 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. Idealmente, el paciente estará conectado a un equipo de atención médica que incluya al menos otro profesional de atención médica (típicamente una enfermera) además del psiquiatra para psicoeducación, monitoreo continuo, apoyo psicosocial y derivación a recursos comunitarios. [57](#) Todos los pacientes deben tener acceso a un proveedor de atención primaria para atender sus necesidades de salud mental y física. Si el paciente se encuentra 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 se pueden seleccionar 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 a la autogestión	Empoderar y preparar a los pacientes para manejar su salud y el cuidado de la salud
	Usar estrategias efectivas de apoyo para el autocontrol que incluyan evaluación, establecimiento de metas, planificación de acciones, resolución de problemas y seguimiento
Apoyo a las decisiones	Promover la atención clínica que sea coherente con la evidencia científica y las preferencias de los pacientes
	Incorporar guías basadas en evidencia en la práctica clínica diaria y compartir esta y otra información con los pacientes para fomentar su participación.
	Use materiales educativos comprobados para proveedores
Comunidad	Alentar a los pacientes a participar en programas comunitarios efectivos

	Formar alianzas con organizaciones comunitarias
Diseño del sistema de entrega	Brindar atención clínica y apoyo para el autocontrol que los pacientes entiendan y que se ajuste a sus antecedentes culturales.
	Asegurar un seguimiento regular por parte del equipo de atención, con tareas definidas para los diferentes miembros del equipo
	Proporcionar servicios de gestión de casos clínicos para pacientes complejos.
Sistemas de información clínica	Proporcionar recordatorios oportunos para proveedores y pacientes.
	Facilitar la planificación individual de la atención del paciente.
	Comparta 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 organizaciones

Adaptado de Wagner. [56](#)

Una alianza terapéutica sólida 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 compartida. [61](#) , [62](#) Siempre que sea posible, los familiares o amigos clave deben incluirse como parte del equipo de atención. Hay pruebas de que las intervenciones especializadas basadas en un enfoque de equipo que combinan farmacoterapia y psicoeducación son más efectivas que la atención comunitaria estándar. [63](#)

Se recomienda el control 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 a través de un diario del estado de ánimo o de la Escala de Autoevaluación del Método del Cuadro de Vida del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés), puede ayudar a identificar los primeros signos de advertencia de recaída, así como a delinear 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, completarlo regularmente 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 Bipolarpatients (SIMPLE) que proporciona pruebas de estado de ánimo semanales y diarias, con recordatorios para tomar la medicación o consultar a su médico. [67](#) , [68](#) , [69](#)

2.5. Lidiando con el estigma

El estigma es un problema importante que afectará a las personas con TB, así como a sus familiares, lo que podría impedir que las personas busquen o participen en el tratamiento o que oculten su enfermedad, lo que reduce el apoyo social, el funcionamiento y la calidad de vida. [70](#) Vinculado a las actitudes negativas estereotipadas de que la enfermedad mental se debe a debilidades o decisiones personales, o se asocia con un comportamiento violento o delictivo, 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, en particular 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 forma la base para el tratamiento exitoso del TB, las intervenciones psicosociales complementarias también pueden ser útiles para los episodios depresivos agudos, así como en el tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas 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 para la psicoeducación, la terapia cognitiva conductual (TCC), la terapia centrada en la familia (FFT), la terapia interpersonal y del ritmo social (IPSRT) y el apoyo de pares en la fase de mantenimiento del BD y estas intervenciones se incluyen como complemento recomendado. Opciones de tratamiento. Se necesitan estudios adicionales antes de que se puedan sacar conclusiones con respecto a otras estrategias, como las intervenciones de la

familia/cuidador, la terapia conductual dialéctica (DBT), la terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT), la remediación cognitiva y funcional, y las intervenciones en línea (Tabla [10](#)).

Tabla 10

Fuerza de la evidencia y recomendaciones para tratamientos psicológicos adyuvantes para el trastorno [bipolar](#)

	Maintenance: Recommendation (Level of Evidence)	Depression: Recommendation (Level of Evidence)
Psychoeducation (PE)	First-line (Level 2)	Insufficient evidence
Cognitive behavioural therapy (CBT)	Second-line (Level 2)	Second-line (Level 2)
Family-focused therapy (FFT)	Second-line (Level 2)	Second-line (Level 2)
Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)	Third-line (Level 2)	Third-line (Level 2)
Peer support	Third-line (Level 2)	Insufficient evidence
Cognitive and functional remediation	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Dialectical behavioural therapy (DBT)	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Family/caregiver interventions	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT)	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Online interventions	Insufficient evidence	Insufficient evidence

^aSee text for specific definitions of type of therapy and number of sessions needed (“dose of psychosocial intervention”) corresponding to this recommendation and evidence.

In general, provision of psychoeducation to all patients and family members is recommended for prevention of relapse, particularly at illness onset, with selection of any additional psychosocial therapies based on individual concerns/presentations or deficits.

2.6.1. Psychoeducation

Psychoeducation broadly includes provision of information about the nature of the illness, its treatments, and key coping strategies to the patient and family.⁷⁴ Current psychoeducational models for BD teach skill development in detecting and managing prodromes of depression and mania, ongoing stress management, problem solving, how to diminish the effects of stigma and denial of the illness, and provide tips on enhancing medication adherence and developing healthy lifestyles (eg, minimizing the use of alcohol, tobacco, drugs, stimulants such as caffeine; getting regular exercise; and regulating sleep and wake times). A key goal is the creation of personalized coping strategies to prevent mood relapse.

Psychoeducation may be delivered individually or in group settings. Empirical models of psychoeducation involve face-to-face interaction with a therapist, but new models are being tested that involve online tools, smartphone apps, and workbooks.⁷⁵ Consistent with broader theories of learning, it is believed that psychoeducation is enhanced when it features active learning, with attention to monitoring the development of understanding, active skill development, and homework between sessions. Peer support and group learning are also postulated to add efficacy to psychoeducation. Regardless of the type of model and content included, priority should be given to maximize the therapeutic alliance, convey empathy, and consistently monitor symptoms.⁷⁶

Dos modelos de psicoeducación, ambos impartidos en formato grupal a individuos que están bien (eutímicos), tienen manuales publicados y cuentan con un apoyo sustancial de investigación. Estos programas, el Programa Barcelona BDs ⁷⁷ (21 sesiones en 6 meses) y el Programa Objetivos de Vida ⁷⁸ (la fase I son seis sesiones semanales), también tienen 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 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, según evidencia de nivel 2. [75](#) , [79](#) , [80](#) Un gran estudio demostró que la intervención psicoeducativa del Programa Life Goals de seis sesiones fue equivalente en la prevención de recaídas a 20 sesiones de TCC individual, a un costo mucho menor. [81](#) con probables mecanismos compartidos. [82](#) Además, ese estudio demostró que la integración de las mejores prácticas en medicación y psicoterapia produjo simultáneamente una mejora general sorprendente 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

La TCC en BD está respaldada por varios manuales publicados y, por lo general, se administra en 20 sesiones individuales durante 6 meses, a menudo con sesiones de refuerzo adicionales. A pesar de la evidencia de eficacia de la TCC para MDD y psicosis, los resultados de los ensayos de TCC para BD han sido mixtos. Un ECA grande respalda 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 provinieron de cambios en los medicamentos prescritos o en 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 grande, al menos en pacientes que tenían múltiples episodios del estado de ánimo. [86](#) A partir 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](#) Un estudio piloto de "TCC centrada en la recuperación" ha establecido una nueva dirección prometedora en la TCC, donde 33 sujetos recibieron la nueva intervención de la TCC, con evidencia de reducción de recaídas en el grupo de intervención. [90](#) La TCC grupal en pacientes eutímicos con TB también es una nueva dirección y ha demostrado que aumenta el tiempo de remisión. [91](#)

En MDD, la TCC, la psicoterapia interpersonal (IPT) y la activación conductual se han explorado en múltiples ECA y, en general, muestran eficacias similares. [92](#) Con base en esto y en los hallazgos del estudio de Miklowitz y colegas sobre la depresión bipolar aguda, [84](#) la TCC aún se recomienda como 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 formas de enfermedad menos graves. No existe evidencia, y por lo tanto no se hace ninguna recomendación, para la TCC en la manía.

2.6.3. Terapia centrada en la familia

FFT [93](#) supone que los resultados en BD pueden mejorar con el apoyo y la cooperación de la familia o de otras personas importantes, particularmente en familias caracterizadas por altos niveles de emoción expresada. FFT se enfoca en los estilos de comunicación entre los pacientes y sus familias o relaciones matrimoniales, con el objetivo de mejorar el funcionamiento de la relación, 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 de 14) superó a una condición de control de tres sesiones, [94](#) aunque este estudio estuvo limitado por las advertencias identificadas para la TCC y la IPSRT. Dado que la creación original de FFT se centró en los factores 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 realizaron cuatro ECA significativos de diferentes tamaños, entregados a una audiencia mixta de adultos jóvenes y adolescentes. [95](#) En estos estudios, 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 la FFT para la manía.

2.6.4. Terapia interpersonal y del ritmo social

IPSRT amplía el enfoque de IPT en el duelo, la transición de roles interpersonales, la disputa de roles y los déficits interpersonales al incluir la regulación de los ritmos sociales y del sueño, específicamente dirigidos a la población bipolar. Por lo general, se entrega en 24 sesiones individuales durante 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 un beneficio para la reducción de las recaídas y una mejor función ocupacional. Un estudio de depresión bipolar aguda [84](#) mostró que la IPSRT intensiva (hasta 30 sesiones; media 14) superó a una condición de control de tres sesiones, pero es imposible afirmar si el rendimiento estuvo relacionado con la intensidad y el número de sesiones, los 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 y posteriores 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 las intervenciones IPSRT, mediadas por los mismos procesos terapéuticos. [104](#)

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

2.6.5. Intervenciones de pares

Se cree que las intervenciones entre pares, como los grupos de pares o el apoyo individual, son una estrategia importante para reducir el autoestigma y el aislamiento en el TB y para ayudar 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 apoyados, y si promueven un punto de vista que no respalda el cumplimiento del tratamiento o promueve el uso de sustancias.

Las revisiones de intervenciones de pares para personas con enfermedades mentales graves, que generalmente incorporan un número pequeño pero significativo de personas con TB, han demostrado evidencia modesta de ECA y otros estudios controlados que indican que hay mejoras importantes en la autoeficacia y 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 asistir a 21 eventos grupales de psicoeducación semanales, con otros 151 asignados para asistir a 21 eventos grupales semanales de apoyo entre pares. Los dos programas lograron resultados similares en términos de tiempo hasta la recaída y aumentaron el conocimiento sobre el BD, aunque la psicoeducación fue más aceptable para los sujetos y funcionó de manera más efectiva para prevenir la recaída en un subconjunto de personas con menos episodios previos. [110](#)

Una fuente importante de apoyo entre pares está surgiendo de los recursos en línea, particularmente a través de los sitios web de organizaciones de defensa entre pares como Depression and Bipolar Support Alliance (http://www.dbsalliance.org/site/PageServer?pagename=peer_landing), the Mood de Trastornos de Ontario (<https://www.mooddisorders.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 está emergiendo como una fuente importante de apoyo entre pares, junto con otras redes sociales. [111](#), [112](#)

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

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 a la manía. Algunos han sido diseñados en parte para reducir la recurrencia de episodios, pero ninguno ha tenido éxito en proporcionar evidencia sustancial 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 síntomas residuales del estado de ánimo o ansiedad), por lo que los describiremos brevemente.

Aunque algo así como FFT, las intervenciones de la familia/cuidador 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 tales intervenciones mejoran los resultados clínicos en el paciente. [75](#), [113](#) La sabiduría clínica y la práctica común, sin embargo, respaldan la importancia de que la familia o los cuidadores estén incluidos en al menos algunas sesiones con el paciente (particularmente para la psicoeducación), tanto para reducir la carga de síntomas en el individuo con TB como para reducir el agotamiento y el estrés emocional. carga para el cuidador. Los recursos para cuidadores validados están disponibles en línea, como <http://www.bipolarcaregivers.org>. [114](#)

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

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

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

2.6.7. Remediación cognitiva y funcional

En muchos individuos con TB se encuentran deficiencias funcionales y cognitivas, no solo durante un episodio agudo sino incluso entre episodios, lo que lleva a la evaluación de diversas estrategias psicosociales y biológicas para abordar estos

problemas. Una intervención, rehabilitación funcional (FR), incluye una intervención grupal de 21 sesiones durante seis meses. En un ECA grande, se demostró que 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 en abordar los déficits cognitivos y funcionales en BD. [118](#) Sin embargo, la remediación cognitiva basada en computadora 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](#) Tales 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 móviles y por Internet han demostrado una buena adherencia a los principios de salud psicológica validados, buena aceptabilidad 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. MANEJO AGUDO DE LA MANÍA BIPOLAR

3.1. Presentaciones de manía

DSM-5 [5](#) made a change to “criterion A” for mania which now requires a distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive, or irritable mood *and* abnormally and persistently increased activity or energy present most of the day, nearly every day for at least 1 week (or less time if hospitalization is necessary). In addition, a diagnosis of a “manic episode” requires at least three (or four if the mood is only irritable) of the following symptoms: inflated self-esteem or grandiosity, decreased need for sleep, more talkative than usual or pressure of speech, flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing, distractibility, increased goal-directed activity or psychomotor agitation, or excessive involvement in activities with a high potential for painful consequences. The mood disturbance must lead to marked impairment in functioning, require hospitalization, or be accompanied by psychotic features.

Unlike DSM-IV, DSM-5 allows a diagnosis of BDI in patients with major depression whose mania emerges during treatment (eg, during medication or electroconvulsive therapy [ECT]) and persists at a fully syndromal level beyond the physiological effect of the treatment.

DSM-5 has eliminated the categorical “mixed episode” specifier, replacing it with the more dimensional “mixed features”. DSM-5 also includes other specifiers that can accompany a manic episode: anxious distress, rapid cycling, mood-congruent or mood-incongruent psychotic features, catatonia, peripartum onset, and seasonal pattern (Table [5](#)). The utility of several of these specifiers in selecting treatment options for mania is discussed later in this section (see “Clinical features that help direct treatment choice”).

3.2. Management of agitation

Agitation is common in mania, and is particularly frequent in patients who have mixed features. [122](#) Defined in DSM-5 as “excessive motor activity associated with a feeling of inner tension”, [5](#) agitation can manifest as pacing or fidgeting in mild cases to uncooperative, threatening, or aggressive behaviours in severe cases. Severe symptoms of agitation require prompt attention in order to reduce distress, mitigate potentially dangerous behaviour, and allow for an assessment and evaluation of underlying manic symptoms. [123](#)

A key step in treating agitation is preventing it, or at least mitigating its severity, by rapidly treating the causative manic episode. When addressing agitation in patients with BDI, clinicians need to be aware that akathisia may present as agitation and, therefore, this must be excluded before implementing the general principles of management of acute mania described in step 1 (see “Pharmacological treatment of manic episodes”). Since agitation in this context is a manifestation of mania, it is assumed that effective interventions for treating mania that have rapid onset of efficacy would be effective in reducing agitation. Therefore, if the patient is agreeable to taking oral medications, antimanic agents with rapid onset of efficacy should be considered first.

Cuando la agitación persiste a pesar de la administración de tratamientos antimaniacos, 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 rara vez se usan en América del Norte (p. ej., midazolam y prometazina). Además, observamos que los rangos de dosis en la Tabla [11](#) se basan en las dosis estudiadas en los ensayos y probablemente serían apropiadas en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, es necesaria una evaluación integral del paciente agitado (es decir, condiciones médicas, tratamientos, drogas, intoxicación, etc.) para determinar una dosis segura y adecuada.

Nivel de evidencia y recomendaciones para el tratamiento farmacológico a corto plazo de la [agitación](#)

Nivel de recomendación	Agente	Formulación	Nivel de evidencia	Rango de dosis de los estudios ^b	
				Dosis única	máx./24 h
Primera línea	aripiprazol	EN EL	2	9,75 miligramos	15 miligramos
	Lorazepam	EN EL	2	2 mg IM	
	loxapina	inhalado	1	5 miligramos	10 miligramos
	Olanzapina	EN EL	2	2,5 miligramos	10 mg do
Segunda línea	asenapina	sublingual	3	10 miligramos	
	haloperidol	EN EL	3	5 miligramos	15 miligramos
	Haloperidol + midazolam	EN EL	3	2,5 mg (haloperidol) + 7,5 mg (midazolam)	5 mg (haloperidol) + 15 mg (midazolam)
	Haloperidol + prometazina	soy vo	3	2,5 mg (haloperidol) + 25 mg (prometazina)	5 mg (haloperidol) + 50 mg (prometazina)
	risperidona	ODT v	3	2 miligramos	4 miligramos
	Ziprasidona	soy vo	3	2 miligramos	20 miligramos
tercera línea	haloperidol	orden de compra d	4	5 miligramos	15 miligramos
	loxapina	EN EL	4	N / A	
	quetiapina	orden de compra d	4	Media (DE) = 486,7 (317,2) mg/día	
	risperidona	correo postal	4	2 miligramos	

^a Consulte el texto para obtener recomendaciones sobre el uso de antipsicóticos orales y divalproato. IM, intramuscular; ODT, tableta de desintegración oral; PO, per 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.

^e Las dosis no son específicas 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 las formulaciones orales de cualquier agente es el nivel 3 y el nivel 2 para las 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 divalproato, formulaciones orales de antipsicóticos atípicos, antipsicóticos convencionales 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 "engañar" el medicamento, entonces, ya sea tabletas de dispersión oral (ODT), las que se disuelven rápidamente, líquido oral, o las formas de inhalación oral deben ser consideradas. En los países donde está disponible la loxapina inhalada, esto podría considerarse si no hay contraindicaciones.

Si las preparaciones orales son ineficaces o si la agitación es severa y si el paciente rechaza los medicamentos orales, o cuando la terapia oral no se puede administrar de manera segura o confiable, entonces se deben considerar las formulaciones IM. [124](#) Debido a la solidez de la evidencia de eficacia para aliviar 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 la 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 ziprasidona IM (nivel 3) [131](#), [137](#), [139](#) como tratamiento de segunda línea. haloperidol por vía oral (VO) (nivel 4), [140](#), [141](#) loxapina IM (nivel 4) (opinión clínica), quetiapina VO (nivel 4), [141](#) y risperidona 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 han sido evaluados utilizando los criterios de solidez de la evidencia de eficacia (Tabla [1](#)) así como seguridad y tolerabilidad (Sección 8). La evidencia de la eficacia y las recomendaciones para el tratamiento de la manía aguda se resumen en la Tabla [12](#).

Tabla 12

Clasificación jerárquica 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.*	■	-	+	-	+	-
Paliperidone (>6 mg)	●	●	●	n.d.*	n.d.	-	+	+	++	-
Risperidone	●	●	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
First-line treatments: Combination therapies										
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	●*	+	++	+++*	++	-
Aripiprazole + Li/DVP	●	●	●	n.d.*	●	+	+	++*	++	-
Risperidone + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	++	+++*	++	-
Asenapine + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	+	++*	+	-
Second-line treatments: Combination therapies										
Olanzapine	●	●	●	●	●*	+	++	+++	++	-
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.

*Did not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

*No controlled trials; however, clinical experience suggests that it is a useful strategy.

*Did not separate from placebo on core symptoms of depression.

*Divalproex 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, tratar la depresión bipolar aguda, la seguridad/tolerabilidad y el riesgo de cambio emergente del tratamiento. . La implicación de esta recomendación jerárquica es que las que se enumeran 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 falta de respuesta previa o las preferencias del paciente, impidan tal estrategia en un paciente determinado. .

La monoterapia y la terapia combinada 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 deban probarse 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 la respuesta necesaria (p. ej., los tratamientos combinados tienden a funcionar más rápido), si el paciente tenía antecedentes de respuesta parcial a la monoterapia, la gravedad de la manía, los problemas de tolerabilidad con la terapia combinada y la voluntad del paciente. para tomar la 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, violencia y amenazas a la seguridad de los demás, riesgo de suicidio, especialmente en aquellos con características mixtas, grado de introspección y capacidad para cumplir con el tratamiento, comorbilidad (incluyendo uso de sustancias que pueden estar agravando o contribuyendo a la presentación clínica), y disponibilidad de una red de apoyo psicosocial. Se debe realizar un examen físico con investigaciones de laboratorio (descrito en la Sección 8), pero se puede diferir para los pacientes que no cooperan. Los resultados de la evaluación general deben usarse para establecer el entorno de tratamiento más adecuado (p. ej., ambulatorio u hospitalario).

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico de un episodio maníaco, es imperativo descartar síntomas secundarios a drogas de abuso, medicamentos, otros tratamientos o una condición médica o neurológica general (aunque, incluso en estos casos, el tratamiento sintomático puede aplicarse a corto plazo). -término base). Se deben tomar medidas para descartar cualquier otro factor que pueda perpetuar los síntomas, como medicamentos recetados, uso/abuso de drogas ilícitas o un trastorno endocrino. Cualquier paciente que presente manía que haya estado tomando antidepresivos debe suspender estos medicamentos. Si existe un diagnóstico previo de TB, es apropiado comenzar de inmediato con agentes antimaniacos. Si esta es la primera aparición de síntomas maníacos, Se aconseja a los médicos que confirmen el diagnóstico de BD mediante el seguimiento de los pacientes durante un período de tiempo después de la interrupción del antidepresivo y obtengan información colateral para confirmar si los síntomas persisten y si es necesario un tratamiento antimaniaco. También se debe apoyar a los pacientes para que suspendan el uso de estimulantes, incluidos la cafeína y el alcohol. Se deben evaluar las terapias actuales y anteriores, incluida la idoneidad de los medicamentos, la dosificación y los niveles séricos mínimos (cuando estén indicados), así como la respuesta anterior; y esto debe usarse para dirigir las elecciones 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. También se debe apoyar a los pacientes para que suspendan el uso de estimulantes, incluidos la cafeína y el alcohol. Se deben evaluar las terapias actuales y anteriores, incluida la idoneidad de los medicamentos, la dosificación y los niveles séricos mínimos (cuando estén indicados), así como la respuesta anterior; y esto debe usarse para dirigir las elecciones 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.

Cuando los síntomas de la manía hayan remitido, se deben aplicar estrategias conductuales y educativas para promover la adherencia continua a la medicación, reducir los síntomas residuales, ayudar a identificar los primeros signos 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 y los que no reciben tratamiento de primera línea), el tratamiento se inicie con uno de los tratamientos de primera línea disponibles en monoterapia o combinados.

Monoterapia de primera línea

Aproximadamente el 50 % de los pacientes responderán a la monoterapia con una mejora significativa de los síntomas maníacos en un plazo de 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) se recomiendan como opciones de tratamiento de primera línea. En general, estos agentes muestran una eficacia comparable (d de Cohen 0,32 a 0,66; tamaño del efecto pequeño a mediano). [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](#) intentarse primero, en el orden indicado, a menos que haya razones específicas del paciente para elegir un agente más abajo en el orden (consulte “Características clínicas que ayudan a orientar las opciones de tratamiento”). Por ejemplo, el litio se debe considerar en primer lugar para la manía aguda, a menos que existan razones específicas para no hacerlo, como características mixtas, uso concomitante de sustancias o falta de respuesta previa al litio.

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

Tratamiento combinado de primera línea

La terapia combinada con los antipsicóticos atípicos quetiapina (nivel 1), aripiprazol (nivel 2), risperidona (nivel 1) o asenapina (nivel 2) y litio o divalproato 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 combinada a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo porque los ensayos clínicos sugieren que, en promedio, aproximadamente un 20 % más de pacientes responderán a la terapia combinada. [142](#), [145](#), [146](#) También hay alguna evidencia que sugiere el beneficio de la terapia combinada en comparación con la monoterapia con antipsicóticos atípicos, aunque hay menos ensayos. Específicamente, el litio más quetiapina mostró superioridad sobre 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 degradado a segunda línea debido a problemas de tolerabilidad/seguridad con la olanzapina.

La decisión de tratar con uno o una combinación de los agentes de primera línea disponibles debe basarse en el uso actual y previo de la medicación, prefiriéndose el tratamiento previamente demostrado para controlar 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 orientar las opciones de tratamiento”). En general, la terapia combinada 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 deben considerarse sus preferencias antes de la selección del tratamiento.

Si los síntomas no se controlan usando monoterapia o terapia combinada con agentes de primera línea, se debe optimizar la dosificación, identificar y abordar los problemas de incumplimiento 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 en 1 semana, se espera alguna respuesta terapéutica con agentes antimaníacos en 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 complemento.

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

Si el tratamiento con uno o una combinación de los agentes de primera línea (litio, divalproato o un antipsicótico atípico) en dosis óptimas es inadecuado o no se tolera, el siguiente paso es cambiar o agregar un agente de primera línea alternativo. Una excepción es que, a pesar de la evidencia de nivel 1 para la monoterapia con paliperidona y ziprasidona, no recomendamos la terapia combinada con estos agentes debido a la falta de evidencia de eficacia adicional (consulte “Sin recomendación específica/agentes que requieren más estudio” a continuación). Debido a que existen múltiples agentes de primera línea con datos sustanciales de eficacia y relativa seguridad y tolerabilidad, el uso de agentes de segunda y tercera línea solo se recomienda después de ensayos fallidos de múltiples estrategias de primera línea.

3.3.4. 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, las opciones de segunda línea incluyen 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 cuenta con un sólido respaldo para su eficacia, como se indicó anteriormente, las preocupaciones sobre la seguridad y la tolerabilidad las relegan a opciones de segunda línea. Aunque se usa ampliamente en la práctica clínica, la combinación de litio y divalproato también se recomienda como una opción de segunda línea, ya que las pruebas que respaldan su eficacia se limitan a ensayos no controlados (nivel 3). [148](#), [149](#), [150](#), [151](#)

La TEC también se recomienda como opción de segunda línea (nivel 3) [152](#) y, aunque el número de ensayos controlados es limitado, existe evidencia que sugiere que hasta el 80 % de los pacientes mostrarán mejoras clínicas notables. [153](#) Se ha utilizado la terapia de pulso breve con dos o tres tratamientos por semana. Se prefiere la colocación de electrodos bifrontales a los bitemporales, 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 descender en la lista de la Tabla [12](#).

3.3.5. Paso 5: añadir o cambiar de tratamiento (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 adyuvante con clozapina (nivel 4), [159](#), [160](#), [161](#), [162](#) y monoterapia con tamoxifeno (nivel 2). [143](#) El tamoxifeno se reduce debido al riesgo de cáncer de útero y la falta de experiencia clínica a pesar de la evidencia de eficacia. Tratamientos combinados con carbamazepina u oxcarbazepina (nivel 3), [163](#) haloperidol (nivel 2), [144](#), [164](#) o tamoxifeno (nivel 2) [165](#) más litio o

divalproato también se incluyen como tercera línea. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en la corteza prefrontal derecha al 110 % del umbral motor (nivel 3) [166](#) también se puede considerar en combinación con la farmacoterapia.

Los agentes de tercera línea solo deben usarse si un paciente no ha respondido a 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	Carbamazepina/oxcarbazepina + Li/DVP	Nivel 3
	clorpromazina	Nivel 2
	Clonazepam	Nivel 2
	clozapina	Nivel 4
	Haloperidol + Li/DVP	Nivel 2
	rTMS	Nivel 3
	tamoxifeno	Nivel 2
	Tamoxifeno + Li/DVP	Nivel 2
No recomendado	alopurinol	Nivel 1 negativo
	Eslicarbazepina/licarbazepina	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, divalproato; Li, litio; rTMS, estimulación magnética transcraneal repetitiva.

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

No se ha demostrado eficacia antimaniaca para 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. Ninguna recomendación/agentes específicos que requieran mayor estudio

Los ensayos con terapia complementaria de paliperidona (nivel 2 negativo) y ziprasidona (nivel 2 negativo) para litio o divalproex mostraron 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 divalproato. Es probable que los problemas metodológicos hayan contribuido al fracaso de estos estudios; por lo tanto, se necesitan más estudios antes de poder 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 de enzimas 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 brindar una recomendación específica.

Nutraceuticos como aminoácidos de cadena ramificada (nivel 3), [175](#) ácido fólico (nivel 2), [176](#) y L -triptófano (nivel 3), [177](#) así como otros agentes experimentales 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 indicaciones de eficacia cuando se usan junto con otros agentes antimaníacos, al igual que anteojos que bloquean la luz azul (nivel 3). [184](#) Sin embargo, se necesitan ensayos controlados más grandes antes de poder hacer una recomendación para su uso en la manía. Si bien un pequeño ECA inicial no mostró la eficacia antimaníaca del verapamilo, [185](#) existe alguna evidencia de que puede funcionar como terapia adyuvante (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 orientar 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, se prefiere el litio al divalproato para las personas que muestran manía eufórica grandiosa clásica (estado de ánimo eufórico en ausencia de síntomas depresivos), pocos episodios previos de enfermedad, un curso de manía-depresión-eutimia, [188](#) , [189](#) , [190](#) y/o aquellos con antecedentes familiares de BD, especialmente con antecedentes familiares de respuesta al litio. El divalproex es igualmente efectivo en pacientes con manía clásica y disfórica. Además, se recomienda divalproex para aquellos con múltiples episodios previos, estado de ánimo predominantemente irritable o disfórico y/o abuso de sustancias comórbido o aquellos con antecedentes de traumatismo craneoencefálico. [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 craneoencefálico, ansiedad comórbida y abuso de sustancias, presentaciones esquizoafectivas con delirios incongruentes con el estado de ánimo o antecedentes negativos de enfermedad bipolar en familiares de primer grado pueden responder a la carbamazepina. [196](#)

Se recomienda la terapia combinada con litio o divalproato y un antipsicótico atípico cuando se necesita una respuesta más rápida, en pacientes considerados de riesgo, que han tenido antecedentes 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 factor predictivo de un resultado deficiente; incluyendo una mayor severidad 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 junto con la alteración del estado de ánimo. Los análisis post hoc sugieren que el divalproato, la quetiapina y la olanzapina pueden tener beneficios ansiolíticos específicos [199](#) y que la carbamazepina también puede ser útil. [196](#)

características mixtas

Los síntomas depresivos coexisten con la manía en el 10 % al 30 % de los casos, [200](#) , [201](#) y los estudios sugieren que las características mixtas son indicativas de un curso más grave e incapacitante, así como de una mayor tasa de suicidio. [201](#) , [202](#) La evidencia respalda el uso preferencial de antipsicóticos atípicos y divalproex en estos casos, y con frecuencia se requiere una terapia combinada. [195](#) , [203](#) Se ha demostrado que los antipsicóticos atípicos como asenapina, aripiprazol, olanzapina y ziprasidona son igualmente efectivos en el tratamiento de los síntomas maníacos en pacientes con manía clásica, así como en 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 inespecífica que mejora junto con los síntomas maníacos subyacentes. [207](#) Mientras que el pronóstico para los pacientes que experimentan características psicóticas congruentes con el estado de ánimo puede no diferir de aquellos con ausencia de síntomas psicóticos, la evidencia limitada sugiere que aquellos con características incongruentes con el estado de ánimo tienen una enfermedad más grave con un peor pronóstico a largo plazo. [207](#) , [208](#) , [209](#) , [210](#) , [211](#) , [212](#) No existen pruebas de la 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 pruebas de que cualquier tratamiento combinado de primera línea de litio o divalproato más un antipsicótico atípico sea más efectivo que otro tratamiento combinado de primera línea. [174](#) , [193](#) , [213](#) , [214](#) Sin embargo, la experiencia clínica indica que la combinación de litio o divalproato más un

antipsicótico atípico es más apropiada para los pacientes maníacos con características psicóticas incongruentes con el estado de ánimo (es decir, distintas de los delirios de grandeza). De manera similar, en pacientes en los que se considera la posibilidad diagnóstica de 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 estado de ánimo.

Ciclismo rápido

Los ciclos rápidos, o un curso de la enfermedad que incluye cuatro o más episodios del estado de ánimo al año, afectan hasta un tercio de los pacientes con BD. [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, es imperativo evaluar la función tiroidea y suspender los antidepresivos, estimulantes y otros agentes psicotrópicos que contribuyen al ciclismo. Se debe considerar la retirada gradual de las sustancias para evitar la abstinencia, pero esto debe equilibrarse con la gravedad de los ciclos del estado de ánimo y la necesidad de una estabilización rápida del estado de ánimo. Como no hay evidencia de la superioridad de ningún tratamiento de primera línea para abordar los síntomas maníacos agudos en pacientes con un ciclo rápido, [219](#) la farmacoterapia adecuada debe seleccionarse principalmente en función de la eficacia en la fase de mantenimiento, si se conoce (ver Sección 5). Es probable que las combinaciones de fármacos estabilizadores del estado de ánimo sean necesarias con más frecuencia que las monoterapias cuando se presentan ciclos rápidos, [220](#) pero la terapia triple estabilizadora del estado de ánimo no ha demostrado superioridad sobre la terapia doble estabilizadora del estado de ánimo en un solo ECA, [221](#) aunque las debilidades metodológicas probablemente limitan la interpretabilidad. de los hallazgos

Patrón estacional

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

4. MANEJO AGUDO 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 deprimido y/o anhedonia y al menos otros cuatro síntomas que incluyen cambios en el sueño, apetito/peso, energía, actividad psicomotora, concentración, contenido del pensamiento (culpabilidad e inutilidad) e intención suicida. Para muchos pacientes con BD, la polaridad depresiva es a menudo más generalizada y más debilitante que los estados maníacos, con estimaciones de que el estado de ánimo depresivo representa hasta dos tercios del tiempo que pasan enfermos, 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 a los episodios depresivos: angustia ansiosa, características mixtas, ciclos rápidos, características melancólicas, características atípicas, características psicóticas congruentes o incongruentes 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 analiza más adelante en esta sección (consulte “Características clínicas que ayudan a orientar las opciones de tratamiento”).

4.2. Retos de diagnóstico y tratamiento

4.2.1. Diagnóstico erróneo y retraso en el diagnóstico

Los pacientes con depresión que ocurre en el contexto de BD con frecuencia son mal diagnosticados como MDD, ya que la presencia de manía o hipomanía (particularmente episodios leves o moderados que no requieren hospitalización) puede ser difícil de establecer retrospectivamente. Esto es especialmente cierto en ausencia de una entrevista diagnóstica integral o información colateral, ya que los pacientes a menudo pueden carecer del conocimiento básico de lo que es la hipomanía/manía y/o tener una percepción limitada de estos síntomas; y, por lo tanto, no puede divulgar esta información a menos que se le solicite específicamente. Alternativamente, los pacientes que finalmente presentarán episodios hipomaniacos o maníacos pueden haber experimentado únicamente episodios de depresión. Por lo tanto, los médicos deben estar atentos a un diagnóstico de BD, y pregunte rutinariamente por síntomas de un episodio maniaco/hipomaniaco previo en cada paciente que presente un episodio depresivo mayor. Un diagnóstico de MDD debe hacerse solo después de excluir la posibilidad de BD.

Además de los síntomas maníacos/hipomaniacos manifiestos, existen numerosas características que aumentan la probabilidad de un diagnóstico de BD en personas deprimidas. Estos incluyen una edad más temprana de aparición de la enfermedad (antes de los 25 años), episodios depresivos breves y muy recurrentes, antecedentes familiares de BD, depresión con características psicóticas, características atípicas como síntomas vegetativos inversos de hipersomnia e

hiperfagia, parálisis plomiza, agitación psicomotora, depresión posparto. depresión o psicosis e irritabilidad inducida por antidepresivos, síntomas maníacos o ciclos rápidos [38](#) , [39](#) (Tabla [6](#)).

Las personas con depresión que tienen un alto riesgo de TB, en particular aquellas con un fuerte historial familiar de BD, deben ser monitoreadas de cerca por la aparición de síntomas maníacos o mixtos. También se debe considerar la aplicación de las recomendaciones de tratamiento de la depresión de BD entre aquellos con un riesgo muy alto, en lugar de arriesgarse a los posibles efectos iatrogénicos de la monoterapia con antidepresivos, aunque esta recomendación se basa en la experiencia clínica, ya que no hay suficientes investigaciones que aborden este tema. Como se discutió en la Sección 2, también hay varias intervenciones psicosociales útiles, como la psicoeducación individual y familiar y 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 de suicidio (véanse las secciones 2 y [47](#)) son de suma importancia durante los episodios depresivos, ya que más del 70 % de las muertes por suicidio y los intentos de suicidio en pacientes con TB ocurren durante esta fase. [230](#) , [231](#) Los episodios depresivos con características mixtas son un período particularmente peligroso asociado con riesgos aún más altos 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 determinar un entorno de tratamiento apropiado 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 se pueden aplicar en tiempos de crisis. Como se describe en la Sección 2, el método de suicidio más común en esta población es el autoenvenenamiento y, por lo tanto, se deben considerar los beneficios potenciales de varios tratamientos frente a 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 que se ingirieron a niveles letales, lo que es notable 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 por el rendimiento cognitivo, que se ve afectado tanto subjetiva como objetivamente en la depresión bipolar y relacionado con una función psicosocial deficiente. [233](#) , [234](#) , [235](#) , [236](#)

Debido al vínculo importante entre la cognición y el funcionamiento, [237](#) se debe prestar atención a evitar tratamientos que puedan exacerbar aún más las dificultades cognitivas [238](#) (consulte 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 I aguda

Si bien la farmacoterapia es esencial y forma la base para el tratamiento exitoso del TB, las intervenciones psicosociales complementarias también pueden ser útiles para los episodios depresivos agudos. Como se describe en la Sección 2, no existen opciones de tratamiento psicosocial de primera línea para la depresión bipolar aguda. La selección entre 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 han sido evaluados utilizando los criterios de solidez de la evidencia de eficacia (Tabla [1](#)) así como seguridad y 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				
	Maintenance				Acute mania	Acute		Maintenance		Risk of manic/hypomanic switch
	Acute depression	Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania		Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns	
First-line treatments										
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Lurasidone + Li/DVP	●	● ^a	● ^a	● ^a	n.d.	+	++	++ ^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; +, minor 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 conducta suicida/autoagresiva, la capacidad de adherirse a un plan de tratamiento, la disponibilidad de una red de apoyo psicosocial y la evaluación funcional. También se deben completar las investigaciones de laboratorio (descritas en la Sección 8). Los resultados de la evaluación general se deben utilizar para establecer el entorno de tratamiento más adecuado (por ejemplo, ambulatorio o con hospitalización), teniendo en cuenta la gestión de los riesgos de seguridad. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico de un episodio depresivo, es imperativo descartar síntomas secundarios al consumo de alcohol/drogas, medicamentos, otros tratamientos o una condición médica general. Se debe apoyar a los pacientes para que suspendan el uso de estimulantes y limiten la nicotina, la cafeína y la consumo de drogas y alcohol. Debe evaluarse el curso de la enfermedad y los tratamientos utilizados en los episodios actuales y anteriores, incluida la respuesta anterior y la tolerabilidad de medicamentos y dosis específicos, y utilizarse para dirigir las opciones terapéuticas posteriores. Se debe considerar reiniciar los medicamentos si su interrupción reciente parece coincidir con una recaída depresiva.

También se debe ofrecer psicoeducación y otras estrategias psicosociales junto con el tratamiento farmacológico para promover la adherencia continua a la medicación, reducir los síntomas residuales y el comportamiento suicida, ayudar a identificar los primeros signos 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 que todos los pacientes inicien 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 simpatizantes (según corresponda) y tener en cuenta el uso actual y previo de la medicación y la respuesta, la preferencia personal 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.

Lurasidona (nivel 1) [249](#), [250](#) y lamotrigina (nivel 2) [251](#), [252](#) también se recomiendan como tratamientos adyuvantes de primera línea (Figura 2). Aunque no se ha evaluado la eficacia de la quetiapina y el litio como tratamientos complementarios para la depresión bipolar aguda, los médicos pueden optar por aplicar esta combinación en pacientes que experimentan depresión cuando se optimiza con uno 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 en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

Las recomendaciones sobre qué tratamiento de primera línea se debe considerar en primer lugar se describen en nuestra jerarquía. Recomendamos que los agentes enumerados en primer lugar en la jerarquía se prueben primero, en el orden indicado, a menos que haya razones específicas del paciente para elegir un agente más bajo en el orden, como un historial previo de respuesta/falta de 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 sido tratado por este episodio, ese paciente debe comenzar con la monoterapia con quetiapina si no hay antecedentes de falta de respuesta o problemas de tolerabilidad con quetiapina. Sin embargo, si un paciente había estado tomando litio y tuvo un episodio depresivo bipolar agudo irruptivo o no respondió a la monoterapia con litio, entonces lurasidona o lamotrigina o quetiapina como complemento o cambiar a monoterapia con quetiapina o monoterapia con lurasidona podría ser más apropiado en ese orden, dado que las terapias adyuvantes de lurasidona y lamotrigina han demostrado eficacia en pacientes que no responden al litio. De manera similar, en pacientes que no responden a la monoterapia con litio, la lamotrigina adyuvante podría ser otra opción.

Se recomienda a los médicos que dosifiquen adecuadamente 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 de quetiapina. Para el litio, sugerimos que los niveles séricos de litio se mantengan entre 0,8 y 1,2 meq/L, mientras que para lamotrigina, el objetivo debe ser un mínimo de 200 mg/día.

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

En varios medicamentos diferentes para la depresión bipolar, se encontró 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 sólido de falta de respuesta. ²⁵⁵ La lamotrigina es la excepción a esta regla, dada una titulación lenta necesaria para

iniciar la medicación. En el caso de falta de respuesta, se debe optimizar la dosificación e identificar y abordar los problemas de falta de cumplimiento (ver Sección 2) antes de ajustar las estrategias de tratamiento.

Al determinar si se debe cambiar un agente o 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 del manejo de BD. Suele ocurrir que un medicamento puede seleccionarse para abordar varios objetivos; por ejemplo, se podría agregar litio para la depresión aguda con la intención de reforzar también la profilaxis antimaniaca. 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 antimaniaca, entonces una intervención "complementaria" debe ser el próximo tratamiento para la depresión bipolar aguda. Si, por ejemplo, la profilaxis antimaniaca ya está siendo proporcionada completamente por un antipsicótico atípico, entonces el nuevo medicamento podría reemplazar al litio a través de una estrategia de cambio. La toma de decisiones también debe abordar la eficacia para las condiciones comórbidas, así como las preocupaciones sobre la tolerabilidad. En principio, en igualdad de condiciones, se prefiere un cambio a un complemento 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 el uso racional de la polifarmacia a través de complementos en los tratamientos es a menudo necesario. Para situaciones en las que los pacientes experimenten un episodio depresivo mientras ya reciben un antidepresivo en la dosis adecuada, se debe considerar seriamente la interrupción o el cambio de la clase de antidepresivo, a menos que se aprecien beneficios claros en la reducción de 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 complementaria 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 divalproato (nivel 2) [242](#) , [258](#) se incluye como opción de segunda línea.

El uso adyuvante del tratamiento antidepresivo (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] o bupropión) con litio/divalproato o un antipsicótico atípico también se puede considerar como un tratamiento complementario de segunda línea. Si bien algunos estudios individuales no lograron demostrar la eficacia del tratamiento antidepresivo adyuvante, un metanálisis reciente (nivel 1) respalda la eficacia, aunque con un tamaño del efecto pequeño. [259](#)

Este es un aspecto clave de la toma de decisiones con respecto a los antidepresivos, ya que históricamente gran parte del enfoque se ha centrado en el riesgo de cambio maniaco o ciclos rápidos, 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 guías CANMAT, que anteriormente daban como recomendación de primera línea a los antidepresivos ISRS/bupropión complementarios. Según las recomendaciones del ISBD Antidepressant Task Force, [260](#) idealmente, los antidepresivos deben evitarse, o usarse con precaución si es necesario, en pacientes con antecedentes de manía o hipomanía inducida por antidepresivos, características mixtas actuales o predominantes, o ciclos rápidos recientes. Los pacientes y los cuidadores (según corresponda) deben recibir información sobre los síntomas de alerta temprana de cambio de humor o aceleración del ciclo, y los antidepresivos deben suspenderse si surgen. *La monoterapia* antidepresiva NO debe usarse 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 de pulso breve, aunque no hay datos suficientes para guiar la decisión de colocación unilateral o bilateral para la depresión bipolar. [261](#) Las opciones adicionales de segunda línea incluyen cariprazina, con eficacia demostrada a través de un ECA grande [262](#) y un análisis combinado de un ECA fallido y un ECA positivo [263](#) (nivel 2), aunque hay menos experiencia clínica que avale su uso. La combinación de olanzapina y fluoxetina (nivel 2) [264](#) , [265](#) es eficaz y también se recomienda como opción de segunda línea.

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

4.4.5. Paso 5: añadir o cambiar de tratamiento (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 monoterapia con carbamazepina (nivel 2) [242](#) u olanzapina (nivel 1). [242](#)

Tabla 15

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

	<u>Agente</u>	<u>Nivel de evidencia</u>
<u>tercera línea</u>	<u>Aripiprazol (adj)</u>	<u>Nivel 4</u>
	<u>Armodafinilo (adj)</u>	<u>Nivel 4</u>
	<u>Asenapina (adj)</u>	<u>Nivel 4</u>
	<u>Carbamazepina</u>	<u>Nivel 2</u>
	<u>Ácido eicosapentaenoico (EPA) (adj)</u>	<u>Nivel 2</u>
	<u>Ketamina (IV) (adj.)</u>	<u>Nivel 3</u>
	<u>Terapia de luz +/- privación total del sueño (adj)</u>	<u>Nivel 3</u>
	<u>Levotiroxina (adj)</u>	<u>Nivel 3</u>
	<u>Modafinilo (adj)</u>	<u>Nivel 2</u>
	<u>N -acetilcisteína (adj)</u>	<u>Nivel 3</u>
	<u>Olanzapina</u>	<u>Nivel 1</u>
	<u>Pramipexol (adj.)</u>	<u>Nivel 3</u>
	<u>Estimulación transmagnética repetitiva (rTMS) (adj)</u>	<u>Nivel 2</u>
	<u>IRSN/IMAO (adjetivo)</u>	<u>Nivel 2</u>
<u>No recomendado</u>	<u>Monoterapia antidepresiva</u>	<u>Nivel 2 negativo</u>
	<u>aripiprazol</u>	<u>Nivel 1 negativo</u>
	<u>Lamotrigina + ácido fólico</u>	<u>Nivel 2 negativo</u>
	<u>Mifepristona (adj)</u>	<u>Nivel 2 negativo</u>

adj, adjunto; IMAO, inhibidor de la monoaminoxidasa; SNRI, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

Los agentes que se pueden aplicar de manera adjunta incluyen aripiprazol (nivel 4), [266](#) , [267](#) armodafinilo (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](#) La rTMS dirigida a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda o derecha (nivel 3) [275](#) también se puede usar además de la medicación. Otras clases de antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN] y los inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO], podrían usarse de manera complementaria, pero los médicos deben garantizar una profilaxis antimaniaca adecuada en tales situaciones, ya que los IRSN y los IMAO tienen una mayor propensión que otros antidepresivos. para inducir el cambio maniaco 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

Armodafinil y modafinil como agentes de tercera línea para la depresión bipolar I: Resumen de evidencia [La figura en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

Los tratamientos auxiliares como el ácido eicosapentaenoico (EPA) (nivel 2) complementario, [169](#), [279](#), [280](#) N-acetilcisteína (nivel 3), [281](#) y la fototerapia (nivel 3), [282](#) incluida la luz brillante administrada al mediodía (nivel 3), [283](#) son también se recomiendan como opciones de tratamiento de tercera línea para usar junto con otros medicamentos. Puede haber beneficios adicionales al usar la fototerapia 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, efecto de corta duración y falta de datos de seguridad a largo plazo, ha sido relegado a un tratamiento de tercera línea, con recomendaciones de reservarlo 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 respuesta al tratamiento, la ketamina se puede considerar antes en el orden del tratamiento, aunque los médicos deben ser conscientes de que los datos de eficacia son limitados y 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 que lo confirme. [284](#) Además, los médicos deben ser conscientes del posible abuso de la 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 existen dudas sobre 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 media en el puntaje de cambio de la escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) fue de solo 1,12 puntos, lo que no es clínicamente significativo y, por lo tanto, no se recomienda (nivel 1 negativo). Monoterapia con ziprasidona o terapia adyuvante (nivel 1 negativo), [242](#), [294](#) lamotrigina en combinación con ácido fólico (nivel 2 negativo), [251](#) y mifepristona (adyuvante) (Nivel 2 negativo) [295](#) tampoco se recomiendan debido a la evidencia de falta de eficacia antidepresiva (Mesa [15](#)).

4.4.7. Ninguna recomendación/agentes específicos que requieran mayor estudio

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 (adjunto) (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 orientar las opciones de tratamiento

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

Necesidad de una respuesta rápida

Entre las opciones de primera línea recomendadas, la quetiapina y la lurasidona se separaron del placebo en los ensayos clínicos en 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 TEC se recomienda como una opción de segunda línea, también se puede usar antes cuando es imperativa una respuesta rápida. Las opciones de segunda línea como la cariprazina y la olanzapina-fluoxetina también se separaron del placebo ya en la semana 1 y también se pueden considerar cuando se desea 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 cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y, por lo tanto, no es ideal para pacientes que requieren una respuesta rápida. Lamotrigina, sin embargo, es bien tolerada,[309](#)

Respuesta al tratamiento previo

El uso complementario de antidepresivos puede ser apropiado en pacientes con respuesta antidepresiva previa si no hubo antecedentes de cambio emergente del tratamiento. [310](#)

Angustia ansiosa

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

características mixtas

Muchos pacientes con depresión bipolar también experimentarán al menos características maníacas o hipomaníacas subsindrómicas, y esta presentación se asocia con síntomas depresivos más graves, así como con una tasa más alta de consumo de sustancias y enfermedades cardiovasculares. [317](#) Para muchos de estos pacientes, la terapia combinada será necesaria para abordar adecuadamente los síntomas. [318](#) El análisis combinado 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 demostrando eficacia. [319](#) Además, se ha demostrado que la lurasidona tiene eficacia en el tratamiento de los síntomas tanto depresivos como hipomaníacos en MDD con características mixtas. [320](#) El ISBD Task Force 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 los rasgos melancólicos; sin embargo, la experiencia clínica sugiere que la TEC es muy efectiva en esta población.

Rasgos atípicos

Existe alguna evidencia de la eficacia de la tranilcipromina 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 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. Dado que no hay pruebas que respalden ningún agente específico para tratar la depresión aguda durante una fase de ciclos rápidos, se debe seleccionar la farmacoterapia adecuada en función de la eficacia en las fases aguda y de mantenimiento. El litio, el divalproato, la olanzapina y la quetiapina parecen tener eficacias de mantenimiento comparables en estos pacientes. [219](#) Por el contrario, 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 concomitante de estabilizadores del estado de ánimo. [324](#)

Patrón estacional

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

5. TERAPIA DE MANTENIMIENTO DEL 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. Cada vez hay más pruebas que sugieren que, para un subgrupo de pacientes, el 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, disminución de la recuperación y el funcionamiento interepisódico, mayor tasa y gravedad 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 se inicie un tratamiento integral incluso después de un primer episodio. [63](#) Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento efectivo, temprano en el curso de la enfermedad, revierte el deterioro cognitivo y preserva la plasticidad cerebral, particularmente en aquellos que permanecen libres de episodios, [326](#) , [327](#) y, por lo tanto, puede conducir a un mejor pronóstico y minimizar 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 volumétricos y cognitivos. [329](#) , [330](#)

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

5.2. Adherencia al tratamiento

La concordancia entre los puntos de vista del médico y del paciente sobre la enfermedad y el tratamiento es un determinante crucial de la adherencia, [339](#) y refuerza la necesidad de un enfoque colaborativo 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](#) La falta de adherencia al tratamiento no reconocida puede llevar a los médicos a creer que el paciente no responde, lo que da lugar a aumentos de dosis innecesarios (especialmente problemáticos para fármacos con un índice terapéutico estrecho), cambios de medicación o fármacos adyuvantes. [341](#) La suspensión del tratamiento puede precipitar la recurrencia; Entre el 50 % y el 90 % de los pacientes que suspenden el litio experimentan una recurrencia dentro de los 3 a 5 meses, [345](#) , [346](#) y la interrupción rápida del litio se asocia con un mayor riesgo de recurrencia que la interrupción gradual. [347](#) La retirada de otros estabilizadores del estado de ánimo también predice la recurrencia. [348](#) , [349](#) Los riesgos de hospitalización, suicidio y pérdida de productividad también aumentan con la falta de cumplimiento o la interrupción. [350](#) , [351](#) , [352](#) En la Tabla [16.353](#)

Tabla 16

Factores de riesgo de adherencia parcial o no adherencia a la medicación

Sociodemografía	Hombre, menor edad, bajo nivel educativo, soltero
Psicológico	Mal conocimiento, falta de conciencia de la enfermedad, actitud negativa hacia el tratamiento, miedo a los efectos secundarios, actitud negativa hacia la medicación, baja satisfacción general con la vida, bajo funcionamiento cognitivo
comorbilidad	Consumo de alcohol o cannabis, trastorno obsesivo compulsivo
Social	Sin actividades sociales, incapacidad laboral
Cronología	Edad de inicio más joven, estado hospitalario actual, hospitalización o intento de suicidio en los últimos 12 meses
Características de la enfermedad	Episodio mixto, ciclado rápido, delirios y alucinaciones, mayor gravedad de la enfermedad, diagnóstico de BDI, mayor número de episodios
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos secundarios de medicamentos, eficacia inadecuada de medicamentos, uso de antidepresivos, dosis bajas de tratamiento

Los metanálisis indican que las intervenciones dirigidas a involucrar a los pacientes en el tratamiento pueden más que duplicar el cumplimiento 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 incumplimiento para optimizar la aceptabilidad de las terapias farmacológicas. [353](#) , [355](#) , [356](#) , [357](#)

5.3. Intervenciones psicosociales para la terapia de mantenimiento

Aunque la farmacoterapia es la base del tratamiento de mantenimiento en TB, a menudo es insuficiente para prevenir la recurrencia. Durante las últimas dos décadas, varios ensayos controlados han examinado la eficacia de los tratamientos psicosociales complementarios para reducir la recurrencia. En promedio, los tratamientos psicosociales complementarios reducen las tasas de recurrencia en aproximadamente un 15 %. Por lo tanto, las intervenciones psicosociales complementarias son un componente importante del manejo del 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. Se deben ofrecer opciones adicionales de segunda línea, como CBT (nivel 2) y FFT (nivel 2), y opciones de tercera línea, como IPSRT (nivel 2) y apoyo de pares (nivel 2) en función de las fortalezas y necesidades individuales.

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

La evidencia de los ECA está en el centro de las recomendaciones de estas guías. No obstante, los ECA no son la única fuente de información clínicamente útil, particularmente cuando se evalúa la terapia de mantenimiento. Los ECA ofrecen plazos de seguimiento relativamente limitados mientras que, para algunos pacientes, el tratamiento de mantenimiento puede extenderse durante décadas. Además, los nuevos medicamentos a menudo se evalúan en estudios con un diseño enriquecido (que incluyen solo pacientes que respondieron al medicamento en estudio en la fase aguda), lo que limita la posibilidad de generalizar los hallazgos positivos a los pacientes que respondieron al medicamento de forma aguda.

Se pueden obtener datos útiles de grandes bases de datos, a menudo de toda la población, construidas a partir de historias clínicas electrónicas o registros electrónicos de pacientes con un gran número de pacientes que serían difíciles de obtener en ECA. En algunos casos, permiten comparaciones de múltiples tratamientos. [358](#) , [359](#) , [360](#) Estos grandes números 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 alcanza varias décadas. [363](#) , [364](#) , [365](#) Esto tiene el costo de la generalización, en términos de selección de pacientes y asignación de tratamiento no aleatoria.

5.5. Tratamientos farmacológicos para la terapia de mantenimiento

Como en las secciones anteriores, los tratamientos farmacológicos para la terapia de mantenimiento se han evaluado utilizando los criterios de solidez de la evidencia para la eficacia (Tabla [1](#)) así como seguridad y 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	●	●	●	● ^d	●	+	++	+++	++
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	● ^e	● ^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 manejo de episodios maníacos o depresivos agudos tienen eficacia profiláctica. En general, los medicamentos que han resultado efectivos en la fase aguda deben continuarse 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 están estables, la evidencia preliminar sugiere que la suspensión de los antidepresivos puede contribuir a la desestabilización. [366](#)

Los ensayos clínicos han demostrado que muchos antipsicóticos atípicos son efectivos 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 de episodios depresivos. Sin embargo, muchos de estos ensayos se han realizado 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 depresiva en los grupos de placebo en dichos estudios han sido bajas, lo que compromete el poder estadístico para probar la eficacia de estos agentes en la prevención de recaídas depresivas. Por lo tanto, aún se desconoce la eficacia de muchos de estos agentes para prevenir las recaídas depresivas.

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

El control clínico continuo, incluidos los niveles sanguíneos del medicamento, según corresponda, también es una parte crucial del tratamiento de mantenimiento que debe usarse para mejorar la adherencia al medicamento, la detección de síntomas tempranos de recurrencia y el control 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, en función del conocimiento del uso actual y previo del medicamento y la respuesta, la seguridad y tolerabilidad de cada agente, la polaridad predominante del episodio y la clínica. características que pueden influir en el pronóstico (consulte “Características clínicas que ayudan a orientar las opciones de tratamiento”). Al igual que con el tratamiento de la manía y la depresión aguda, recomendamos que las opciones de tratamiento para el tratamiento de mantenimiento del TB sigan la jerarquía que se muestra en la Tabla [17a](#) menos que la preferencia del paciente u otras

consideraciones como respuesta/falta de respuesta previa, tolerabilidad o polaridad predominante justifiquen otras opciones. De manera similar, como regla general, si un paciente ha sido tratado por un episodio agudo del estado de ánimo y respondió a un tratamiento de mantenimiento de primera línea, recomendamos continuar con ese tratamiento de mantenimiento incluso si se encuentra más abajo en la jerarquía. Por ejemplo, si un paciente respondió a asenapina en un episodio maníaco agudo, se debe continuar con asenapina, incluso si se encuentra 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 fuera del episodio agudo.

Existe evidencia de que el riesgo de recurrencia se reduce cuando se combina un antipsicótico con litio/divalproato. Cuando se usó una terapia combinada de un antipsicótico atípico con litio/divalproato para tratar la manía aguda, continuar con 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 6 meses siguen siendo inciertos. Por lo tanto, se recomienda a los médicos que reevalúen los riesgos y los beneficios después de 6 meses de respuesta sostenida para determinar si se justifica la terapia de combinación de mantenimiento con un antipsicótico atípico.

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](#) las 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 BD. Los datos recientes sugieren que la asenapina (nivel 2) [374](#) es eficaz para prevenir los episodios maníacos y depresivos y, por lo tanto, se recomienda como tratamiento de primera línea. Finalmente, el aripiprazol oral (nivel 2) [375](#), [376](#) o una vez al mes (nivel 2) [377](#) también se recomienda como monoterapia de primera línea dada 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 para prevenir la 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 evidencia ECA, ensayo controlado aleatorio [La figura en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

Las terapias combinadas adicionales incluidas como primera línea incluyen la terapia adyuvante de quetiapina con litio/divalproato (nivel 1), [378](#), [379](#) que ha demostrado eficacia en la prevención de cualquier episodio del estado de ánimo, maníaco o depresivo. El 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 continúan sintomáticos mientras reciben un agente de primera línea o una combinación, se debe optimizar la dosificación y se deben identificar y abordar los problemas de incumplimiento antes de pasar al paso 3.

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

Si el tratamiento con uno o una combinación de los agentes de primera línea en dosis óptimas es inadecuado o no se tolera, el siguiente paso es cambiar o agregar un agente de primera línea alternativo. Debido a que existen múltiples agentes de primera línea con datos significativos de eficacia y relativa seguridad y tolerabilidad, el uso de agentes de segunda línea solo se recomienda después de ensayos fallidos 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 anímico, maníaco o depresivo, se considera un tratamiento de segunda línea debido a cuestiones de seguridad como el síndrome metabólico. La monoterapia con risperidona inyectable de acción prolongada quincenal (nivel 1) [383](#) o la terapia adyuvante (nivel 2) [384](#) ha demostrado eficacia 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 en la prevención de cualquier episodio del estado de ánimo y en la prevención de la manía pero no de la depresión. [367](#) La carbamazepina (nivel 2) no se evaluó en ningún ensayo grande controlado con placebo, pero los ensayos de comparación activa respaldan su eficacia. [385](#) La paliperidona (nivel 2) fue más eficaz que el placebo para prevenir cualquier episodio maníaco o del estado de ánimo, pero menos eficaz que la olanzapina. [386](#)

Se ha demostrado que la terapia adyuvante oral con ziprasidona (nivel 2) [387](#) es eficaz en la prevención de cualquier estado de ánimo o episodio 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 de lurasidona en la prevención de cualquier episodio del estado de ánimo (pero no episodios maníacos o depresivos individualmente) en un ensayo controlado con una separación significativa del placebo en la prevención de episodios del estado de ánimo en aquellos con un episodio depresivo índice. [388](#) Por lo tanto, la terapia adyuvante con lurasidona puede ser apropiada para aquellos que respondieron a este medicamento durante un episodio depresivo índice.

5.5.5. Paso 5: añadir o cambiar de tratamiento (agentes de tercera línea)

tercera línea

Los agentes de tercera línea se enumeran alfabéticamente en la Tabla [18](#). Hubo una tendencia a la superioridad del aripiprazol adyuvante con lamotrigina (nivel 2) [389](#) en comparación con la monoterapia con lamotrigina en la prevención de la manía; por lo tanto, esta combinación puede proporcionar una 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 de forma aguda 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 (adj)	Nivel 4
	Gabapentina (adj)	Nivel 4
	Olanzapina + fluoxetina	Nivel 2
No recomendado	perfenazina	Nivel 2 negativo
	Antidepresivos tricíclicos	Nivel 2 negativo

adj, adjunto.

5.5.6. Ninguna recomendación/agentes específicos que requieran mayor estudio

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

4 negativo) y 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 el tratamiento de mantenimiento

No se recomienda la perfenazina para el mantenimiento basado en la evidencia de que los pacientes tratados con perfenazina 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 solo con el estabilizador del estado de ánimo (nivel 2 negativo). [397](#) No se recomienda la monoterapia con antidepresivos tricíclicos o la terapia de mantenimiento adyuvante 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 qué tan eficaz es un fármaco en comparación con otro (o placebo) en grupos de pacientes. Determinar el grado de respuesta a largo plazo en un paciente individual requiere una evaluación diferente y puede llevar una cantidad considerable de tiempo. Pocos pacientes manejan BD de por vida con monoterapia; la mayoría requerirá terapias combinadas a corto o largo plazo para abordar 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 eficaz 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 los correlatos no específicos de un buen pronóstico de la enfermedad de los factores específicos de la respuesta a un estabilizador del estado de ánimo en particular. Los datos disponibles provienen principalmente de estudios naturalistas/de cohortes y de pocos ensayos aleatorios. [405](#) No obstante, varios predictores tentativos están surgiendo de los datos disponibles.

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

En general, el litio es el estándar de oro para el tratamiento de mantenimiento, ya que es eficaz para prevenir los episodios maníacos y depresivos (la magnitud de la eficacia profiláctica es mayor contra la manía que contra la depresión) y parece tener cierto grado de efectos antisuicidas. [352](#) , [369](#) , [409](#) , [410](#) , [411](#) , [412](#) , [413](#) Los pacientes que responden bien al tratamiento con litio generalmente tienen un curso clínico previo al tratamiento remitente episódico, antecedentes familiares de TB (especialmente TB que responde al litio), bajas tasas 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, con un estudio que muestra que los pacientes que tienen un familiar que responde al litio tienen un 67 % de probabilidad de que también responda al litio, en comparación con el 35 % de los que no tienen un familiar que responda al litio. [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 más bajos de mioinositol 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 personas con TB eran hiperexcitables y su actividad fue modificada selectivamente por litio *in vitro de acuerdo con la respuesta clínica*. [419](#)

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

Faltan datos para diferenciar a los que responden a la medicación antipsicótica 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 guías de tratamiento), y los biomarcadores son intrigantes pero carecen de replicación suficiente y no están fácilmente disponibles.

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

Trastorno bipolar refractario al tratamiento

La refractariedad al tratamiento puede estar relacionada con la falta de adherencia a los medicamentos orales, la imposibilidad de optimizar el tratamiento/terapias con medicamentos orales basados en la evidencia, las comorbilidades que complican la respuesta terapéutica o la resistencia real a la farmacoterapia. Se recomienda a los médicos que realicen una evaluación integral para determinar los factores responsables de la refractariedad al tratamiento. Deben emplearse dosis adecuadas de agentes de primera y segunda línea durante un período de tiempo adecuado (p. ej., esto generalmente se individualiza según el curso previo de los episodios del estado de ánimo en cada paciente) para evaluar la respuesta profiláctica. Las comorbilidades deben abordarse con estrategias farmacológicas o psicológicas, según corresponda. Si bien no se recomienda de forma rutinaria el genotipado de las enzimas del citocromo P450, como 2D6 y 3A4, que metabolizan la mayoría de los fármacos psicotrópicos,

En los pacientes que no cumplen, se deben utilizar estrategias psicosociales como la psicoeducación para mejorar la adherencia al tratamiento. Si no son efectivos, se deben ofrecer medicamentos inyectables de acción prolongada. Se ha demostrado que la monoterapia inyectable de acción prolongada con risperidona [383](#) o la terapia adyuvante (nivel 2) [384](#) una vez cada 2 semanas o la monoterapia inyectable con aripiprazol una vez al mes (nivel 2) [377](#) son eficaces para prevenir la recaída de los episodios del estado de ánimo en pacientes con TB.

Hay una escasez de datos de ensayos clínicos para informar las opciones de tratamiento para el manejo de pacientes con BD refractario. Se ha demostrado que el tratamiento adyuvante con clozapina es eficaz para reducir los síntomas y el uso total de medicación en pacientes resistentes al tratamiento. [162](#)

6. TRASTORNO BIPOLAR II

6.1. Presentación del trastorno bipolar II

BDII es un trastorno distinto de BDI, con una prevalencia canadiense similar (0,67% en comparación con 0,87% para BDI). [7](#) El diagnóstico de BDII requiere uno o más episodios de hipomanía, uno o más episodios de depresión y la 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. A diferencia de la manía, no pueden ser lo suficientemente graves como para causar un deterioro marcado o requerir hospitalización, y debe haber ausencia de psicosis. Además, el 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 principio 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 al BDII es comparable a la asociada al BDI [14](#), [424](#) y la carga económica del 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 anímicos predominantemente en la fase depresiva. [427](#), [428](#) Las tasas de intento y suicidio consumado son similares en BDI y BDII, con aproximadamente un tercio de los pacientes con BDII intentando suicidarse durante el curso de sus enfermedades [429](#) y uno de cada veinticinco completando el suicidio. [430](#)

6.2. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar II

6.2.1. Consideraciones generales para interpretar las recomendaciones

El tratamiento de BDII ha sido poco estudiado en relación con BDI. Esto probablemente se deba a la impresión de larga data pero desacreditada de BDII como una forma menos grave de BD. El número de ECA en BDII es sustancialmente menor que en BDI, y los estudios que existen con frecuencia tienen poco poder estadístico. 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, hay suficientes excepciones para sugerir que esto no debe darse por sentado. [248](#), [405](#), [431](#) Este también es el caso de los antidepresivos, que pueden tener una relación riesgo-beneficio más favorable en BDII (revisado 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 escasez relativa de ensayos clínicos grandes y metodológicamente sólidos en BDII crea desafíos en la formulación de guías 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 una conciencia de los matices de los estudios disponibles y una mayor confianza en la experiencia clínica. Por lo tanto, nos hemos esforzado por ser claros al esbozar la justificación para seleccionar los tratamientos de primera, segunda y tercera línea para la hipomanía, la depresión y el tratamiento de mantenimiento de esta importante enfermedad. Claramente, existe una necesidad apremiante de ensayos con un poder estadístico adecuado 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 estar asociada 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 interrupción de los agentes que pueden empeorar o prolongar los síntomas, incluidos los antidepresivos y estimulantes, y el inicio de la farmacoterapia adecuada.

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 hipomanía aguda. Los estudios generalmente sugirieron eficacia pero todos tenían debilidades significativas, incluyendo uno o más de: (i) tamaños de muestra pequeños, (ii) muestras mixtas con BDI, BDII y BD NOS; (iii) muestras mixtas con hipomanía y manía, y (iv) hallazgos positivos en algunos pero no en todos los resultados. El pequeño número de pacientes y las muestras mixtas significan que incluso los ensayos controlados con placebo solo cumplieron los criterios para el nivel de evidencia 4 (Tabla [1](#)).

Estas limitaciones metodológicas, junto con la falta de evidencia de ensayos clínicos para muchos medicamentos, dificultan hacer sugerencias específicas para el tratamiento de la hipomanía. La experiencia clínica sugiere que todos los medicamentos antimaniacos también son eficaces en la hipomanía. Por lo tanto, cuando la hipomanía es frecuente, grave o lo suficientemente debilitante como para requerir tratamiento, los médicos deben considerar los estabilizadores del estado de ánimo como el litio o el divalproato y/o los 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 correspondientes.

Tabla 19
Fuerza de la evidencia y recomendaciones de tratamiento para el manejo 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
	TEC	(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
	Hormonas tiroideas T3/T4 (adj)	Nivel 4
	tranilcipromina	Nivel 3
	ziprasidona ^b	Nivel 3

Recomendación	Agente	Nivel de evidencia
No recomendado	paroxetina	2 negativos

adj, adjunto; 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 de diseño idéntico 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](#) Esto probablemente se deba a que la muestra más pequeña de pacientes con BDII (solo aproximadamente la mitad de los pacientes con BDII que BDI se inscribieron en cada uno de los ensayos) proporcionó menos poder estadístico para 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](#)). Lamotrigina (nivel 2) también se recomienda como agente de segunda línea a pesar de la evidencia contradictoria, con la justificación para esto proporcionada en la Figura [7](#). La TEC (nivel 3) ²⁶¹ también se puede considerar de segunda línea y es una buena opción, particularmente para pacientes refractarios al tratamiento 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; ECA, ensayo controlado aleatorizado [La figura en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

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; TDM, trastorno depresivo mayor; ECA, ensayo controlado aleatorizado [La figura en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

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

Lamotrigina como agente de segunda línea para la depresión bipolar II: Resumen de evidencia BDI, trastorno bipolar tipo I; BDII, trastorno bipolar tipo II; ECA, ensayo controlado aleatorizado [La figura en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

tercera línea

Las opciones de tercera línea incluyen monoterapia con divalproato (nivel

4) [258](#), [459](#), [461](#), [462](#), [463](#), [464](#), [465](#), [466](#) fluoxetina (principalmente para pacientes con depresión pura) (nivel

3) [467](#) , [468](#) , [469](#) tranilcipromina (nivel 3) , [278](#) o ziprasidona (únicamente para pacientes con depresión e hipomanía mixta) (nivel 3). [470](#) , [471](#) Aditivo agomelatina (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 rápido inicio de eficacia y se puede considerar para pacientes refractarios a los tratamientos de primera y segunda línea, así como para aquellos que necesitan una respuesta rápida.

Ninguna recomendación/agentes específicos que requieran mayor estudio

Varios agentes no tienen datos suficientes para garantizar recomendaciones específicas para la depresión BDII, incluida la estimulación de electroterapia craneal (CES), [479](#) dextrometorfano + quinidina, [480](#) terapia de luz, [481](#) , [482](#) , [483](#) , [484](#) , [485](#) lisdexanfetamina (adyuvante), [300](#) olanzapina , [486](#) pioglitazona, [302](#) adyuvante pregnenolona, [306](#) celecoxib, [297](#) levetiracetam, [487](#) adyuvante lisdexanfetamina, [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 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 recaídas, reducir los síntomas subsindrómicos y mejorar la calidad de vida. Al igual que con BDI, la selección de un agente debe basarse en el tratamiento de fase aguda. Los agentes recomendados y sus calificaciones 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 la monoterapia con quetiapina la continuaron o cambiaron a placebo. [495](#)Un análisis combinado informó que los pacientes tratados con quetiapina tuvieron un tiempo significativamente más largo para recaer en cualquier episodio del estado de ánimo (hazard ratio [HR] 0,33, o una reducción del 67 % en el riesgo de recaída) y en depresión (HR 0,28 o un 72 % de riesgo reducción). El tiempo hasta la recaída en la hipomanía no fue significativamente mayor (HR 0,65 o una reducción del riesgo del 35 %). Este último hallazgo puede estar relacionado con la baja tasa base de hipomanía, que ocurrió 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 del 42 % para cualquier recaída, 48 % para depresión y 30 % para manía. La quetiapina adyuvante también se estudió en un ensayo simple ciego de seis meses que asignó al azar a pacientes con BDI o BDII a litio o quetiapina agregada al tratamiento habitual. 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.

litio _ En tres ECA controlados con placebo realizados en las décadas de 1970 y 1980 (duración = 11 a 25 meses), el litio disminuyó la frecuencia o la gravedad de los episodios hipomaniacos y depresivos. [399](#) , [450](#) , [452](#) Los niveles séricos de

litio fueron de 0,8 a 1,2 mEq/L. Varios estudios de comparación activa también respaldan el litio. Como se señaló anteriormente, el litio fue tan efectivo como la quetiapina para prevenir la recaída en un ensayo simple ciego de seis meses. [453](#) Un estudio de 20 meses que comparó el litio y el divalproato en ciclos rápidos de BDI + BDII encontró que los dos fármacos eran igualmente efectivos para prevenir las recaídas. [496](#) Los autores señalaron 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 y subclínica. [405](#) Por el contrario, las comparaciones directas con antidepresivos (revisadas a continuación) encontraron que el litio no fue tan efectivo para prevenir la recaída depresiva como la fluoxetina o la venlafaxina. [469](#), [497](#) Esto puede explicarse por los niveles medios de litio, que fueron de 0,7 mEq/L en ambos estudios, mientras que el ensayo de fluoxetina también se enriqueció para los que respondieron a la fluoxetina.

Los datos naturalistas a largo plazo también brindan un fuerte apoyo para el litio. En un estudio de 6 años de pacientes con BDI o BDII (39 % con BDII), el litio redujo el tiempo de hipomanía/manía en un 61 % y el tiempo de 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 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 de ciclo rápido + BDII, el análisis post hoc mostró que significativamente más pacientes con BDII tratados con lamotrigina que tratados con placebo se mantuvieron estables sin recurrencia en ningún episodio del estado de ánimo, [323](#) aunque la lamotrigina no fue superior al placebo en BDI. En un ECA grande de 52 semanas en BDI + BDII, la lamotrigina adyuvante 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](#) Los ensayos abiertos y las revisiones retrospectivas de gráficos también respaldan la 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 ECA pequeño de 6 meses en pacientes con BDII que respondieron de forma aguda a venlafaxina o litio sin cambio hipomaniaco, hubo una tendencia a tasas más bajas de recaída en la depresión para los pacientes tratados con venlafaxina. Además, la tasa de respuesta sostenida fue significativamente mayor en quienes continuaron con venlafaxina en comparación con quienes continuaron con litio. [497](#) No se produjeron episodios hipomaniacos en ninguno de los grupos.

fluoxetina. En un ECA de 50 semanas, el tiempo medio hasta la recaída en la depresión fue significativamente mayor para la fluoxetina que para el litio o el placebo. Los pacientes habían respondido de forma aguda a la fluoxetina de etiqueta abierta, lo que enriqueció la muestra para la respuesta a la fluoxetina. Los episodios hipomaniacos ocurrieron con una frecuencia igualmente baja en los tres grupos. [469](#) En un pequeño ensayo separado de 6 meses controlado con placebo, hubo una tendencia estadística de tasas de recaída más bajas 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](#) pueden considerarse de tercera línea opciones

6.2.4.1. Ninguna recomendación/agentes específicos que requieran mayor estudio

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 diversas etapas del ciclo reproductivo

7.1.1. Asesoramiento previo a la concepción, psicoeducación y anticoncepción

Se debe plantear la importancia del asesoramiento previo a la concepción con todas las mujeres en edad fértil. Debe proporcionarse a todas las pacientes al menos 3 meses antes de considerar el embarazo o inmediatamente para aquellas que ya están embarazadas. Los temas planteados con mayor frecuencia 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 para revisar incluyen el efecto de BD sobre 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 crítica en el manejo previo a la concepción de BD. Por ejemplo, las mujeres embarazadas con BD tienen sobrepeso con mayor frecuencia, fuman tabaco con mayor frecuencia durante el embarazo, tienen una dieta de peor calidad y presentan con mayor frecuencia antecedentes de abuso de drogas y alcohol durante 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 continuar, suspenderse o cambiarse; y si se necesitan cambios en la dosis. Es posible que sea necesario suspender los antipsicóticos convencionales y la risperidona para aumentar la probabilidad de concepción, ya que estos medicamentos a menudo aumentan los niveles de prolactina sérica y, por lo tanto, interfieren con la ovulación y disminuyen la fertilidad. [510](#) Para las mujeres que desean tener un embarazo sin medicamentos, podría ser apropiado que se les reduzca gradualmente uno o más medicamentos psicotrópicos antes de la concepción, siempre que hayan estado clínicamente estables durante un mínimo de 4 a 6 meses y se consideren de bajo riesgo de embarazo. recaída. La información sobre los efectos teratogénicos potenciales de los diferentes medicamentos psicotrópicos, así como las limitaciones de la evidencia científica, deben discutirse y considerarse cuidadosamente. Idealmente, la decisión de suspender los medicamentos antes de la concepción debería ocurrir solo después de un análisis individualizado y cuidadoso de los beneficios y los riesgos para una paciente determinada. [511](#) , [512](#) , [513](#) Si se requiere farmacoterapia, se recomienda la monoterapia a la dosis mínima efectiva siempre que sea posible. [514](#) , [515](#)

La consejería anticonceptiva, incluido el énfasis en su eficacia para reducir la probabilidad de embarazos no deseados, debe incluirse como parte de un plan de tratamiento integral para mujeres con BD.

Varios anticonvulsivos, incluidos carbamazepina, topiramato y lamotrigina, pueden afectar la farmacocinética de los anticonceptivos orales y algunos pueden reducir significativamente la eficacia de los anticonceptivos orales, y esto debe tenerse en cuenta 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 que indiquen 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 deben usarse en niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, a menos que los tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren debido a su alto poder teratogénico. potencial y riesgo de trastornos del desarrollo en lactantes expuestos al valproato en el útero”. Health Canada también recomienda que las mujeres en edad fértil usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y estén informadas de los riesgos asociados con el uso de productos con valproato durante el embarazo, y en las mujeres que planean quedar embarazadas se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes a la concepción. [519](#)

Independientemente de las decisiones de tratamiento tomadas antes o después de la concepción, también es importante trabajar con la paciente para desarrollar y acordar un programa de seguimiento y un plan de tratamiento que se implementará 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 las limitaciones con los datos. Es importante reconocer el deseo del paciente de hacer lo correcto para el niño y apoyar la decisión tomada. Siempre que sea apropiado, involucre a los socios en la discusión y revise la decisión y la evidencia que la respalde 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 pruebas de detección de TB durante el embarazo y el puerperio. [521](#) , [522](#) Las herramientas de detección estandarizadas como el Cuestionario de Trastornos del Estado de Ánimo solos o junto con la Escala de Depresión Postnatal 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. También se debe evaluar a las mujeres para detectar otros trastornos psiquiátricos que comúnmente ocurren junto con el TB, 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 TB en el embarazo y el puerperio, es una buena práctica clínica fomentar 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 TB que interrumpieron un estabilizador del estado de ánimo y el 37 % de las que mantuvieron uno o más estabilizadores del estado de ánimo experimentaron un episodio del estado de ánimo, predominantemente depresiva o mixta—durante el embarazo. Para casi la mitad de los pacientes, la recurrencia ocurrió en el primer trimestre, con una mediana de tiempo de recurrencia para aquellos que interrumpieron abruptamente el tratamiento de 2 semanas, en comparación con 22 semanas para aquellos que descontinuaron gradualmente. [511](#) Sin embargo, estudios de atención primaria, así como de centros obstétricos, encontraron bajas tasas de recaídas u hospitalizaciones en el embarazo. [526](#)

Se deben seguir las jerarquías presentadas a lo largo de estas pautas 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 los EE. UU. (FDA).) sitio web (<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/WomensHealthTopics/ucm117976.htm>).

Mesa 21 incluye una breve descripción de los medicamentos comúnmente utilizados en BD y las categorías de riesgo. Esta lista no debe verse como completa o completa. Además, la FDA reemplazó estas categorías de riesgo en 2015 con la regla final de etiquetado de embarazo y lactancia (PLLR) con secciones y subsecciones narrativas. Por ejemplo, para el embarazo, la información de cada medicamento se proporciona mediante los siguientes subtítulos: Registro de exposición durante el embarazo, Resumen de riesgos, Consideraciones clínicas y Datos. Las últimas tres subsecciones se aplican a los riesgos de medicamentos 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 PLLR de la FDA, si está disponible, en colaboración con el paciente y sus familiares para tomar decisiones finales sobre el tratamiento.

Tabla 21

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

	Categoría de riesgo de embarazo ^b	Categoría de riesgo de lactancia ^c
Litio	D	L4
anticonvulsivos		
Carbamazepina	D metro	L2
divalproex	D metro	L4
lamotrigina	cm _	L2
Antipsicóticos atípicos		
aripiprazol	cm _	L3
clozapina	B m	L3
Olanzapina	cm _	L2
quetiapina	cm _	L2
risperidona	cm _	L2
Ziprasidona	cm _	L2
antidepresivos ISRS		
citalopram	cm _	L2
Escitalopram	cm _	L2
fluoxetina	cm _	L2
fluvoxamina	cm _	L2
paroxetina	D metro	L2
sertralina	cm _	L2
Otros antidepresivos		
bupropión	B m	L3

^a La FDA reemplazó estas categorías de riesgo en 2015 con la regla final de etiquetado de embarazo y lactancia (PLLR). VER TEXTO PARA DETALLES.

^b Adaptado de Boletines del Comité de Práctica de ACOG – Obstetricia 878 : Calificación de la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. A = los estudios controlados no muestran riesgo; B = sin evidencia de riesgo en humanos; C = no se puede descartar el riesgo (falta de datos en humanos, estudios en animales positivos o no realizados); D = evidencia positiva de riesgo (el beneficio puede superar el riesgo). El subíndice “m” es para datos tomados del prospecto del fabricante.

^c Hale TW y Rowe HE. 879 Las categorías de riesgo de lactancia se enumeran a continuación: L1, más seguro; 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 presenta el mayor riesgo de teratogenicidad. Cuando los medicamentos se consideren necesarios, se debe dar preferencia a la monoterapia con la dosis efectiva más baja.

Se debe monitorear de cerca cada embarazo y se deben realizar las pruebas de detección apropiadas (p. ej., ecografía fetal si se usa litio en el primer trimestre). [528](#) Se debe evitar el divalproex durante el embarazo debido al riesgo elevado de defectos del tubo neural (hasta un 5 %), incidencias aún más altas de otras anomalías congénitas y evidencia de grados sorprendentes de retraso en el desarrollo neurológico en niños a los 3 años de edad y pérdida de un promedio de de nueve puntos de CI. [529](#) , [530](#) , [531](#) Debido a los cambios en la fisiología en el segundo y principios del tercer trimestre, como el aumento del volumen plasmático, la actividad hepática y la depuración renal, las pacientes pueden requerir dosis más altas de medicamentos hacia la última parte del embarazo. También se recomiendan las vitaminas prenatales, incluido el ácido fólico en dosis altas (5 mg/día), preferiblemente incluso antes de la concepción y de forma continua durante el embarazo; y los preparados que contienen colina se han recomendado recientemente como posiblemente preventivos del desarrollo posterior de la esquizofrenia. [532](#) Si bien es importante tener en cuenta que el ácido fólico puede reducir la eficacia de la lamotrigina, [251](#) los efectos antiteratogénicos del folato pueden superar la posibilidad de esta pérdida de efectividad. Sin embargo, se han planteado preocupaciones recientes 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 puerperio

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

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

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

Los posibles riesgos y beneficios de tomar medicamentos durante la lactancia deben discutirse con la paciente. La educación sobre el reconocimiento temprano de la toxicidad del fármaco y la necesidad de un seguimiento continuo de los lactantes también es fundamental. [539](#) Una revisión sistemática reciente sugirió quetiapina y olanzapina como opciones preferidas para la lactancia, considerando sus dosis infantiles relativamente más bajas. [540](#) El impacto de la medicación en el lactante puede reducirse programando la administración de la medicación después de amamantar. [541](#)

También se puede considerar reemplazar o complementar la leche materna con fórmula. Aunque la lactancia materna tiene muchos beneficios, la interrupción del sueño asociada puede aumentar el riesgo de episodios del estado de ánimo en mujeres con TB. Si es posible, la alimentación con biberón por la noche por parte de la pareja de la mujer o un apoyo puede ser beneficiosa para permitir que la mujer mantenga un mejor horario de sueño. En mujeres con psicosis posparto o manía, 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](#)

Dado que el parto puede ser un desencadenante de la primera aparición de hipomanía/manía en mujeres con MDD, los antidepresivos deben usarse con precaución, especialmente en mujeres con antecedentes familiares de BD. [543](#) Las mujeres con un primer inicio de depresión en el período posparto o aquellas que tienen una recurrencia de la depresión durante el período posparto temprano, también pueden correr 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 amplios y bien diseñados que examinen el impacto del ciclo menstrual en los síntomas del estado de ánimo en el TB, 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 de los síntomas premenstruales tienen más probabilidades de tener una enfermedad altamente

sintomática y propensa a las 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, más trastornos comórbidos del Eje I, un mayor número de hipomanía/manía y episodios depresivos y tasas más altas de ciclos rápidos. [546](#)En este estudio, hubo una brecha más cercana entre el inicio de BD y la edad de la menarquia en mujeres con TDPM 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 mayor frecuencia en mujeres con BD. [547](#) , [548](#) Es importante destacar que se realiza un diagnóstico preciso de TDPM comórbido en mujeres con BD durante la eutimia, 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 los 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 de la epidemiología, la fenomenología y el diagnóstico diferencial del TB 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 los pacientes con TB experimentan su primer episodio del estado 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 apenas 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 TB en niños y adolescentes debe hacerse sobre la base del mismo conjunto de síntomas que se aplica a los adultos. [563](#) Cuando se define rigurosamente de acuerdo con los criterios del DSM-5, el curso de la enfermedad en la niñez y la adolescencia se caracteriza por altas tasas eventuales de recuperación sintomática, pero también altas tasas de recurrencia, incluso en el contexto del tratamiento naturalista. [564](#) Si bien los conceptos de "sobrediagnóstico" y "sobretreatmento" en el TB pediátrico han recibido una atención considerable, [565](#) estudios de población representativos demuestran que el TB adolescente se caracteriza por bajas tasas de tratamiento, junto con altas tasas de tendencias suicidas y comorbilidad. [566](#) , [567](#) Los riesgos de diagnosticar y tratar incorrectamente el TB en un niño o adolescente deben sopesarse cuidadosamente frente al riesgo de diagnosticar o tratar incorrectamente o no, [568](#) teniendo en cuenta que se ha demostrado que la duración del retraso del tratamiento es un factor de riesgo independiente para un mal resultado en la edad adulta. [569](#)

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

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

Síntoma	hipomanía manía bipolar	desorden hiperactivo y deficit de atencion	Trastorno de oposición desafiante
Elación	Episódico, prolongado, patológico (inapropiado para el contexto o poco 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)	Criterio diagnóstico, carece de episodios prolongados definidos, no “viaja” con otros síntomas maníacos

Síntoma	hipomanía manía bipolar	desorden hiperactivo y déficit de atención	Trastorno de oposición desafiante
Dormir	Reducción de la necesidad de dormir (es decir, significativamente menos sueño de lo habitual sin aumento de la fatiga o somnolencia durante el día); el cambio debe estar relacionado con el estado de ánimo	Insomnio (es decir, dificultad para conciliar el sueño); puede ser una característica asociada o asociada con estimulantes, pero la necesidad de dormir no cambia	No es un síntoma o característica común; puede desafiar las reglas o la rutina de la hora de acostarse
Grandiosidad	Distinto aumento no característico de la confianza o la importancia personal; el cambio debe estar relacionado con el estado de ánimo	No es un síntoma o característica común	El desafío hacia 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 habitual" debe estar relacionado con el estado de ánimo	Criterios diagnósticos, no episódicos	No prominente o episódico

TDAH Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; ODD, trastorno negativista desafiante (Adaptado de Goldstein y Birmaher 2012 [555](#)).

Es importante tener en cuenta que, si bien la irritabilidad crónica con arrebatos o ataques de cólera episódicos se puede observar en múltiples trastornos psiquiátricos pediátricos (incluidos los trastornos de personalidad emergentes, el abuso de sustancias, el TOD, los trastornos generalizados del desarrollo y los episodios depresivos mayores), dicha irritabilidad y explosividad son no es suficiente para hacer un diagnóstico, incluso cuando es grave. El diagnóstico reciente de DMDD del DSM-5, que incluye la irritabilidad crónica como una característica definitoria, enumera el BD como un criterio de exclusión. Sin embargo, el fenotipo DMDD es evidente en alrededor del 25% de los adolescentes con TB episódico, y se asocia a factores como mayor conflictividad familiar y comorbilidad del TDAH. [571](#) Por lo tanto, el TB clásico y la irritabilidad crónica no son mutuamente excluyentes, a pesar de la naturaleza inespecífica de esta última.

Una minoría significativa de niños o jóvenes con MDD eventualmente desarrollará BD, con una tasa promedio reportada del 28%. [572](#) , [573](#) Los factores de riesgo para el cambio a la 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 metanálisis reciente sugirió que los predictores más potentes eran los antecedentes familiares, una edad de inicio más temprana 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 manejar la depresión (o el TDAH, la ansiedad, etc.) en el hijo de un padre con BD, se justifica una mayor precaución cuando se prescriben medicamentos antidepresivos o estimulantes, ya que estos tienen el potencial de precipitar manía/hipomanía. [578](#) Se debe informar a los pacientes y a sus padres sobre el riesgo potencial de cambio y se debe instituir un seguimiento estrecho del cambio maníaco/hipomaniaco emergente del tratamiento.

Los cuestionarios autoinformados y/o informados por los padres pueden ser informativos y pueden aumentar el índice de sospecha de BD. [579](#) Sin embargo, las puntuaciones en cuestionarios como el "fenotipo de desregulación" de la Child Behavior Checklist (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 utilizar como cribadores, pero no sustituyen a una evaluación diagnóstica exhaustiva. La calificación longitudinal de los padres puede ser más útil en el diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Un programa en línea para calificaciones semanales de los padres (depresión, ansiedad, TDAH, comportamiento de oposición y manía) de niños de 2 a 12 años está disponible en <http://www.bipolarnews.org>, 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 temas de comorbilidad y tolerabilidad. El TDAH comórbido es más común en niños y adolescentes en comparación con 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 concomitante para el TDAH. 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 una intervención. El manejo del estilo de vida, incluida la atención a la dieta, el uso de sustancias, el tabaquismo y la actividad física, debe implementarse junto con cualquier intervención psicológica o farmacológica. [582](#) De manera relacionada, los niños y los 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 se requiere a menudo, sea juiciosa e informada por un equilibrio de factores que incluyen la carga de 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 problemas 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 hallazgos positivos en estudios abiertos, son motivos 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 ECA grande (nivel 2 negativo). [594](#)

Manejo agudo de la depresión bipolar

Los datos en las muestras pediátricas son muy limitados y complicados por las tasas extremadamente altas de respuesta al placebo en los ECA. Por lo tanto, estas recomendaciones se basan en mayor medida en la experiencia clínica y los estudios en adultos que las recomendaciones anteriores para la manía aguda (consulte la 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 [La figura en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

Primera línea . Un ECA publicado recientemente encontró que la lurasidona fue superior al placebo (nivel 2) [595](#) en la mejora de 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, se recomienda la lurasidona 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 datos limitados de ECA, existe, sin embargo, una experiencia clínica sustancial con estos agentes, ya que se usan 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 tercera línea (ver Figura [8](#)).

Tercera línea . Hay un ECA positivo de la combinación de olanzapina y fluoxetina entre jóvenes con depresión bipolar (nivel 1) [598](#) ; sin embargo, las inquietudes metabólicas con respecto a la olanzapina y la experiencia clínica limitada con la combinación de olanzapina-fluoxetina en jóvenes llevaron a posicionar esta opción como tercera línea. A pesar de los resultados negativos en muestras pediátricas, la 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 del conocimiento limitado con respecto a los riesgos precisos de la manía inducida por antidepresivos en jóvenes con BD, los estudios de farmacoepidemiología observacional respaldan la conclusión de que los antidepresivos deben usarse con precaución en BDI y BDII, y en combinación con medicación estabilizadora del estado de ánimo (nivel 4). [578](#) , [601](#)

No recomendado Un ECA grande encontró que la oxcarbazepina no fue 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 anteriores para la manía aguda.

Primera línea . Las opciones de tratamiento de mantenimiento preferidas para esta población son aripiprazol (nivel 2), [602](#) , [603](#) litio (nivel 2) [604](#) y divalproex (nivel 2). [604](#) , [605](#) Sin embargo, se debe tener en cuenta que la duración del seguimiento para el estudio de aripiprazol fue de solo 30 semanas, y el tamaño de la muestra en el estudio de mantenimiento de 18 meses de litio versus divalproato fue de solo 30 participantes. Es importante señalar que pocos pacientes continuaron evolucionando bien con el cambio a la monoterapia con litio o divalproato y la mayoría respondió cuando se restableció la combinación. Además, otros estudios también han sugerido la eficacia de la terapia combinada (p. ej., 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 aquellos de ≥ 13 años (nivel 2). [607](#)

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

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

Tratamiento de condiciones comórbidas

TDAH _ Los estimulantes también pueden usarse para el TDAH comórbido en jóvenes estables/eutímicos que toman dosis óptimas de medicamentos antimaniacos. Se ha demostrado que las sales mixtas de anfetamina (nivel 3) [611](#) y el metilfenidato (nivel 3) [612](#) adyuvantes son efectivos para abordar los síntomas de atención y han sido bien tolerados en general dentro de los ECA completados hasta la fecha, datos teóricos y epidemiológicos con respecto a 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](#) lo que sugiere la necesidad de ECA antes de poder hacer recomendaciones clínicas.

Uso de sustancias . El uso de sustancias comórbidas debe tratarse simultáneamente con los síntomas del estado de ánimo, con un hospital para pacientes internados o un tratamiento residencial comunitario empleado según esté clínicamente indicado. Un pequeño estudio sugiere que el litio puede ser efectivo para reducir el consumo de sustancias en esta población (nivel 3), [617](#) y FFT también deben considerarse (Sección 2). Los ensayos positivos de N -acetilcisteína para los trastornos por consumo de cannabis entre adolescentes, [618](#) fumadores, [619](#) y depresión bipolar entre adultos [281](#) sugieren que la N -acetilcisteína puede beneficiar a los adolescentes con trastornos bipolares y SUD comórbidos; 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 muchos países del mundo, el conocimiento de los temas pertinentes relacionados 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 TB, [620](#) y proporcionalmente esta población es una de las mayores usuarias de servicios de salud psiquiátrica y física. [621](#) Aproximadamente el 25% de los pacientes con BD en los EE. UU. en 2005 tenían más de 60 años, [622](#) y para 2030 se espera que >50% de los pacientes con BD tengan >60 años. [623](#)

La prevalencia a lo largo de la vida del TB tardío es de alrededor del 1 % al 2 %, con una prevalencia de 1 año del 0,1 % al 0,7 % en la población general. Alrededor del 90% al 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 conllevar un pronóstico negativo, [627](#) aunque este no es un hallazgo consistente. [628](#)

Si bien los síntomas de manía o hipomanía generalmente son 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 el abandono de uno mismo pueden representar un riesgo significativo para el paciente y los demás. [629](#), [630](#) La comorbilidad psiquiátrica también es generalmente más baja que en pacientes más jóvenes, siendo la ansiedad y el uso de sustancias los más comunes. [631](#) En comparación con los pacientes más jóvenes, es menos probable que los adultos mayores utilicen los servicios para pacientes hospitalizados, ambulatorios y de la sala de emergencias, y es más probable que utilicen los servicios de administración de casos y conservadores. [632](#)

La disfunción cognitiva es una preocupación importante para esta población, con >30% mostrando déficits significativos en todos los estados de ánimo, incluida la eutimia. [633](#) Esta disfunción cognitiva es relativamente estable, relacionada con el número de episodios de humor en etapas anteriores de la vida, y no parece exceder el envejecimiento normal en un 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. Se deben utilizar instrumentos estandarizados, como la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), para cuantificar la disfunción cognitiva. Debido al vínculo entre la cognición y el funcionamiento en BD, [634](#), [640](#) se debe considerar el impacto de los medicamentos (particularmente aquellos con una alta carga anticolinérgica) en la cognición cuando se toman 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 TB tienen un promedio de tres a cuatro comorbilidades médicas, siendo las más comunes el síndrome metabólico, la hipertensión, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la artritis y las anomalías endocrinas. [631](#), [641](#) Juntos, estos contribuyen a una reducción en la esperanza de vida de 10 a 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 TB debe incluir un examen físico y neurológico completo, incluidas las pruebas de laboratorio clínico. La neuroimagen también debe aplicarse según se indique, particularmente en presencia de signos y síntomas neurológicos focales o de inicio tardío abrupto, o si la presentación es diferente a la de episodios previos. La coordinación con otros proveedores de atención médica también es imperativa, ya que esto puede optimizar la salud física, [643](#) al igual que dejar 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 completado hasta la fecha exclusivamente en pacientes geriátricos, que compara litio versus 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 se deben considerar consideraciones adicionales con respecto a la tolerabilidad de los medicamentos y los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia relacionados con la edad. 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 atención estricta a los posibles problemas farmacocinéticos, las interacciones farmacológicas, los efectos secundarios y la necesidad de un control continuo (consulte la Sección 8).).

Entre otros efectos, el litio se ha asociado con efectos neurológicos adversos [645](#) y enfermedad renal. [646](#) Divalproex se ha asociado con efectos secundarios motores [645](#) y efectos metabólicos (aumento de peso y diabetes mellitus). [647](#) La carbamazepina 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 de edad avanzada para reducir el riesgo de efectos motores, sedación, síndrome metabólico y cognitivos. [649](#) Existe asociación entre mortalidad y antipsicóticos en pacientes con demencia [650](#) pero no está claro cómo se debe manejar esto para los pacientes con BD. Recientemente también ha habido datos que relacionan los antipsicóticos con la lesión renal aguda. [651](#)

En particular, cuando se usa litio en esta población, el nivel de litio y el control renal deben realizarse al menos cada 3 a 6 meses, así como 5 a 7 días después de un ajuste de la dosis de litio o un ajuste de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o dosificación de diuréticos tiazídicos. [652](#) También se debe prestar especial atención a la selección de la dosis. Un análisis post hoc del estudio STEP-BD encontró que, mientras que, en promedio, los pacientes mayores requerían una cantidad similar de medicamentos que los pacientes más jóvenes para lograr la recuperación, se usaron dosis más bajas. En esa muestra, más del doble de pacientes mayores que de jóvenes se recuperaron usando litio solo (42 % frente a 21 %, respectivamente). [653](#) En general, se recomienda comenzar con una dosis más baja (p. ej., 150 mg por

noche para el litio), con ajustes graduales para alcanzar el extremo 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 requerirán niveles sanguíneos similares a los de la población adulta general para lograr la remisión. En el informe del grupo de trabajo ISBD se puede encontrar más información, incluida la orientación clínica y recomendaciones de tratamiento más detalladas. [654](#) A la luz de las pautas internacionales muy limitadas para el tratamiento de mantenimiento de adultos mayores con BD, un grupo de trabajo ISBD está realizando actualmente una encuesta Delphi de expertos internacionales, y se recomienda a los médicos que consulten esto 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 la evidencia de eficacia (Tabla [1](#)) en adultos mayores, así como seguridad y tolerabilidad (Sección 8). Desafortunadamente, hay escasez de literatura sobre la eficacia de los tratamientos en adultos mayores. Sin embargo, la experiencia clínica respalda la idea de que los tratamientos que se sabe que funcionan en las poblaciones de adultos en general también son efectivos en los 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.

Acute mania

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 de 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, también se deben considerar la clozapina (nivel 4) [660](#) y la TEC (nivel 4) [654](#) .

depresión bipolar

No hay ECA de ningún agente en adultos mayores con depresión bipolar aguda. Los análisis post hoc de los ECA indican 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 litio o lamotrigina primero en función de su eficacia en poblaciones adultas, aunque la evidencia de eficacia es limitada en 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 se debe considerar en casos resistentes al tratamiento, para pacientes suicidas o para pacientes con ingesta inadecuada de alimentos o líquidos.

Si bien el uso de antidepresivos en TB sigue siendo controvertido [260](#) , [426](#) y no se han realizado estudios en TB de mayor edad; los antidepresivos se usan con frecuencia en esta población (> 40% de los pacientes). [666](#) Los antidepresivos con menor potencial de cambio maniaco (p. ej., ISRS y bupropión) [260](#) usados 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 las 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 efectivo en la fase aguda, siendo las opciones recomendadas con datos de eficacia geriátrica 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 TB también tendrán al menos un diagnóstico psiquiátrico comórbido. Las condiciones comórbidas más comunes son el trastorno por uso de sustancias, el trastorno de ansiedad, el trastorno de la personalidad y el trastorno del control de los impulsos (como TDAH, ODD y CD). [45](#) La comorbilidad afecta el curso de los TB al aumentar la probabilidad de resistencia al tratamiento y el riesgo de suicidio, y también al aumentar el tiempo dedicado a los síntomas perjudiciales. [34](#) , [50](#) , [669](#) , [670](#)

Al tratar condiciones comórbidas, determinar qué trastorno abordar primero requiere una consideración cuidadosa. Algunos trastornos comórbidos pueden controlarse 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 trastornos comórbidos pueden conducir a la desestabilización de los síntomas bipolares; por ejemplo, un antidepresivo empleado para tratar un trastorno de ansiedad puede provocar una elevación del estado de ánimo.

El manejo seguro y efectivo de las condiciones comórbidas a menudo requiere la implementación de un enfoque jerárquico, según 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 simultánea o secuencial, según la gravedad y la contribución a la inestabilidad del estado de ánimo. Una vez que se establece la estabilidad del estado de ánimo, debe seguir el tratamiento de condiciones comórbidas adicionales, como TDAH o trastornos metabólicos, según su impacto y la preferencia del paciente.

Hay una escasez de investigación para guiar el mejor manejo de BD en el contexto de condiciones comórbidas. Ha habido pocos ensayos diseñados con síntomas comórbidos como objetivo principal para los tratamientos estabilizadores del 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 restringe nuestra capacidad para hacer recomendaciones definitivas. Sin embargo, debido a que la comorbilidad es tan común y onerosa para los pacientes, el manejo adecuado es una realidad diaria desafiante en la práctica clínica. Por lo tanto, CANMAT decidió brindar una breve descripción general de los problemas clínicos relevantes y la base de evidencia de los tratamientos farmacológicos para el tratamiento de poblaciones comórbidas. Se recomienda al lector que consulte las siguientes referencias sobre el papel de los tratamientos psicológicos en el manejo 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 de alrededor del 33 % en encuestas de población general [674](#) y de aproximadamente el 45 % en entornos clínicos. [675](#) SUD puede afectar negativamente el curso de BD, lo que resulta en tasas más bajas 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 consumo de sustancias debe abordarse lo antes posible, ya que es probable que interfiera con el tratamiento del BD. Sin embargo, la presencia de un SUD no debe impedir un intento de tratar el BD, lo que podría resultar en que un individuo sea más susceptible al tratamiento. Dado que la direccionalidad de la interacción entre SUD y BD rara vez está clara en la práctica clínica, se recomienda que las dos condiciones se traten simultáneamente.

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

Los niveles de evidencia para el tratamiento del TUS comórbido son bajos. Esto se debe a (i) la escasez de datos, (ii) la complejidad de los diseños de estudio (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; dificultando la comparación directa de los resultados. No obstante, existen algunas recomendaciones basadas en la evidencia para los médicos, que comienzan con los principios generales del tratamiento: si es posible, evite los medicamentos que puedan 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 comórbido con BD que cumple los criterios para el nivel 2 de evidencia. [682](#) , [683](#) En un ECA pequeño, hubo una reducción significativa en el número de tragos por día de consumo, así como por día de consumo excesivo, en el grupo de combinación en comparación con el grupo con litio solo cuando se agregó la adherencia al tratamiento como una covariable . Solo hay evidencia de nivel 3 para la monoterapia con lamotrigina, [684](#) y divalproato o como complemento. [685](#) , [686](#) , [687](#) Si bien el litio también puede mostrar algunos beneficios (nivel 3), [617](#) debe usarse con precaución en bebedores empedernidos debido al posible desequilibrio electrolítico; y los anticonvulsivos justifican pruebas de función hepática y niveles de lipasa antes de iniciar el tratamiento. Los agentes para el trastorno primario por consumo de alcohol también pueden mostrar beneficios en el TB, 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 solo pueden ofrecer alguna orientación en ausencia de ensayos específicos de comorbilidad. [698](#)

La quetiapina no se recomienda para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol comórbido con 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 tragos por día u otras medidas relacionadas con el alcohol en pacientes con BDI [699](#) o BDI y BDII con dependencia del alcohol (nivel 1 negativo). [700](#) En otro ECA, la monoterapia con quetiapina o la terapia adicional a los estabilizadores del estado de ánimo se comparó con la monoterapia con placebo o la terapia adicional en pacientes con depresión bipolar con trastornos comórbidos de ansiedad y uso de sustancias. [701](#) No se encontró una mejoría significativa 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, el complemento de acamprosato fue ineficaz para mejorar los resultados relacionados con el consumo de alcohol en

pacientes BDI/BDII con dependencia del alcohol (nivel 3 negativo) [702](#) pero un análisis post hoc mostró una pequeña disminución de las puntuaciones de la Impresión Clínica Global para la gravedad del consumo de sustancias hacia el final del juicio. Se necesitan más estudios.

Trastorno por 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 con una edad más joven, polaridad de episodios maníacos/mixtos, presencia de características psicóticas y dependencia comórbida de la nicotina, trastorno por consumo de alcohol y otros SUD. [703](#) El uso de cannabis también se asocia con más tiempo en episodios afectivos y ciclos rápidos. [704](#)

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

Estimulantes: trastornos por consumo de cocaína, anfetamina y metanfetamina

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

El litio o el divalproex, ya sea solos o combinados, demostraron su utilidad en estudios pequeños que abordaron 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 uso de cocaína, anfetamina y metanfetamina [709](#), [710](#), [711](#) (nivel 3). La risperidona se ha estudiado sola y como agente complementario para la cocaína y para los trastornos por consumo de metanfetamina con evidencia de eficacia de nivel 3. [711](#), [712](#)

El bupropión 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 uso de metanfetamina y depresión bipolar. [714](#)

La lamotrigina se estudió en un ECA de diez semanas de lamotrigina versus placebo agregado 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 por consumo de opioides

Si bien la metadona tiene la mayor evidencia de eficacia en el TB comórbido y el trastorno por uso de opioides (nivel 3), [716](#), [717](#) debido a la falta de investigación en esta área y la creciente preocupación relacionada con el riesgo de sobredosis, los médicos deben consultar la Iniciativa Canadiense de Investigación en Sustancias. Pautas nacionales de tratamiento de uso indebido (CRISM) sobre el trastorno primario por consumo de opioides cuando estén disponibles (anticipado en 2018) para obtener más asesoramiento sobre el manejo de los trastornos por consumo de opioides en sus pacientes.

Otros

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

Desórdenes de ansiedad

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

[Si bien el informe 720](#) del grupo de trabajo CANMAT describió extensamente los estudios clave y las recomendaciones de tratamiento, esas recomendaciones se han actualizado a continuación. Sin embargo, sigue siendo cierto que existen pocos estudios que se hayan centrado exclusivamente en los síntomas de ansiedad o los trastornos comórbidos con el TB, ya sea

por la eficacia o la seguridad del tratamiento. Si bien existen opciones de tratamiento, las limitaciones resultantes de la escasez de datos impiden el desarrollo de pautas claras o algoritmos de tratamiento.

En las recomendaciones CANMAT de 2012 para el manejo de la ansiedad comórbida se recomendó un enfoque "paso a paso". En general, la estabilización del estado de ánimo es la prioridad antes de considerar tratamientos específicos para la ansiedad (Figura 9). A pesar de la experiencia clínica, los antidepresivos, en particular los agentes serotoninérgicos, deben emplearse con precaución debido a su potencial para provocar la desestabilización del estado de ánimo. Si bien las benzodiazepinas son una herramienta clínica importante porque pueden aliviar rápidamente la ansiedad, los médicos deben esforzarse por prescribirlas en la dosis más baja posible durante el período más breve posible, dadas las preocupaciones sobre el riesgo de suicidio, el abuso y la dependencia. La TCC continúa siendo un tratamiento de primera línea apropiado 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 la función de los tratamientos primarios para los trastornos de ansiedad en el tratamiento de la ansiedad comórbida en el trastorno bipolar? ECA, ensayo controlado aleatorizado [La figura en color se puede ver en <http://wileyonlinelibrary.com>]

Trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de pánico

La quetiapina fue superior al placebo y al divalproato para mejorar los síntomas de ansiedad en pacientes con TAG 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 del TAG y el trastorno de pánico en pacientes con depresión bipolar. [290](#) , [313](#) , [725](#) Los ensayos negativos incluyen risperidona versus placebo en pacientes con TB y TAG comórbido y/o trastorno de pánico [726](#) y ziprasidona versus placebo en un ensayo similar. [727](#)

Para pacientes 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 eficaces para reducir la ansiedad en pacientes con depresión bipolar. [314](#)

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

Trastorno obsesivo compulsivo

El trastorno obsesivo compulsivo se volvió a clasificar en el DSM-5 y ya no se caracteriza como un trastorno de ansiedad; sin embargo, la ansiedad es una característica cardinal. El TOC es una condición comórbida en el 10%-20% de los pacientes con TB [730](#) , [731](#) , [732](#) , [733](#) en comparación con el 2%-3% en la población general. [734](#) Sin embargo, la prevalencia parece variar ampliamente, según el entorno 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 informado que ocurre más comúnmente con BD que con otros trastornos de ansiedad, [735](#) aunque otros estudios no han encontrado esa asociación. [736](#)

Cuando se diagnostica comorbilidad con BD, el TOC se ha asociado con un inicio más temprano de BD, una mayor cantidad de episodios de humor previos, ciclos rápidos, estacionalidad, abuso 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 TB y TOC comórbido y encontraron el doble de la tasa de cambio farmacológico a manía o hipomanía, pero sugirieron que esto podría deberse a la uso más frecuente de antidepresivos en esa población. [732](#) Otros autores han planteado preocupaciones similares. [743](#)

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

Los síntomas del TOC pueden remitir durante el tratamiento efectivo de BD; los estabilizadores del estado de 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 maníaco, los médicos deben optimizar los agentes antimaníacos profilácticos antes del inicio. El informe del Grupo de trabajo CANMAT de 2012 incluyó varios informes de casos pequeños que indican el beneficio potencial del 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 de CANMAT de 2012, ha habido evidencia nueva muy limitada con respecto al tratamiento de BD y TOC comórbidos. Dos informes de casos publicados describieron el empleo exitoso de aripiprazol una vez al mes [753](#) y por vía oral [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 topiramato adyuvante (nivel 3). [756](#)

Desorden de personalidad

Un metanálisis indica que el 42% de los pacientes con TB también tienen un trastorno de personalidad comórbido, y esta característica puede ser tanto un factor de confusión diagnóstico como un predictor de una peor respuesta al tratamiento. El más prevalente fue el trastorno de personalidad obsesivo compulsivo (18%), seguido de los trastornos de personalidad borderline (16%), evitativo (12%), paranoico (11%) e 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 cuestiones clave en el manejo de los trastornos de la personalidad, incluida la relación entre los trastornos de la personalidad y del estado de ánimo, el diagnóstico preciso y el efecto sobre 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 límite de personalidad comórbido. La psicoeducación podría ser valiosa, como lo demostró un pequeño ECA que incluyó pacientes con cualquier trastorno de personalidad comórbido (nivel 3) [760](#) . Ese estudio, junto con otro ensayo pequeño que combinó la psicoeducación y el entrenamiento de habilidades para pacientes con un trastorno del estado de ánimo más un trastorno de la personalidad e ideación suicida (nivel 3), [761](#) mostró un beneficio modesto a largo plazo. Se necesitan estudios más amplios y específicos. También hay datos que respaldan la utilidad de DBT para el tratamiento de BD, que tiene datos sólidos sobre la eficacia en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad. [75](#) , [762](#) , [763](#)

Desde que se publicaron esas recomendaciones de CANMAT 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 Entrenamiento de Sistemas para la Previsibilidad Emocional y la Resolución de Problemas (STEPPS) para 32 sujetos con trastorno de personalidad y trastorno del estado de ánimo (la mitad de MDD y la mitad de BD, en su mayoría BDII) y antecedentes de intentos de suicidio o autolesiones. y desregulación emocional y conductual. Aunque los resultados son preliminares debido al pequeño tamaño de la muestra y la alta tasa de abandono, los hallazgos indican que dicho 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 el BD coexisten con mucha más 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 TB cumplen los criterios de TDAH en adultos y hasta el 20 % de los adultos con TDAH también cumplen los criterios de TB. [764](#) El BD y el TDAH tienen un alto grado de superposición de síntomas, lo que dificulta el diagnóstico comórbido y requiere una cuidadosa atención a la historia infantil y al curso de la enfermedad a lo largo de la vida. 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 analiza en detalle en un documento anterior de recomendación del grupo de trabajo CANMAT. [765](#) Las 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 de los síntomas del TDAH. Sales mixtas de anfetamina (nivel 3), [611](#) metilfenidato (nivel 3), [612](#) atomoxetina (nivel 4), [615](#) bupropión (nivel 4), [766](#) o lisdexanfetamina (nivel 4) [767](#) se ha informado que los complementos de los tratamientos estabilizadores del estado de ánimo son eficaces para mejorar los síntomas del TDAH.

En un estudio del registro nacional sueco de pacientes con BD y TDAH, la monoterapia con metilfenidato aumentó significativamente el riesgo de manía, mientras que los pacientes tratados simultáneamente con un estabilizador del estado de ánimo experimentaron una reducción significativa del riesgo 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 sobre la longevidad, [775](#), [776](#) estas condiciones con frecuencia no se diagnostican o no se tratan. En un gran análisis transversal del Reino Unido de conjuntos de datos electrónicos que involucraron a 1,7 millones de pacientes en atención primaria, aquellos diagnosticados con TB, en comparación con controles sanos, tenían tasas más bajas de diagnósticos (odds ratio [OR] 0,59, intervalo de confianza del 95% [IC] 0,54 a 0,63) y tratamiento de afecciones médicas, a pesar de las tasas más altas de una (OR 1,2, IC del 95% 1,16 a 1,39) o múltiples enfermedades (OR 1,44, IC del 95% 1,3 a 1,64). [769](#)

El síndrome metabólico en particular es una comorbilidad altamente prevalente, presente en el 20-65% de los pacientes con TB. [777](#) Definido como un conjunto de características clínicas y bioquímicas, que incluyen adiposidad abdominal, hipertensión, alteración de la glucosa en ayunas, diabetes mellitus y dislipidemia aterogénica, [778](#) el síndrome metabólico no solo aumenta en gran medida el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y mortalidad prematura de un individuo [779](#) sino 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 un IMC normal también deben recibir un control regular (Sección 8).

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

Principios de la Gestión

Como se señaló anteriormente en estas guías, los adultos mayores comúnmente tienen tres o más comorbilidades médicas que contribuyen a la expectativa de vida de 10 a 15 años más baja 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 destaca la necesidad de vigilancia al tratar a todos los pacientes con TB, incluidas las evaluaciones periódicas de sus parámetros metabólicos.

Trabajar en colaboración con otros miembros del equipo de atención médica de un paciente es un aspecto esencial de una buena atención clínica. El tratamiento integral de las condiciones médicas comórbidas debe incluir un enfoque basado en un equipo multidisciplinario, que incluya atención primaria, especialistas médicos, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales, según corresponda, y los pacientes deben desempeñar 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 "hogares médicos de atención primaria" donde las personas con una enfermedad mental grave y al menos otra afección crónica reciben atención integrada. Si bien la mayoría de los estudios no separan el 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 TB (n = 13 406) en hogares médicos de atención primaria tenían un mayor uso de la atención primaria y la salud mental especializada. la atención médica en comparación con los controles emparejados por propensión, y un uso marginalmente menor de los servicios de emergencia. Sin embargo, de los tres grupos de diagnóstico estudiados (depresión, esquizofrenia y TB), el uso de servicios preventivos como la detección de lípidos y la detección de cáncer solo fue mayor en el subgrupo con depresión. [786](#) Al mismo tiempo, un estudio canadiense transversal que examinó los hogares médicos centrados en el paciente en la práctica naturalista encontró que, cuando la lista era electiva, las personas con TB y psicosis fueron excluidas diferencialmente (riesgo relativo [RR] 0,92, IC del 95%: 0,90-0,93).), [787](#) sugiriendo que deben realizarse 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 no farmacológicas en el estilo de vida. Se recomienda encarecidamente reemplazar los medicamentos psiquiátricos de "alto riesgo metabólico" con medicamentos que tengan un perfil más favorable si la ventaja terapéutica del agente de alto riesgo sobre la alternativa es mínima y persisten los problemas metabólicos/de peso. Se debe considerar la cirugía bariátrica después de intentos fallidos de las estrategias antes mencionadas si el individuo tiene un IMC ≥ 27 con morbilidad relacionada con el peso o un IMC ≥ 30 sin morbilidad metabólica significativa. [Se remite a los lectores al informe 785](#) del Grupo de Trabajo CANMAT para una discusión más detallada sobre los principios fundamentales para el manejo de las condiciones metabólicas en pacientes con BD.

Si bien no hay evidencia específica sobre el tratamiento de la dislipidemia o la hipertensión comórbidas en BD, cabe señalar que muchos de los medicamentos utilizados para controlar estos trastornos médicos comórbidos tienen evidencia epidemiológica o incluso de ensayos clínicos de que pueden beneficiar el estado de ánimo. Los ejemplos incluyen estatinas, aspirina y antagonistas de la 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 terapias de aquellos agentes que pueden tener beneficios en los síntomas del estado de ánimo. Nuevamente, esto es concordante con la noción de vías de riesgo compartidas para estos trastornos no transmisibles.

7.4.3. Otras condiciones 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 una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y cáncer asociado con el tratamiento con litio para BD. El grupo de litio se comparó con controles emparejados por propensión.

El primer estudio informó un cociente de riesgos instantáneos para el accidente cerebrovascular durante 11 años de 0,39 (IC del 95%: 0,22 a 0,68) para los que recibieron prescripción de litio, incluso al ajustar los riesgos asociados con los antipsicóticos típicos y atípicos. El riesgo reducido 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 con medicamentos anticonvulsivos recetados. (Litio con o sin anticonvulsivo HR = 0,735; IC del 95%: 0,55 a 0,97). El estudio también demostró una relación dosis-respuesta. [795](#) Sin embargo, en un gran estudio de cohorte de BD posterior (n = 9651) centrado en el cáncer genitourinario, el litio no se asoció con ningún cambio en el riesgo. [796](#)

Un metanálisis reciente sugiere un mayor riesgo de demencia en 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.

Un historial médico completo, incluida la evaluación del IMC y las investigaciones de laboratorio de referencia (Tabla [23](#)) debe realizarse antes de iniciar el tratamiento farmacológico del TB o, en el caso de una situación clínica aguda, tan pronto como el paciente coopere. Para obtener más detalles, se remite a los lectores a las pautas integrales para el monitoreo de seguridad en BD. [652](#) En mujeres en edad fértil, se debe descartar el embarazo y se les debe asesorar sobre la posibilidad de que lamotrigina y carbamazepina afecten la eficacia de los anticonceptivos orales antes de iniciar la farmacoterapia.

Tabla 23

Investigaciones de laboratorio de referencia en pacientes con trastorno bipolar

CBC
Glucosa en ayuno
Perfil lipídico en ayunas (TC, vLDL, LDL, HDL, TG)
plaquetas
Electrolitos y calcio
Enzimas del hígado
Bilirrubina sérica
Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial
análisis de orina
Toxicología de la orina para el uso de sustancias
Suero de creatinina
eGFR

Depuración de creatinina de 24 h (si hay antecedentes de enfermedad renal)
Hormona estimulante de la tiroides
Electrocardiograma (>40 años o si está indicado)
Prueba de embarazo (si corresponde)
prolactina

CBC, hemograma completo; FGe: filtrado glomerular estimado; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; vLDL, lipoproteína de muy baja densidad (Adaptado de Yatham et al. 2006 [2](#)).

Para aquellos en terapia de mantenimiento con litio, función tiroidea y renal, así como calcio plasmático [799](#) debe evaluarse a los 6 meses y al menos una vez al año a partir de entonces o según esté clínicamente indicado. Se debe obtener la historia menstrual (para evaluar el síndrome de ovario poliquístico), el perfil hematológico y las pruebas de función hepática a intervalos de 3 a 6 meses durante el primer año, y luego anualmente y según esté clínicamente indicado, en pacientes en tratamiento de mantenimiento con divalproex. Los pacientes que inician el tratamiento con lamotrigina o carbamazepina deben ser educados de forma rutinaria sobre los riesgos de erupciones cutáneas y la posibilidad de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Se les debe recomendar que se comuniquen con el médico tratante si observan algún tipo de erupción cutánea o úlceras en las mucosas, ya que requieren una evaluación médica urgente para determinar la naturaleza de las erupciones/úlceras y la implementación de las opciones de tratamiento más apropiadas que pueden incluir la suspensión de estos medicamentos y la instauración de otras estrategias terapéuticas para tratar erupciones graves y prevenir la desestabilización de BD. Además, antes de comenzar con la carbamazepina, los pacientes con ascendencia en poblaciones genéticamente en riesgo, como los chinos Han y otros pacientes asiáticos, deben someterse a un genotipado para garantizar que no tengan el alelo del antígeno leucocitario humano (HLA)-B*1502, que confiere un alto riesgo de SJS/NET con carbamazepina. [800](#) Además, aquellos en tratamiento con carbamazepina deben medirse los niveles de sodio sérico al menos una vez al año y según esté clínicamente indicado dado el riesgo de hiponatremia con este compuesto. Los pacientes que toman antipsicóticos atípicos deben controlar su peso mensualmente durante 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 anualmente. Los niños menores de 10 años, las personas mayores, los pacientes con enfermedades médicas y los pacientes que reciben tratamientos combinados deben recibir un control más frecuente. La reaparición de los síntomas clínicos, así como los 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. Monitoreo de los niveles séricos de medicamentos

Los pacientes que toman litio, divalproato o carbamazepina necesitan que sus niveles séricos de medicación sean monitoreados regularmente. Esto es particularmente importante para aquellos que pueden no cumplir con el tratamiento. La medición de los niveles séricos debe repetirse en el punto mínimo, que es aproximadamente 12 horas después de la última dosis. Se recomienda establecer dos niveles séricos consecutivos en el rango terapéutico durante la fase aguda para litio y divalproato, y luego repetir la medición cada 3 a 6 meses o con mayor frecuencia si está clínicamente indicado. Para la carbamazepina, el control de los niveles séricos se realiza principalmente para garantizar que los niveles no estén 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; por lo tanto,

El nivel sérico objetivo de litio en el tratamiento agudo es de 0,8 a 1,2 mEq/L (0,4 a 0,8 mEq/L en adultos mayores), mientras que en el tratamiento de mantenimiento, los niveles séricos de 0,6 a 1 mEq/L pueden ser suficientes [801](#), [802](#); los niveles séricos deben obtenerse aproximadamente 5 días después de la titulación de dosis más reciente. Los médicos pueden consultar el esquema del "litiómetro" para obtener más orientación. [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 deseado para el divalproato 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 titulación de dosis más reciente. Existe alguna evidencia de una relación lineal entre el nivel sérico de divalproato 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 sérico de divalproex y la eficacia de mantenimiento. Por lo tanto, se recomienda al médico que mantenga los niveles séricos de divalproato dentro de los valores de rango de laboratorio aceptados durante el tratamiento de mantenimiento y monitoree cuidadosamente a los pacientes para detectar síntomas del estado de ánimo emergentes y tolerabilidad y ajuste la dosis de divalproato según sea necesario para lograr una eficacia y tolerabilidad óptimas.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con carbamazepina u otros agentes inductores de enzimas hepáticas deben controlar los niveles séricos de todos los medicamentos psicotrópicos, en particular en los casos de respuesta inadecuada o falta de respuesta, para determinar si la eficacia se ha visto comprometida debido a los niveles séricos reducidos.

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 la medicación contribuyen de manera importante a la falta de adherencia a la medicación, estas preocupaciones potenciales se deben analizar con los pacientes que reciben o consideran el tratamiento con varios agentes para ayudar a informar la toma de decisiones.

Tabla 24

Problemas de seguridad/tolerabilidad y riesgos del cambio emergente del tratamiento con agentes farmacológicos indicados para su uso en el trastorno bipolar

	Preocupaciones de seguridad		Problemas de tolerabilidad		Riesgo de cambio emergente del tratamiento	
	Agudo	Mantenimiento	Agudo	Mantenimiento	Manía/hipomanía	Depresión
Litio	+	++	+	++	-	-
anticonvulsivos						
Carbamazepina	++	++ ^{un}	+	++	-	-
divalproex	-	++ ^{un}	+	+	-	-
Gabapentina	-	-	+	+	-	-
Oxcarbazepina	+	+	+	+	-	-
lamotrigina	++	-	-	-	-	-
Antipsicóticos atípicos						
aripirazol	-	-	+	+	-	-
asenapina	-	-	+	+	-	-
cariprazina	-	-	+	-	-	-
clozapina	++	+++	++	+++	-	-
lurasidona	-	-	+	+	-	-
Olanzapina	+	+++	++	++	-	-
paliperidona	-	+	+	++	-	-
quetiapina	+	++	++	++	-	-
risperidona	-	+	+	++	-	-
Ziprasidona	++	++	++	+	-	-
Antipsicóticos convencionales						
haloperidol	+	+++	++	++	-	++
loxapina	+	+	+	+	-	como
Antidepresivos (adyuvante ^b)						
agomelatina	+	-	-	-	+	-
bupropión	+	-	+	-	+	-
Ketamina IV	++	como	++	como	como	como
IMAO	++	++	+	++	++	-
IRSN	-	+	+	-	++	-
ISRS	-	-	+	+	+	-
TCA	++	++	++	++	+++	-
estimulantes						
anfetaminas	-	++	+	-	+++	-
modafinilo	-	-	-	-	++	como
Agonistas de la dopamina						
pramipexol	-	+	-	-	++	como

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

–, impacto limitado en la selección del tratamiento; +, impacto menor en la selección del tratamiento; ++, impacto moderado en la selección del tratamiento; +++, impacto significativo en la selección del tratamiento; nk, no conocido.

^a divalproex y carbamazepina deben usarse con precaución en mujeres en edad fértil (Sección 7).

^b No se recomienda la monoterapia antidepresiva 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. Se debe considerar cuidadosamente la probabilidad de que los medicamentos provoquen aumento de peso, ya que es uno de los factores de incumplimiento relacionados con el tratamiento más frecuentes; 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](#) Revisiones recientes sugieren además que la asenapina y el aripiprazol (uso a largo plazo) [809](#) también puede conducir a un aumento de peso, pero el impacto de la lurasidona en el peso es mínimo. [810](#) Todos los pacientes deben ser monitoreados regularmente por cambios de peso.

8.3.2. Síntomas gastrointestinales

Tanto el litio como el divalproato se asocian comúnmente con náuseas, vómitos y diarrea, y entre el 35% y el 45% de los pacientes 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 titulación gradual de la dosis, tomar el medicamento a la hora de acostarse, tomar los medicamentos con alimentos y las preparaciones de liberación lenta pueden reducir las náuseas y otros efectos secundarios. [813](#)

8.3.3. Toxicidad renal

El litio tiene un potencial bien reconocido de toxicidad renal, que incluye diabetes insípida nefrogénica (NDI), nefropatía tubulointersticial crónica y necrosis tubular aguda, con NDI informada en 20% a 40% de los pacientes. [814](#) , [815](#) , [816](#) Más del 70 % de los pacientes en tratamiento crónico con litio experimentarán poliuria, lo que puede causar deterioro en el trabajo y el funcionamiento diario. Este efecto secundario comúnmente no se informa, a menos que se pregunte directamente sobre él. [817](#) La administración a largo plazo (es decir, de 10 a 20 años o más) se asocia además con una tasa de filtración glomerular reducida y enfermedad renal crónica. [818](#) Si bien la administración de litio a largo plazo es probablemente un factor de riesgo importante para desarrollar enfermedad renal crónica, los factores que pueden aumentar la susceptibilidad incluyen niveles plasmáticos de litio más altos, múltiples dosis diarias de litio (frente a una vez al día), medicamentos concurrentes (p. ej., AINE, ARB, IECA y diuréticos).), enfermedades somáticas (p. ej., hipertensión, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria) y edad avanzada. [819](#) , [820](#) Los casos de toxicidad por litio también aumentarán en gran medida 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 plasmática y la tasa de filtración glomerular (eGFR) estimada idealmente para estos pacientes deben medirse al menos cada 3 a 6 meses. [652](#) Dado que el 37 % de los pacientes mayores de 70 años tienen una TFGe <60 ml/min por 1,73 m² , [823](#) es difícil establecer un límite estricto de TFGe para la interrupción del tratamiento con litio. Las directrices del Instituto Nacional para la Atención y la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE) del Reino Unido para la enfermedad renal crónica (ERC) recomiendan la consulta con un nefrólogo si hay una rápida disminución de la TFGe (>5 ml/min por 1,73 m² en 1 año, o >10 ml/min por 1,73 m² en 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 provocar reducciones en la tasa de filtración glomerular. [825](#) , [826](#) Los fármacos que alteran la función renal y las condiciones médicas generales caracterizadas por una disminución del volumen circulante contribuyen a un mayor riesgo. [827](#)

8.3.4. Efectos hematológicos

La carbamazepina puede ser un factor de riesgo de leucopenia, [828](#) , [829](#) , [830](#) aunque este hallazgo no es sólido. [831](#) Este efecto secundario generalmente es reversible con la reducción de la dosis o la suspensión. También existe cierta preocupación por el 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 fármacos en los recuentos de glóbulos blancos, con aproximadamente el 0,18% de los pacientes que experimentan cambios clasificados como probablemente o definitivamente inducidos por fármacos. [828](#) Todos los pacientes que comenzaron con clozapina deben tener un perfil hematológico inicial establecido y estar inscritos en el programa de seguimiento de clozapina que requiere un seguimiento regular de los parámetros hematológicos: semanalmente al principio y luego cada 2 a 4 semanas durante el curso del tratamiento. [833](#)

8.3.5. Efectos cardiovasculares

El litio puede aumentar el riesgo de prolongación anormal del intervalo QT 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 tratamiento de mantenimiento con litio tienen anomalías en el ECG. [835](#) Varios antipsicóticos, incluidos risperidona, olanzapina, ziprasidona y asenapina, también están asociados con arritmias, prolongación del QTc y otros eventos adversos cardiovasculares. La clozapina puede aumentar el riesgo de varios eventos raros pero graves, como miocardiopatía dilatada, miocarditis y pericarditis. De los antipsicóticos, la lurasidona y el aripiprazol se consideran seguros desde el punto de vista cardíaco, aunque el aripiprazol puede aumentar el riesgo de hipotensión. [810](#)

8.3.6. Efectos endocrinos

También existe un fuerte vínculo 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 severa. [836](#) , [837](#) Por lo tanto, se recomienda la detección 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 control de rutina del calcio sérico y, si está elevado, se deben realizar más investigaciones para evaluar el hiperparatiroidismo. [838](#) El hipotiroidismo normalmente no es una indicación para suspender el litio en un paciente con una buena respuesta; más bien, se recomienda la suplementación de la tiroides.

La oligomenorrea o el hiperandronismo de nueva aparición son más frecuentes en usuarias de divalproato. [839](#) Si bien hay informes de una mayor incidencia del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en el tratamiento con divalproato, un metanálisis reciente no apoyó esto. [840](#) En aquellas que desarrollan PCOS con divalproex, existe evidencia a partir de una pequeña muestra de que la interrupción del divalproex da como resultado la remisión de algunos de los aspectos del PCOS. [841](#)

La hiperprolactinemia es frecuente 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, 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 eutímicos medicados se desempeñan de manera similar a los que no reciben tratamiento, [846](#) otros ensayos naturalistas apuntan hacia el posible impacto negativo de varios medicamentos, siendo los efectos de los antipsicóticos los más significativos. [845](#) El litio también puede provocar un deterioro en la velocidad de procesamiento y la memoria, lo que puede resultar angustiante para los pacientes, [847](#) aunque 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 necesita más investigación para dilucidar completamente su impacto neurocognitivo. [848](#) Los anticonvulsivos, excepto 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 más de la mitad de los pacientes la informan como una razón para el incumplimiento del tratamiento. [807](#) Es más probable que el divalproex y los antipsicóticos atípicos provoquen estos efectos, con un 30 % a un 50 % de pacientes que toman antipsicóticos atípicos que experimentan sedación, en comparación con un 8 % a un 13 % con placebo [164](#) , [214](#) , [849](#) , [850](#) , [851](#) y un 21 % a 29% de los pacientes en divalproex. [852](#) , [853](#) Sin embargo, esta no es una preocupación con todos los antipsicóticos; la quetiapina, la clozapina y la olanzapina generalmente tendrán índices más altos de sedación en comparación con ziprasidona, risperidona y aripiprazol. [810](#) Se ha encontrado que tanto la lamotrigina como el litio tienen menos probabilidades de causar sedación que el divalproato. [854](#) , [855](#)

8.3.9. Efectos neurológicos, incluido EPS

El temblor puede ser una causa importante de frustración para muchos pacientes y lo experimentan hasta el 10% de los tratados con litio o divalproato. [668](#) , [856](#) , [857](#) Los síntomas neurológicos de nueva aparición en pacientes que toman

divalproex deben generar sospechas de encefalopatía hiperamoniémica que, aunque es poco común, puede ser potencialmente fatal y, por lo tanto, la detección temprana y la interrupción del divalproex son fundamentales para prevenir la morbilidad y la mortalidad [858](#) Formulaciones de liberación sostenida y las reducciones de dosis pueden limitar los síntomas. [802](#), [859](#), [860](#) Si bien los antipsicóticos convencionales, como el haloperidol, a menudo se asocian con SEP (incluidos el pseudoparkinsonismo, la acatisia, la distonía aguda y la discinesia tardía), [861](#) este riesgo está ausente o es bajo con los agentes antipsicóticos atípicos. [862](#), [863](#) Entre los agentes atípicos, la risperidona, el aripiprazol, la cariprazina, la ziprasidona y la lurasidona tienen más probabilidades de causar SEP, particularmente en dosis más altas. [810](#) En pacientes mayores, la función de deglución alterada y la disfagia también se han relacionado con agentes atípicos, particularmente en dosis más altas. [864](#), [865](#)

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

8.3.10. Reacciones dermatológicas

Aproximadamente el 10 % de los pacientes que reciben tratamiento con lamotrigina experimentarán una erupción no grave, y entre el 0,3 % y el 1 % desarrollarán una erupción grave, como necrólisis epidérmica tóxica y SJS, [870](#) aunque para aquellos que comenzaron 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 cutánea y SJS, especialmente en las primeras 8 semanas de terapia, [872](#) aunque el riesgo de referencia es extremadamente bajo. Del mismo modo, si bien estos también pueden ocurrir con divalproex, el riesgo es extremadamente bajo. Sin embargo, es importante que se informe a los pacientes de estos riesgos y se les diga que notifiquen cualquier erupción inmediatamente, 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, que incluyen acné, psoriasis, eczema, pérdida de cabello, hidradenitis supurativa, distrofia de las uñas y lesiones de las mucosas, con estimaciones generales que van del 3% al 45% según los criterios aplicados. La mayoría de los casos se pueden manejar sin interrumpir el 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 padecer estas enfermedades físicas y este riesgo se ve exacerbado aún más por algunos agentes antipsicóticos atípicos y estabilizadores del estado de ánimo. Clozapina y olanzapina se asocian con el mayor nivel de riesgo, seguidas de quetiapina (particularmente en dosis más altas) y 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 que toman antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados por cambios en los perfiles de glucosa y lípidos en sangre como se indicó anteriormente en esta sección, y si se detectan alteraciones, se debe suspender el antipsicótico atípico si es posible e iniciar el tratamiento adecuado 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 los riesgos conocidos de 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 tratamiento del TB son complejos, y la atención eficaz basada en la evidencia requiere el conocimiento de la investigación actual, así como las lecciones obtenidas a partir de años de experiencia clínica. Los miembros del comité de directrices de CANMAT esperan que este documento haga un trabajo efectivo al proporcionar una narrativa fácil de entender de ambos, ayudando así tanto a los especialistas como a los 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 nueva evidencia; y se alienta a los lectores a consultarlos a medida que estén disponibles para mantenerse actualizados en el campo.

10. CONFLICTO DE INTERÉS

El Dr. Martin Alda ha recibido subvenciones de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud, Genoma de Quebec, la Autoridad de Salud de Nueva Escocia, la Fundación de Investigación en Salud de Nueva Escocia y el Instituto de Investigación Médica Stanley; El Dr. Serge Beaulieu ha recibido fondos de investigación revisados por pares de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud, el Premio de Investigación Pfizer, NARSAD y apoyo para KT y contratos de investigación de Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Lundbeck, Otsuka, Sunovion; sido consultor o parte de un consejo asesor de Allergan, Astra Zeneca, BMS, Forest Laboratories, Janssen-Ortho, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sunovion; y parte de la oficina de oradores de Allergan, Astra Zeneca, BMS, Janssen-Ortho, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Purdue, Sunovion; El Dr. Michael Berk ha recibido subvenciones/apoyo de investigación del NIH, Centro de Investigación Cooperativa, Simons Autism Foundation, Cancer Council of Victoria, Stanley Medical Research Foundation, MBF, NHMRC, Beyond Blue, Rotary Health, Geelong Medical Research Foundation, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Meat and Livestock Board, Organon, Novartis, Mayne Pharma, Servier, Woolworths, Avant y la Fundación Harry Windsor, ha sido ponente para Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Pfizer, Sanofi Synthelabo, Servier, Solvay y Wyeth, y sirvió como consultor de Allergan, Astra Zeneca, Bioadvantex, Bionomics, Collaborative Medicinal Development, Eli Lilly, Grunbionics, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, LivaNova, Lundbeck, Merck, Mylan, Otsuka, Pfizer y Servier. MB cuenta con el apoyo de una beca de investigación principal sénior NHMRC 1059660; Dr. David Bond ha formado parte de juntas asesoras y/o recibido apoyo para investigación de Myriad Genetics; El Dr. Joseph Calabrese ha recibido subvenciones y/o se ha desempeñado como consultor, asesor o ponente de CME para las siguientes entidades: Alkermes Inc., Cleveland Foundation, Janssen Pharmaceuticals Inc., Lundbeck, the National Institute of Mental Health, Otsuka Pharmaceutical, Sumitomo Dainippon y Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.; El Dr. Benicio Frey ha sido miembro de juntas asesoras de Lundbeck, Pfizer, Sunovion y recibió apoyo para investigación de Pfizer; El Dr. Benjamin Goldstein ha recibido subvenciones de Brain Canada, CIHR, Heart and Stroke Foundation, Ministerio de Investigación, Innovación y Ciencia de Ontario, NIMH; El Dr. Shigenobu Kanba ha recibido financiación para investigación de Dainippon-Sumitomo Pharma, Jansen Pharma, Asters Pharma, Nipponchemipha, Pfizer, Mochida Pharma, Esai, Tanabe-Mitsubishi Pharma, Meiji Seika Pharma, Yoshitomi Pharma, Shionogi Pharma y Tanabe Mitsubishi. Ha recibido honorarios de MSD, Asters Pharma, Mochida Pharma, Esai, Takeda Pharma, Dainippon-Sumitomo Pharma, Otsuka Pharma, Taisho-Toyama Pharma, Jansen Pharma, Meiji Seika Pharma, Yoshitomi Pharma, Takeda Pharma, Nipponchemipha, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Mochida Pharma, Shionogi Pharma y Tanabe-Mitsubishi Pharma; El Dr. Flavio Kapczinski ha recibido subvenciones/apoyo de investigación de AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Servier, NARSAD y el Stanley Medical Research Institute; ha sido miembro de los paneles de ponentes de Astra Zeneca, Eli Lilly, Janssen y Servier; y se ha desempeñado como consultor de Servier; El Dr. Sidney Kennedy ha recibido fondos para investigación u honorarios de las siguientes fuentes: Abbott, Allergan, AstraZeneca, BMS, Brain Canada, Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR), Janssen, Lundbeck, Lundbeck Institute, OMHF, Ontario Brain Institute, Ontario Research Fund (ORF), Otsuka, Pfizer, Servier, St. Jude Medical, Sunovion y Xian -Janssen; Dr. Jan Kozicky es un empleado de Indivior Canada Ltd; El Dr. Beny Lafer cuenta con el apoyo de subvenciones y becas de investigación federales brasileñas de CNPq y CAPES y una subvención de Brain & Behavior Research Foundation (NARSAD); El Dr. Raymond Lam ha recibido honorarios por conferencias ad hoc o asesoramiento/consultoría, o ha recibido fondos para investigación, de: Akili, Cooperación Económica Asia-Pacífico, AstraZeneca, BC Leading Edge Foundation, Brain Canada, Bristol Myers Squibb, Institutos Canadienses de Investigación en Salud, Red Canadiense de Investigación e Intervención de la Depresión, Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad, Asociación Canadiense de Psiquiatría, Janssen, Lundbeck, Lundbeck Institute, Medscape, Pfizer, St. Jude Medical, Takeda, University Health Network Foundation, Vancouver Coastal Health Research Institute y VGH Foundation; La Dra. Glenda MacQueen ha recibido honorarios por hablar o consultar de: AstraZeneca, Red Canadiense para Tratamientos del Estado de Ánimo y la Ansiedad, Asociación Canadiense de Psiquiatría, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Allergen, Sunovion; El Dr. Gin Malhi ha recibido subvenciones o apoyo para investigación del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud, Australian Rotary Health, NSW Health, Ramsay Health, American Foundation for Suicide Prevention, Ramsay Research and Teaching Fund, Elsevier, AstraZeneca y Servier; ha sido ponente para AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lundbeck y Servier; y ha sido consultor de AstraZeneca, Janssen Cilag, Lundbeck y Servier; El Dr. Roger McIntyre ha recibido apoyo para investigación o subvenciones de Allergen Lundbeck, Purdue, Shire, Stanley Medical Research Institute, honorarios por conferencias/consultas de Shire, Purdue, Otsuka, Janssen-Ortho, Lundbeck, Pfizer, Neurocrine, Neuralstem, Sunovion, Takeda, alérgeno; La Dra. Diane McIntosh ha recibido honorarios por hablar o asesorar a Janssen, Shire, Purdue, Lundbeck, BMS, Sunovion, Pfizer, Otsuka, Allergan, Valeant; El Dr. Roumen Milev ha recibido subvenciones, ha participado en juntas asesoras científicas o se ha desempeñado en oficinas de oradores de Lundbeck, Janssen, Pfizer, Forum, CIHR, Ontario Brain Institute, OMHF, Otsuka, Sunovion y Bristol Meyers Squibb; La Dra. Claire O'Donovan no tiene conflicto de intereses; El Dr. Sagar Parikh ha recibido honorarios por consultoría de Assurex y Takeda, honorarios por hablar de CANMAT, becas de

investigación de Assurex, Takeda, el Instituto del Cerebro de Ontario, los Institutos Canadienses para la Investigación en Salud, la Fundación Ethel y James Flinn, y tiene acciones en Mensante; El Dr. Robert Post ha hablado por AstraZeneca, Validus, Sunovion, Pam Labs y Tekada; El Dr. Arun Ravindran ha recibido subvenciones y apoyo para investigación de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck, Pfizer, Roche, Servier y Wyeth. Premios de subvenciones de la industria actual: Janssen-Ortho. El Dr. Ravindran también se ha desempeñado como consultor para algunas de las instituciones mencionadas y en sus Consejos Asesores. También ha participado en programas de CME patrocinados por estas y otras compañías farmacéuticas, como Sunovion. También tiene o ha tenido fondos revisados por pares de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud, Grand Challenges Canada, Ontario Brain Institute, Ontario Mental Health Foundation, Canadian Foundation for Innovation y Ministerio de Desarrollo Económico e Innovación, e Institutos Nacionales de Salud Mental; El Dr. Rej ha recibido apoyo para la investigación de Satellite Healthcare (empresa estadounidense de diálisis). De lo contrario, el Dr. Soham Rej ha recibido apoyo de investigación de los Institutos Canadienses para la Investigación en Salud (CIHR), Fonds de Recherche Quebec Sante (FRQS), Ontario Mental Health Foundation, Kidney Foundation of Canada, Physicians Services Incorporated Foundation, Mind and Life Institute, Brain Canada, el Instituto Lady Davis, la Universidad McGill y donaciones benéficas a la División de Psiquiatría Geriátrica del Hospital General Judío; El Dr. Ayal Schaffer ha recibido honorarios u otros honorarios de Allergan, Asofarma, Lundbeck y Sunovion; recibió apoyo para la investigación de la Fundación de Salud Mental de Ontario; Instituto Canadiense de Investigación en Salud; Fundación Americana para la Prevención del Suicidio; Ministerio de Salud y Atención a Largo Plazo de Ontario (Premio IMPACT); El Dr. Verinder Sharma ha recibido subvenciones, participado en juntas asesoras científicas o servido en oficinas de oradores de Assurex, Genome Canada, Neurocrine Biosciences, Sage Therapeutics, Stanley Medical Research Institute y Sunovion Pharmaceuticals; La Dra. Trisha Suppes en los últimos 36 meses ha informado subvenciones del Instituto Nacional de Salud Mental, Sunovion Pharmaceuticals, Elan Pharma International Limited, Programa de Estudios Cooperativos VA, Pathway Genomics, Instituto de Investigación Médica Stanley, Instituto Nacional de Salud, Ciencias de la Salud de Palo Alto, e Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas; honorarios de consultoría de A/S H. Lundbeck, Sunovion y Merck & Co; honorarios de Medscape Education, Global Medical Education y CMEology; regalías de Jones and Bartlett y UpToDate; y reembolso de viajes de A/S H. Lundbeck, Sunovion Pharmaceuticals, Inc., Global Medication Education, CMEology y Merck & Co.; El Dr. Gustavo Vázquez no tiene conflicto de intereses; El Dr. Eduard Vieta ha recibido becas y se ha desempeñado como consultor, asesor o ponente CME para las siguientes entidades: AB-Biotics, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Farindustria, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Fundación Cerebro y Comportamiento, Ministerio de Ciencia e Innovación de España (CIBERSAM), el Séptimo Programa Marco Europeo (ENBREC) y el Instituto de Investigación Médica de Stanley; La Dra. Lakshmi Yatham ha recibido becas de investigación de Allergan, AstraZeneca, Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Canadian Institutes of Health Research, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Dainippon Sumitomo Inc, Eli Lilly & Co., Forrest, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Fundación Michael Smith para la Investigación en Salud, Novartis, Otsuka, Pfizer, Ranbaxy, Servier, Sunovion, la Fundación Stanley y Valeant Pharmaceuticals.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los seis revisores anónimos que brindaron sugerencias útiles y comentarios críticos para mejorar esta guía.

notas

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Guías de 2018 de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) para el manejo de pacientes con trastorno bipolar. *Trastorno Bipolar*. 2018; 20 :97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609> [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[línea de derechos de autor e información del financiador actualizada después de la primera publicación en línea el 21 de abril de 2018].

REFERENCIAS

1. Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DRS, et al. Los fundamentos de la gestión eficaz del trastorno bipolar. *Can J Psiquiatría*. 1997; 42 :S69-S73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
2. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Directrices de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar: actualización de 2007. *Trastorno Bipolar*. 2006; 8 :721-39. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
3. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Actualización colaborativa de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) de las directrices de

- CANMAT para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar: actualización de 2009 . *Trastorno Bipolar* . 2009; 11 :225-55. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Actualización colaborativa de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) de las directrices de CANMAT para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar: actualización de 2013 . *Trastorno Bipolar* . 2013; 15 :1-44. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
5. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-5* . 5.ª edición Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. [[Google académico](#)]
6. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalencia y correlaciones del trastorno del espectro bipolar en la iniciativa de la encuesta mundial de salud mental . *Psiquiatría Arch Gen*. 2011; 68 :241-51. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. McDonald KC, Bulloch AGM, Duffy A, et al. Prevalencia del trastorno bipolar I y II en Canadá . *Can J Psiquiatría* . 2015; 60 :151-6. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Bauer M, Glenn T, Alda M, et al. Influencia de la cohorte de nacimiento en la edad de inicio del análisis de conglomerados en el trastorno bipolar I. *Eur Psiquiatría* . 2015; 30 :99-105. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
9. Bellivier F, Etain B, Malafosse A, et al. Edad de inicio del trastorno afectivo bipolar I en EE. UU. y Europa . *Psiquiatría Mundial J Biol* . 2014; 15 :369-76. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
10. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. ¿La edad de inicio está asociada con la gravedad, el pronóstico y las características clínicas del trastorno bipolar? Una revisión *metaanalítica Bipolar Disord* . 2016; 18 :389-403. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
11. Sami M, Khan H, Nilforooshan R. La manía de inicio tardío como síndrome orgánico: una revisión de informes de casos en la literatura . *J Afecta Desorden* . 2015; 188 :226-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
12. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. La historia natural a largo plazo del estado sintomático semanal del trastorno bipolar I. *Psiquiatría Arch Gen*. 2002; 59 :530-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
13. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Estado sintomático a largo plazo de los trastornos bipolares I versus bipolares II . *Int J Neuropsychopharmacol* . 2003; 6 :127-37. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
14. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, et al. La discapacidad psicosocial y la función del rol laboral se compararon en el curso a largo plazo de los trastornos depresivos mayores bipolares I, bipolares II y unipolares . *J Afecta Desorden* . 2008; 108 :49-58. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
15. Gutierrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 2008;10:625-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, et al. Síntomas subliminales en el trastorno bipolar: impacto en la neurocognición, la calidad de vida y la discapacidad . *J Afecta Desorden* . 2012; 136 :650-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
17. Maina G, Albert U, Bellodi L, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con trastorno bipolar eutímico: diferencias entre los subtipos bipolares I y II . *J Clin Psiquiatría* . 2007; 68 :207-12. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
18. Michalak EE, Murray G, Crest BD. Desarrollo de QoL.BD: una escala específica del trastorno para evaluar la calidad de vida en el trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2010; 12 :727-40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
19. Van Rheenen TE, Rossell SL. Funcionamiento psicosocial objetivo y subjetivo en el trastorno bipolar: una investigación de la importancia relativa de la neurocognición, la cognición social y la regulación emocional . *J Afecta Desorden* . 2014; 162 :134-41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
20. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, et al. Funcionamiento psicosocial de un año en pacientes en la etapa temprana versus tardía del trastorno bipolar . *Acta Psychiatr Scand* . 2012; 125 :335-41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
21. Oldis M, Murray G, Macneil CA, et al. Trayectoria y predictores de calidad de vida en el primer episodio de manía psicótica . *J Afecta Desorden* . 2016; 195 :148-55. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
22. Michalak EE, Torres IJ, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. La relación entre los resultados clínicos y la calidad de vida en el primer episodio de manía: un análisis longitudinal . *Trastorno Bipolar* . 2013; 15 :188-98. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
23. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, et al. Función psicosocial en la esquizofrenia y el trastorno bipolar: relación con la neurocognición y los síntomas clínicos . *J Int Neuropsychol Soc* . 2010; 16 :771-83. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

24. Ferrari AJ, Medias E, Khoo JP, et al. La prevalencia y la carga del trastorno bipolar: hallazgos del Estudio de carga global de enfermedad 2013 . *Trastorno Bipolar* . 2016; 18 :440-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
25. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, et al. Carga global de enfermedad en jóvenes de 10 a 24 años: un análisis sistemático . *lanceta* _ 2011; 377 :2093-102. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
26. Jin HJ, McCrone P. Estudios de costo de la enfermedad para el trastorno bipolar: revisión sistemática de estudios internacionales . *Farmacoeconomía* . 2015; 33 :341-53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
27. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Directrices de práctica clínica del Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda para los trastornos del estado de ánimo . *Aust NZJ Psiquiatría* . 2015; 49 :1087-206. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
28. Kessing LV, Andersen PK. Evidencia de la progresión clínica de los trastornos unipolares y bipolares . *Acta Psychiatr Scand* . 2017; 135 :51-64. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
29. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Áreas de controversia en la neuroprogresión en el trastorno bipolar . *Acta Psychiatr Scand* . 2016; 134 :91-103. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
30. Berk M, Post R, Ratheesh A, et al. Estadificación en el trastorno bipolar: del marco teórico a la utilidad clínica . *Psiquiatría mundial* . 2017; 16 :236-44. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Kapczinski F, Magalhaes PV, Balanza-Martinez V, et al. Sistemas de estadificación en el trastorno bipolar: un informe del grupo de trabajo de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares . *Acta Psychiatr Scand* . 2014; 130 :354-63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
32. Alda M, Kapczinski F. El modelo de estadificación plantea preguntas fundamentales sobre la naturaleza del trastorno bipolar . *J Psiquiatría Neurosci* . 2016; 41 :291-3. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Duffy A, Goodday S, Passos IC, Kapczinski F. Cambiando la trayectoria de la enfermedad bipolar . *Lancet Psiquiatría* . 2017; 4 :11-3. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
34. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Percepciones e impacto del trastorno bipolar: ¿hasta dónde hemos llegado realmente? Resultados de la encuesta de 2000 de la Asociación Nacional de Depresivos y Maníacos Depresivos de individuos con trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 2003; 64 :161-74. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
35. Scott J, Leboyer M. Consecuencias del diagnóstico tardío de los trastornos bipolares . *Encéfalo* . 2011; 37 :S173-S5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
36. Knezevic V, Nedic A. Influencia del diagnóstico erróneo en el curso del trastorno bipolar . *Eur Rev Med Pharmacol Sci* . 2013; 17 :1542-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
37. Altamura AC, Buoli M, Caldiroli A, et al. Diagnóstico erróneo, duración de la enfermedad no tratada (DUI) y resultado en pacientes bipolares con síntomas psicóticos: un estudio naturalista . *J Afecta Desorden* . 2015; 182 :70-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
38. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Pautas diagnósticas para la depresión bipolar: un enfoque probabilístico . *Trastorno Bipolar* . 2008; 10 :144-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
39. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Kurdyak P, Cheung A, Levitt A. Un análisis basado en la población de los distintivos del trastorno bipolar del trastorno depresivo mayor . *J Afecta Desorden* . 2010; 125 :103-10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
40. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, et al. Primer episodio en el trastorno bipolar: diagnóstico erróneo y síntomas psicóticos . *J Afecta Desorden* . 1998; 50 :41-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
41. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. ¿Se sobrediagnostica el trastorno bipolar? *J Clin Psiquiatría* . 2008; 69 :935-40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
42. Ghouse AA, Sanches M, Zunta-Soares G, Swann AC, Soares JC. Sobrediagnóstico del trastorno bipolar: un análisis crítico de la literatura . *ScientificWorldJournal* . 2013; 2013 : 1-5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Cyprien F, Guillaume S, Jaussent I, et al. Impacto de la comorbilidad del eje I y los trastornos del comportamiento suicida en la sensibilidad y especificidad del Cuestionario de Trastornos del Estado de Ánimo en pacientes hospitalizados con depresión compleja . *Compre Psiquiatría* . 2014; 55 :876-82. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
44. Meyer F, Meyer TD. El diagnóstico erróneo del trastorno bipolar como trastorno psicótico: algunas de sus causas y su influencia en la terapia . *J Afecta Desorden* . 2009; 112 :174-83. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
45. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Prevalencia de por vida y de 12 meses del trastorno del espectro bipolar en la réplica de la encuesta nacional de comorbilidad . *Psiquiatría Arch Gen* . 2007; 64 :543-52. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Webb RT, Lichtenstein P, Larsson H, Geddes JR, Fazel S. Suicidio, intentos de suicidio hospitalarios y criminalidad en el trastorno bipolar: examen del riesgo de múltiples resultados adversos . *J Clin Psiquiatría* . 2014; 75 :e809-16. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, et al. Epidemiología, neurobiología e intervenciones farmacológicas relacionadas con las muertes por suicidio y los intentos de suicidio en el trastorno bipolar: Parte I de un informe del grupo de trabajo sobre suicidio en el trastorno bipolar de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares . *Aust NZJ Psiquiatría* . 2015; 49 :785-802. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Riesgos suicidas entre 2826 pacientes sardos con trastorno afectivo mayor . *Acta Psychiatr Scand* . 2007; 116 :419-28. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
49. Singhal A, Ross J, Seminog O, Hawton K, Goldacre MJ. Riesgo de autoagresión y suicidio en personas con trastornos psiquiátricos y físicos específicos: comparaciones entre trastornos mediante la vinculación de registros nacionales en inglés . *JR Soc. Med* . 2014; 107 :194-204. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Schaffer A, Isometsa ET, Azorín JM, et al. Una revisión de los factores asociados con una mayor probabilidad de intentos de suicidio y muertes por suicidio en el trastorno bipolar: Parte II de un informe del Grupo de trabajo sobre suicidio en el trastorno bipolar de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares . *Aust NZJ Psiquiatría* . 2015; 49 :1006-20. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, et al. Predictores prospectivos de suicidio e intentos de suicidio en 1.556 pacientes con trastornos bipolares seguidos hasta por 2 años . *Trastorno Bipolar* . 2006; 8 :566-75. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
52. Keks NA, Hill C, Sundram S, et al. Evaluación del tratamiento en 35 casos de suicidio bipolar . *Aust NZJ Psiquiatría* . 2009; 43 :503-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
53. Carter G, Milner A, McGill K, Pirkis J, Kapur N, Spittal MJ. Predicción de conductas suicidas mediante instrumentos clínicos: revisión sistemática y metanálisis de valores predictivos positivos para escalas de riesgo . *Br J Psiquiatría* . 2017; 210 :387. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
54. Smith KA, Cipriani A. Litio y suicidio en trastornos del estado de ánimo: metarvisión actualizada de la literatura científica . *Trastorno Bipolar* . 2017; 19 :575-86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
55. Schaffer A, Sinyor M, Howlett A, Cheung A. Suicidio por sobredosis en una cohorte de trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :122. [[Google académico](#)]
56. Wagner EH. Manejo de enfermedades crónicas: ¿qué se necesita para mejorar la atención de las enfermedades crónicas? *Eff Clin Pract* . 1998; 1 :2-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
57. Parikh SV, Kennedy SH. *Integración de enfoques de tratamiento de pacientes, proveedores y sistemas en el trastorno bipolar: donde la evidencia se encuentra con la realidad práctica* . West Sussex, Inglaterra: John Wiley & Sons Ltd; 2004. [[Google académico](#)]
58. *Declaración de consenso sobre la mejora de las transiciones de salud mental* . Alberta: Instituto de Economía de la Salud; 2014. [[Google académico](#)]
59. Sylvia LG, Hay A, Ostacher MJ, et al. Asociación entre alianza terapéutica, satisfacción del cuidado y adherencia farmacológica en el trastorno bipolar . *J Clin Psicofármaco* . 2013; 33 :343-50. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Strauss JL, Johnson SL. Papel de la alianza de tratamiento en el manejo clínico del trastorno bipolar: alianzas más fuertes predicen prospectivamente menos síntomas maníacos . *Psiquiatría Res* . 2006; 145 :215-23. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Toma de decisiones compartida: un modelo para la práctica clínica . *J Gen Intern Med* . 2012; 27 :1361-7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Drake RE, Cimpian D, Torrey WC. Toma de decisiones compartida en salud mental: perspectivas para la medicina personalizada . *Diálogos Clin Neurosci* . 2009; 11 :455-63. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, et al. Tratamiento en una clínica ambulatoria especializada en trastornos del estado de ánimo versus tratamiento ambulatorio estándar en el curso temprano del trastorno bipolar: ensayo clínico aleatorizado . *Br J Psiquiatría* . 2013; 202 :212-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
64. Denicoff KD, Ali SO, Sollinger AB, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Post RM. Utilidad de las clasificaciones prospectivas diarias del método de gráfico de vida del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH-LCM-p) en ensayos clínicos de trastorno bipolar . *Ansiedad depresiva* . 2002; 15 :1-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

65. van Bendegem MA, van den Heuvel S, Kramer LJ, Goossens PJJ. Actitudes de pacientes con trastorno bipolar hacia la metodología de la carta de vida: un estudio fenomenológico . *J Am Psychiatr Nurs Assoc* . 2014; 20 :376-85. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
66. Lieberman DZ, Kelly TF, Douglas L, Goodwin FK. Una comparación aleatoria de gráficos de estado de ánimo en línea y en papel para personas con trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2010; 124 :85-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
67. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, et al. Proyecto de autoseguimiento y psicoeducación en pacientes bipolares con una aplicación para teléfonos inteligentes (SIMPLE): diseño, desarrollo y protocolos de estudio . *BMC Psiquiatría* . 2015; 15:52 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, Matic A, Vieta E, Colom F. Intervenciones psicológicas basadas en Internet para el trastorno bipolar: revisión del presente y conocimientos sobre el futuro . *J Afecta Desorden* . 2015; 188 :1-13. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
69. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, et al. Psicoeducación en el trastorno bipolar con una aplicación SIMPLE para teléfonos inteligentes: factibilidad, aceptabilidad y satisfacción . *J Afecta Desorden* . 2016; 200 :58-66. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
70. Hawke LD, Parikh SV, Michalak EE. Estigma y trastorno bipolar: una revisión de la literatura . *J Afecta Desorden* . 2013; 150 :181-91. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
71. Yanos PT, Lucksted A, Drapalski AL, Roe D, Lysaker P. Intervenciones dirigidas al autoestigma de la salud mental: una revisión y comparación . *Psychiatr Rehabil J* . 2015; 38 :171-8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Reinares M, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Intervenciones psicosociales en el trastorno bipolar: qué, para quién y cuándo . *J Afecta Desorden* . 2014; 156 :46-55. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
73. Murray G, Leitan ND, Thomas N, et al. Hacia intervenciones psicosociales orientadas a la recuperación para el trastorno bipolar: resultados de calidad de vida, tratamientos sensibles al estadio y mecanismos de atención plena . *Clin Psychol Rev* . 2017; 52 :148-63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
74. Smith D, Jones I, Simpson S. Psicoeducación para el trastorno bipolar . *Tratamiento psiquiátrico avanzado* . 2010; 16 :147. [[Google académico](#)]
75. Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, et al. Intervenciones psicosociales apoyadas empíricamente para el trastorno bipolar: estado actual de la investigación . *J Afecta Desorden* . 2016; 201 :203-14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
76. Norcross JC, Wampold BE. Relaciones de la terapia basada en la evidencia: conclusiones de la investigación y prácticas clínicas . *Psicoterapia (Chic)* . 2011; 48 :98-102. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
77. Colom F, Vieta E. *Manual de Psicoeducación para Trastornos Bipolares* . Cambridge, Reino Unido: Prensa de la Universidad de Cambridge; 2006. [[Google académico](#)]
78. Bauer M, McBride L. *Psicoterapia de grupo estructurado para el trastorno bipolar* . El Programa de Metas de Vida 2ed. Berlín, Alemania: Springer; 2003. [[Google académico](#)]
79. Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, et al. Intervenciones psicológicas para adultos con trastorno bipolar: revisión sistemática y metanálisis . *Br J Psiquiatría* . 2016; 208 :213-22. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
80. Bond K, Anderson IM. Psicoeducación para la prevención de recaídas en el trastorno bipolar: una revisión sistemática de la eficacia en ensayos controlados aleatorios . *Trastorno Bipolar* . 2015; 17 :349-62. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
81. Parikh SV, Zaretsky A, Beaulieu S, et al. Un ensayo controlado aleatorizado de psicoeducación o terapia cognitivo-conductual en el trastorno bipolar: un estudio de la Red Canadiense de Tratamientos para el Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) . *J Clin Psiquiatría* . 2012; 73 :803-10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
82. Parikh SV, Hawke LD, Zaretsky A, et al. Intervenciones psicosociales para el trastorno bipolar y modificación del estilo de afrontamiento: ¿resultados clínicos similares, mecanismos similares? *Can J Psiquiatría* . 2013; 58 :482-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
83. Parikh SV, Hawke LD, Velyvis V, et al. Tratamiento combinado: impacto de la psicoterapia óptima y la medicación en el trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2015; 17 :86-96. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
84. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. La intervención psicosocial intensiva mejora el funcionamiento en pacientes con depresión bipolar: resultados de un ensayo controlado aleatorio de 9 meses . *Soy J Psiquiatría* . 2007; 164 :1340-7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, et al. Un estudio controlado aleatorizado de terapia cognitiva para la prevención de recaídas en el trastorno afectivo bipolar: resultado del primer año . *Psiquiatría Arch Gen* . 2003; 60 :145-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

86. Scott J, Paykel E, Morriss R, et al. Terapia cognitivo-conductual para los trastornos bipolares graves y recurrentes: ensayo controlado aleatorio . *Br J Psiquiatría* . 2006; 188 :313-20. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
87. Lynch D, Leyes KR, McKenna PJ. Terapia cognitiva conductual para el trastorno psiquiátrico mayor: ¿realmente funciona? Una revisión metaanalítica de ensayos bien controlados . *Psicología Med* . 2010; 40 :9-24. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
88. Ye BY, Jiang ZY, Li X, et al. Efectividad de la terapia cognitiva conductual en el tratamiento del trastorno bipolar: un metanálisis actualizado con ensayos controlados aleatorios . *Psiquiatría Clin Neurosci* . 2016; 70 :351-61. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
89. Szentagotai A, David D. La eficacia de la terapia cognitivo-conductual en el trastorno bipolar: un metanálisis cuantitativo . *J Clin Psiquiatría* . 2010; 71 :66-72. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
90. Jones SH, Smith G, Mulligan LD, et al. Terapia cognitivo-conductual centrada en la recuperación para el trastorno bipolar de aparición reciente: ensayo piloto controlado aleatorio . *Br J Psiquiatría* . 2015; 206 :58-66. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
91. Gomes BC, Abreu LN, Brietzke E, et al. Un ensayo controlado aleatorio de terapia grupal cognitiva conductual para el trastorno bipolar . *Psicother Psychosom* . 2011; 80 :144-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
92. Cuijpers P. ¿Todas las psicoterapias son igualmente efectivas en el tratamiento de la depresión en adultos? La falta de poder estadístico de los estudios de resultados comparativos . *Salud mental basada en Evid* . 2016; 19 :39-42. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
93. Miklowitz DJ, Goldstein MJ. *Trastorno bipolar: un enfoque de tratamiento centrado en la familia* . Nueva York, NY: Publicaciones de Guilford; 1997. [[Google académico](#)]
94. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Tratamientos psicosociales para la depresión bipolar: un ensayo aleatorio de 1 año del programa de mejora del tratamiento sistemático . *Psiquiatría Arch Gen*. 2007; 64 :419-27. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Miklowitz DJ, Chung B. Terapia centrada en la familia para el trastorno bipolar: reflexiones sobre 30 años de investigación . *Proceso familiar* . 2016; 55 :483-99. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. McMahon K, Herr NR, Zerubavel N, Hoertel N, Neacsiu AD. Tratamiento psicoterapéutico de la depresión bipolar . *Psiquiatra Clin North Am* . 2016; 39 :35-56. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
97. Haynes PL, Gengler D, Kelly M. Terapias de ritmo social para los trastornos del estado de ánimo: una actualización . *Curr Psiquiatría Rep* . 2016; 18:75 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al. Resultados a dos años de la terapia interpersonal y del ritmo social en pacientes con trastorno bipolar I. *Psiquiatría Arch Gen*. 2005; 62 :996-1004. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
99. Inder ML, Crowe MT, Luty SE, et al. Ensayo aleatorizado y controlado de terapia interpersonal y de ritmo social para jóvenes con trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2015; 17 :128-38. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
100. Swartz HA, Levenson JC, Frank E. Psicoterapia para el trastorno bipolar II: el papel de la terapia interpersonal y del ritmo social . *Prof Psicología Res Pr* . 2012; 43 :145-53. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Bouwkamp CG, de Kruiff ME, van Troost TM, et al. Terapia grupal interpersonal y de ritmo social para pacientes con trastorno bipolar . *Psicoterapeuta de grupo Int J*. 2013; 63 :97-115. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
102. Hoberg AA, Vickers KS, Ericksen J, et al. Evaluación de factibilidad de un modelo de entrega grupal de terapia interpersonal y de ritmo social . *Arch Psychiatr Nurs* . 2013; 27 :271-7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Swartz HA, Frank E, O'Toole K, et al. Implementación de la terapia interpersonal y de ritmo social para los trastornos del estado de ánimo a lo largo de una atención continua . *Servicio de Psiquiatría* . 2011; 62 :1377-80. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Parikh VS, Velyvis V. *Intervenciones psicosociales en el trastorno bipolar: teorías, mecanismos y ensayos clínicos clave* . Cambridge, Reino Unido: Prensa de la Universidad de Cambridge; 2010. [[Google académico](#)]
105. Proudfoot JG, Jayawant A, Whitton AE, et al. Mecanismos que sustentan el apoyo eficaz entre pares: un análisis cualitativo de las interacciones entre pares expertos y pacientes recién diagnosticados con trastorno bipolar . *BMC Psiquiatría* . 2012; 12 :196. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Lloyd-Evans B, Mayo-Wilson E, Harrison B, et al. Una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios de apoyo de pares para personas con enfermedades mentales graves . *BMC Psiquiatría* . 2014; 14:12 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

107. Chinman M, George P, Dougherty RH, et al. Servicios de apoyo entre pares para personas con enfermedades mentales graves: evaluación de la evidencia . *Servicio de Psiquiatría* . 2014; 65 :429-41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
108. Mahlke CI, Priebe S, Heumann K, Daubmann A, Wegscheider K, Bock T. Eficacia del apoyo de pares uno a uno para pacientes con enfermedades mentales graves: un ensayo controlado aleatorio . *Eur Psiquiatría* . 2017; 42 :103-10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
109. Cabassa LJ, Camacho D, Velez-Grau CM, Stefancic A. Intervenciones de salud basadas en pares para personas con enfermedades mentales graves: una revisión sistemática de la literatura . *J Psychiatr Res* . 2017; 84 :80-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
110. Morriss R, Lobban F, Riste L, et al. Eficacia clínica y aceptabilidad de la psicoeducación grupal estructurada versus apoyo de pares no estructurado optimizado para pacientes con trastorno bipolar en remisión (PARADES): un ensayo de superioridad controlado, aleatorio, pragmático, multicéntrico, ciego para el observador . *Lancet Psiquiatría* . 2016; 3 :1029-38. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
111. Naslund JA, Grande SW, Aschbrenner KA, Elwyn G. Apoyo de pares que ocurre naturalmente a través de las redes sociales: las experiencias de personas con enfermedades mentales graves que usan YouTube . *POR FAVOR UNO* . 2014; 9 :e110171. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Naslund JA, Aschbrenner KA, Bartels SJ. Cómo las personas con enfermedades mentales graves usan teléfonos inteligentes, aplicaciones móviles y redes sociales . *Psychiatr Rehabil J* . 2016; 39 :364-7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, et al. Impacto de la psicoeducación grupal del cuidador en el curso y el resultado de los pacientes bipolares en remisión: un ensayo controlado aleatorio . *Trastorno Bipolar* . 2008; 10 :511-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
114. Berk L, Berk M, Dodd S, Kelly C, Cvetkovski S, Jorm AF. Evaluación de la aceptabilidad y utilidad de un sitio web de información para cuidadores de personas con trastorno bipolar . *BMC Med* . 2013; 11 :162. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Perich T, Manicavasagar V, Mitchell PB, Ball JR, Hadzi-Pavlovic D. Un ensayo controlado aleatorio de terapia cognitiva basada en la atención plena para el trastorno bipolar . *Acta Psychiatr Scand* . 2013; 127 :333-43. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
116. Ives-Deliperi VL, Howells F, Stein DJ, Meintjes EM, Horn N. Los efectos de la terapia cognitiva basada en la atención plena en pacientes con trastorno bipolar: una investigación de resonancia magnética funcional controlada . *J Afecta Desorden* . 2013; 150 :1152-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
117. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A, et al. Eficacia de la remediación funcional en el trastorno bipolar: un estudio controlado aleatorio multicéntrico . *Soy J Psiquiatría* . 2013; 170 :852-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
118. Sole B, Jiménez E, Torrent C, et al. Deterioro cognitivo en el trastorno bipolar: estrategias de tratamiento y prevención . *Int J Neuropsychopharmacol* . 2017; 20 :670-680. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, et al. Tratamiento para mejorar la cognición en el trastorno bipolar (TREC-BD): eficacia de un ensayo controlado aleatorio de rehabilitación cognitiva versus control activo . *J Clin Psiquiatría* . 2017; 78 :e1242-e1249. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
120. Parikh SV, Huniewicz P. Salud electrónica: una descripción general de los usos de Internet, las redes sociales, las aplicaciones y los sitios web para los trastornos del estado de ánimo . *Curr Opin Psiquiatría* . 2015; 28 :13-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
121. Leitan ND, Michalak EE, Berk L, Berk M, Murray G. Optimización de la entrega de estrategias de autogestión en línea orientadas a la recuperación para el trastorno bipolar: una revisión . *Trastorno Bipolar* . 2015; 17 :115-27. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
122. Young AH, Eberhard J. Evaluación de los síntomas depresivos en la manía: un estudio naturalista de pacientes con trastorno bipolar . *Neuropsychiatr Dis Treat* . 2015; 11 :1137-43. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Dunder Y, Greenhalgh J, Richardson M, Dwan K. Tratamiento farmacológico de la agitación aguda asociada con el trastorno psicótico y bipolar: una revisión sistemática y un metanálisis . *Hum Psicofármaco* . 2016; 31 :268-85. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
124. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, et al. Evaluación y manejo de la agitación en psiquiatría: consenso de expertos . *Psiquiatría Mundial J Biol* . 2016; 17 :86-128. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
125. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, et al. Manejo de la agitación aguda en pacientes con trastorno bipolar: eficacia y seguridad del aripiprazol intramuscular . *J Clin Psicofármaco* . 2007; 27 :171-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

126. De Filippis S, Cuomo I, Lionetto L, et al. Aripiprazol intramuscular en el manejo agudo de la agitación psicomotora . *Farmacoterapia* . 2013; 33 :603-14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
127. Meehan K, Zhang F, David S, et al. Una comparación aleatoria doble ciego de la eficacia y la seguridad de las inyecciones intramusculares de olanzapina, lorazepam o placebo en el tratamiento de pacientes con agitación aguda diagnosticados con manía bipolar . *J Clin Psicofármaco* . 2001; 21 :389-97. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
128. Citrome L. Loxapina inhalada para la agitación revisada: enfoque en los tamaños del efecto de 2 ensayos controlados aleatorios de fase III en personas con esquizofrenia o trastorno bipolar . *Práctica Int J Clin* . 2012; 66 :318-25. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
129. Kwentus J, Riesenbergr RA, Marandi M, et al. Tratamiento agudo rápido de la agitación en pacientes con trastorno bipolar I: un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo con loxapina inhalada . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :31-40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
130. Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, Meehan K, Wright P. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Emerg Med*. 2003;21:192-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Baldacara L, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Tranquilización rápida para pacientes agitados en salas de emergencia psiquiátrica: un ensayo aleatorio de olanzapina, ziprasidona, haloperidol más prometazina, haloperidol más midazolam y haloperidol solo . *Revista Brasileira De Psiquiatria* . 2011; 33 :30-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
132. Perrin E, Anand E, Dyachkova Y, Wagner T, Frediani S, Ballerini A. Un estudio observacional prospectivo de la seguridad y eficacia del tratamiento psicotrópico intramuscular en pacientes agudamente agitados con esquizofrenia y manía bipolar . *Eur Psiquiatria* . 2012; 27 :234-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
133. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Olanzapina intramuscular para pacientes agitados: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios . *J Psychiatr Res* . 2015; 68 :198-209. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
134. Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. Un ensayo de dosis única, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de asenapina sublingual para la agitación aguda . *Acta Psychiatr Scand* . 2014; 130 :61-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
135. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Tratamiento adyuvante de la agitación maníaca con lorazepam versus haloperidol: un estudio doble ciego . *J Clin Psiquiatria* . 1992; 53 :47-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
136. Lim HK, Kim JJ, Pae CU, Lee CU, Lee C, Paik IH. Comparación de comprimidos bucodispersables de risperidona y haloperidol intramuscular en el tratamiento de la agitación psicótica aguda: un estudio prospectivo abierto aleatorizado . *Neuropsychobiología* . 2010; 62 :81-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
137. Mantovani C, Labate CM, Sponholz A Jr, et al. ¿Son eficaces las dosis bajas de antipsicóticos en el manejo de la agitación psicomotora? Un ensayo aleatorizado, clasificado como ciego, de 4 intervenciones intramusculares *J Clin Psychopharmacol* . 2013; 33 :306-12. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
138. Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE. Tranquilización rápida en situaciones de emergencia psiquiátrica en la India: ensayo controlado aleatorio pragmático de olanzapina intramuscular versus haloperidol intramuscular más prometazina . *BMJ* . 2007; 335 :865. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Ziprasidona intramuscular, 2 mg versus 10 mg, en el tratamiento a corto plazo de pacientes psicóticos agitados . *J Clin Psiquiatria* . 2001; 62 :12-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
140. Currier GW, Chou JC, Feifel D, et al. Tratamiento agudo de la agitación psicótica: una comparación aleatoria del tratamiento oral con risperidona y lorazepam versus tratamiento intramuscular con haloperidol y lorazepam . *J Clin Psiquiatria* . 2004; 65 :386-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
141. Villari V, Rocca P, Fonzo V, Montemagni C, Pandullo P, Bogetto F. Risperidona oral, olanzapina y quetiapina versus haloperidol en la agitación psicótica . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psiquiatria* . 2008; 32 :405-13. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
142. Ketter TA. Monoterapia versus tratamiento combinado con antipsicóticos de segunda generación en el trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatria* . 2008; 69 (suplemento 5) : 9-15. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
143. Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. Un metanálisis en red sobre la eficacia comparativa y la interrupción por todas las causas de los tratamientos antimaníacos en la manía bipolar aguda . *Psicología Med* . 2015; 45 :299-317. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
144. Ogawa Y, Tajika A, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa T. Estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos para la manía aguda: una revisión sistemática y metanálisis de la terapia de combinación/aumentación versus monoterapia . *Fármacos del SNC* . 2014; 28 :989-1003. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

145. Lin D, Mok H, Yatham LN. Politerapia en el trastorno bipolar . *Fármacos del SNC* . 2006; 20 :29-42. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
146. Geoffroy PA, Etain B, Henry C, Bellivier F. Terapia combinada para fases maníacas: una revisión crítica de una práctica común . *SNC Neurosci Ther* . 2012; 18 :957-64. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Bourin MS, Severus E, Schronen JP, et al. Litio como complemento de la quetiapina XR en pacientes adultos con manía aguda: un estudio de 6 semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo . *Int J Trastorno Bipolar* . 2014; 2:14 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Reischies FM, Hartikainen J, Berghoefer A. Tratamiento combinado inicial de litio y valproato en la manía aguda . *Neuropsychobiología* . 2002; 46 :22-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
149. Reischies FM, Hartikainen J, Berghofer AM. Triple terapia inicial de la manía aguda, agregando litio y valproato a los neurolépticos . *Farmacopsiquiatría* . 2002; 35 :244-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
150. Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K. Tratamiento del trastorno bipolar de ciclo rápido con terapia combinada de valproato y litio . *Can J Psiquiatría* . 1993; 38 :137-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
151. Granneman GR, Schneck DW, Cavanaugh JH, Witt GF. Interacciones farmacocinéticas y efectos secundarios resultantes de la administración concomitante de litio y divalproato de sodio . *J Clin Psiquiatría* . 1996; 57 :204-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
152. Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. Clorpromazina combinada y terapia electroconvulsiva en la manía . *Br J Psiquiatría* . 1994; 164 :806-10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
153. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, et al. Tratamiento electroconvulsivo comparado con litio en el manejo de estados maníacos . *Psiquiatría Arch Gen*. 1988; 45 :727-32. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
154. Mohan TSP, Tharyan P, Alexander J, Raveendran NS. Efectos de la intensidad del estímulo sobre la eficacia y la seguridad de la terapia electroconvulsiva (TEC) bilateral dos veces por semana combinada con antipsicóticos en la manía aguda: un ensayo controlado aleatorio . *Trastorno Bipolar* . 2009; 11 :126-34. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
155. Hiremani RM, Thirithalli J, Tharayil BS, Gangadhar BN. Estudio controlado aleatorio doble ciego que compara la eficacia a corto plazo de la terapia electroconvulsiva bifrontal y bitemporal en la manía aguda . *Trastorno Bipolar* . 2008; 10 :701-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
156. Barekatin M, Jahangard L, Haghighi M, Ranjkesh F. Terapia electroconvulsiva bifrontal versus bitemporal en pacientes con manía severa . *JECT* . 2008; 24 :199-202. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
157. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Comparación de carbonato de litio y clorpromazina en el tratamiento de la manía: informe de la administración de veteranos y el Grupo de estudio colaborativo del Instituto Nacional de Salud Mental . *Psiquiatría Arch Gen*. 1972; 26 :146-53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
158. Curtin F, Schulz P. Clonazepam y lorazepam en la manía aguda: un metanálisis bayesiano . *J Afecta Desorden* . 2004; 78 :201-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
159. Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, et al. Clozapina para la manía refractaria al tratamiento . *Soy J Psiquiatría* . 1996; 153 :759-64. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
160. Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, Meltzer HY. Clozapina en los trastornos del estado de ánimo refractarios al tratamiento . *J Clin Psiquiatría* . 1994; 55 :91-3. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
161. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. La respuesta a la clozapina en la manía aguda es más rápida que la de la clorpromazina . *Int Clin Psicofarmacol* . 1997; 12 :109-12. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
162. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Resultado clínico en un ensayo aleatorizado de 1 año de clozapina versus tratamiento habitual para pacientes con enfermedad resistente al tratamiento y antecedentes de manía . *Soy J Psiquiatría* . 1999; 156 :1164-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
163. Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, et al. Síntomas residuales del trastorno bipolar I y II: oxcarbazepina y carbamazepina como tratamiento adicional al litio en un ensayo aleatorio doble ciego . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psiquiatría* . 2009; 33 :94-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
164. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combinación de un estabilizador del estado de ánimo con risperidona o haloperidol para el tratamiento de la manía aguda: una comparación doble ciego controlada con placebo de eficacia y seguridad . *Soy J Psiquiatría* . 2002; 159 :1146-54. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
165. Talaei A, Pourgholami M, Khatibi-Moghadam H, et al. Tamoxifeno: un inhibidor de la proteína quinasa C para tratar la manía una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo . *J Clin Psicofarmacol* . 2016; 36 :272-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

166. Praharaj SK, Ram D, Arora M. Eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva supraumbrales de alta frecuencia (rápida) de la corteza prefrontal derecha en la manía bipolar: un estudio controlado simulado aleatorizado . *J Afecta Desorden* . 2009; 117 :146-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
167. Weiser M, Burshtein S, Gershon AA, et al. Alopurinol para la manía: un ensayo aleatorio de alopurinol versus placebo como tratamiento adicional a los estabilizadores del estado de ánimo o agentes antipsicóticos en pacientes maníacos con trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2014; 16 :441-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
168. Grunze H, Kotlik E, Costa R, et al. Evaluación de la eficacia y seguridad del acetato de eslicarbazepina en la manía aguda y la prevención de la recurrencia: experiencia de estudios clínicos de fase II, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos en pacientes con trastorno bipolar I. *J Afecta Desorden* . 2015; 174 :70-82. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
169. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 para el trastorno bipolar: metanálisis de uso en manía y depresión bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 2012; 73 :81-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
170. Bersudsky Y, Applebaum J, Gaiduk Y, et al. Valproato como sustituto del valproato con bajo potencial teratogénico en la manía: un ensayo clínico doble ciego, controlado y complementario . *Trastorno Bipolar* . 2010; 12 :376-82. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
171. Weiser M, Levi L, Levine SZ, et al. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y risperidona sobre la valproato para la manía aguda . *Trastorno Bipolar* . 2017; 19 :285-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
172. Dauphinais D, Knable M, Rosenthal J, Polanski M, Rosenthal N. Zonisamida para el trastorno bipolar, la manía o los estados mixtos: un ensayo complementario aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *Bol de Psicofarmacología* . 2011; 44 :5-17. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, et al. Olanzapina versus divalproato versus placebo en el tratamiento de la manía leve a moderada: un estudio aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas . *J Clin Psiquiatría* . 2008; 69 :1776-89. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
174. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Estabilizadores del estado de ánimo más risperidona o placebo en el tratamiento de la manía aguda: ensayo controlado aleatorio internacional, doble ciego . *Br J Psiquiatría* . 2003; 182 :141-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
175. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Nutracéuticos adyuvantes con farmacoterapias estándar en el trastorno bipolar: una revisión sistemática de ensayos clínicos . *Trastorno Bipolar* . 2011; 13 :454-65. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
176. Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. La eficacia del ácido fólico como fármaco alternativo agregado al valproato de sodio en el tratamiento de la fase aguda de la manía en el trastorno bipolar: un ensayo controlado aleatorio doble ciego . *Acta Psychiatr Scand* . 2009; 120 :441-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
177. Chouinard G, Young SN, Annable L. Un ensayo clínico controlado de l-triptófano en la manía aguda . *Biopsiquiatría* . 1985; 20 :546-57. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
178. Kulkarni J, Berk M, Wang W, et al. Un ensayo de control aleatorio de cuatro semanas de medroxiprogesterona y tamoxifeno adyuvantes en mujeres con manía . *Psiconeuroendocrinología* . 2014; 43 :52-61. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
179. Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, et al. Un estudio piloto de modulación hormonal como nuevo tratamiento para la manía en mujeres con trastorno afectivo bipolar . *Psiconeuroendocrinología* . 2006; 31 :543-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
180. Keck PE Jr, Hsu H-A, Papadakis K, Russo J Jr. Eficacia y seguridad de la memantina en pacientes con manía aguda asociada con el trastorno bipolar I: una evaluación piloto . *Clin Neurofarmaco* . 2009; 32 :199-204. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
181. Schaffer A, Levitt AJ, Joffe RT. Mexiletina en el trastorno bipolar resistente al tratamiento . *J Afecta Desorden* . 2000; 57 :249-53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
182. Bersani G. Levetiracetam en trastornos del espectro bipolar: primera evidencia de eficacia en un estudio abierto adicional . *Hum Psicofármaco* . 2004; 19 :355-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
183. Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. La fenitoína como anticonvulsivo antimaníaco: un estudio controlado . *Soy J Psiquiatría* . 2000; 157 :463-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
184. Henriksen TEG, Skrede S, Fasmer OB, et al. Anteojos que bloquean la luz azul como tratamiento adicional para la manía: un ensayo aleatorizado controlado con placebo . *Trastorno Bipolar* . 2016; 18 :221-32. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM. Verapamilo para el tratamiento de la manía aguda: un ensayo doble ciego controlado con placebo . *Soy J Psiquiatría* . 1998; 155 :972-3. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

186. Mallinger AG, Thase ME, Haskett R, et al. El aumento de verapamilo del tratamiento con litio mejora el resultado en la manía que no responde al litio solo: hallazgos preliminares y una discusión de los mecanismos terapéuticos . *Trastorno Bipolar* . 2008; 10 :856-66. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Wisner KL, Peindl KS, Perel JM, Hanusa BH, Piontek CM, Baab S. Tratamiento con verapamilo para mujeres con trastorno bipolar . *Psiquiatría Biol* . 2002; 51 :745-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
188. Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DRS, et al. Tratamiento de manía, estado mixto y ciclado rápido . *Can J Psiquiatría* . 1997; 42 :S79-S86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
189. Bowden CL. Estudios clave de tratamiento con litio en la enfermedad maníaco-depresiva: eficacia y efectos secundarios . *J Clin Psiquiatría* . 1998; 59 :13-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
190. Bowden CL. Correlatos clínicos de la respuesta terapéutica en el trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2001; 67 :257-65. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
191. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depresión durante la manía: respuesta al tratamiento con litio o divalproato . *Psiquiatría Arch Gen*. 1997; 54 :37-42. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
192. Swann AC. Predicción de la respuesta terapéutica en episodios maníacos agudos: datos de estudios controlados con divalproex . *Encéfalo* . 2001; 27 :277-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
193. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Patrón de respuesta al divalproato, litio o placebo en cuatro subtipos naturalistas de manía . *Neuropsicofarmacología* . 2002; 26 :530-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
194. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsivos y antipsicóticos en el tratamiento del trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 1998; 59 :74-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
195. McIntyre RS, Yoon J. Eficacia de los tratamientos antimaniacos en estados mixtos . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :22-36. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
196. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Directrices de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar: consenso y controversias . *Trastorno Bipolar* . 2005; 7 :5-69. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
197. Gonzalez-Pinto A, Galan J, Martin-Carrasco M, Ballesteros J, Maurino J, Vieta E. La ansiedad como marcador de severidad en la manía aguda . *Acta Psychiatr Scand* . 2012; 126 :351-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
198. Feske U, Frank E, Mallinger AG, et al. La ansiedad como correlato de la respuesta al tratamiento agudo del trastorno bipolar I. *Soy J Psiquiatría* . 2000; 157 :956-62. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
199. Rakofsky JJ, Dunlop BW. Tratamiento de la ansiedad inespecífica y los trastornos de ansiedad en pacientes con trastorno bipolar: una revisión . *J Clin Psiquiatría* . 2011; 72 :81-90. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
200. Vieta E, Morralla C. Prevalencia de manía mixta utilizando 3 definiciones . *J Afecta Desorden* . 2010; 125 :61-73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
201. Reinares M, Bonnin MDL, Hidalgo-Mazzei D, et al. Dar sentido a la manía del DSM-5 con características depresivas . *Aust NZ J Psiquiatría* . 2015; 49 :540-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
202. Castillo DJ. Estados mixtos bipolares: ¿todavía mezclados? *Curr Opin Psiquiatría* . 2014; 27 :38-42. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
203. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Siamouli M, Yatham LN. Tratamiento de estados bipolares mixtos . *Int J Neuropsychopharmacol* . 2012; 15 :1015-26. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
204. Muralidharan K, Ali M, Silveira LE, et al. Eficacia de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de episodios mixtos agudos en el trastorno bipolar: un metanálisis de ensayos controlados con placebo . *J Afecta Desorden* . 2013; 150 :408-14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
205. Cuomo A, Nikolova VL, Yalin N, Arnone D, Fagiolini A, Young AH. Tratamiento farmacológico de los estados mixtos . *Espectro del SNC* 2017; 22 :186-95. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
206. Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. La importancia de las características psicóticas en los episodios maníacos: un informe del estudio colaborativo del NIMH . *J Afecta Desorden* . 2001; 67 :79-88. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
207. Swann AC, Daniel DG, Kochan LD, Wozniak PJ, Calabrese JR. Psicosis en manía: especificidad de su papel en la gravedad y respuesta al tratamiento . *J Clin Psiquiatría* . 2004; 65 :825-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
208. Toni C, Perugi G, Mata B, Madaro D, Maremmani I, Akiskal HS. ¿Es la psicosis maníaca incongruente con el estado de ánimo un subtipo distinto? *Eur Arch Psiquiatría Clin Neurosci* . 2001; 251 :12-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

209. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin DC. Predicción del resultado en la manía por características psicóticas congruentes o incongruentes con el estado de ánimo . *Soy J Psiquiatría* . 1992; 149 :1580-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
210. Strakowski SM, Williams JR, Sax KW, Fleck DE, DelBello MP, Bourne ML. ¿El resultado deficiente después de un primer episodio maniaco se debe a una psicosis incongruente con el estado de ánimo? *J Afecta Desorden* . 2000; 61 :87-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
211. Fennig S, Bromet EJ, Karant MT, Ram R, Jandorf L. Síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo versus incongruentes con el estado de ánimo en pacientes de primer ingreso con trastorno afectivo . *J Afecta Desorden* . 1996; 37 :23-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
212. Carlson GA, Kotov R, Chang SW, Ruggero C, Bromet EJ. Determinantes tempranos de los resultados clínicos a los cuatro años en el trastorno bipolar con psicosis . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :19-30. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Monoterapia aguda y de continuación con risperidona en la manía bipolar: un ensayo controlado con placebo de 3 semanas seguido de un ensayo doble ciego de 9 semanas de risperidona y haloperidol . *Eur Neuropsychopharmacol* . 2005; 15 :75-84. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
214. Hirschfeld RMA, Keck PE, Kramer M, et al. Efecto antimaniaco rápido de la monoterapia con risperidona: un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 3 semanas . *Soy J Psiquiatría* . 2004; 161 :1057-65. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
215. Valenti M, Pacchiarotti I, Undurraga J, et al. Factores de riesgo para ciclos rápidos en el trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2015; 17 :549-59. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
216. Nierenberg AA, Akiskal HS, Angst J, et al. Trastorno bipolar con episodios frecuentes del estado de ánimo en la réplica de la encuesta nacional de comorbilidad (NCS-R) . *Mol Psiquiatría* . 2010; 15 :1075-87. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Lee S, Tsang A, Kessler RC, et al. Trastorno bipolar de ciclo rápido: estudio comunitario internacional . *Br J Psiquiatría* . 2010; 196 :217-25. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McIntyre RS, Fountoulakis KN. Ciclismo rápido en el trastorno bipolar: una revisión sistemática . *J Clin Psiquiatría* . 2014; 75 :E578-E86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
219. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. Una revisión sistemática de la evidencia sobre el tratamiento del trastorno bipolar de ciclo rápido . *Trastorno Bipolar* . 2013; 15 :115-37. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
220. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. Un ensayo de mantenimiento de 20 meses, doble ciego, de litio versus divalproato en el trastorno bipolar de ciclo rápido . *Soy J Psiquiatría* . 2005; 162 :2152-61. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
221. Kemp DE, Gao KM, Fein EB, et al. Lamotrigina como tratamiento adicional al litio y al divalproato: lecciones aprendidas de un ensayo doble ciego controlado con placebo en el trastorno bipolar de ciclo rápido . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :780-9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
222. Murray G, Lam RW, Beaulieu S, et al. ¿Los síntomas del trastorno bipolar presentan variaciones estacionales? Una investigación prospectiva *multisitio* *Trastorno Bipolar* . 2011; 13 :687-95. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
223. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbilidad en 258 pacientes bipolares ambulatorios seguidos durante 1 año con calificaciones prospectivas diarias en el método de gráfico de vida del NIMH . *J Clin Psiquiatría* . 2003; 64 :680-90. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
224. Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, Pompili M, Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressed Disorders . *J Afecta Desorden* . 2015; 178 :71-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
225. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Calidad de vida en pacientes con depresión bipolar I: datos de 920 pacientes . *Trastorno Bipolar* . 2004; 6 :379-85. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
226. Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Calidad de vida autoinformada a través de los estados de ánimo en el trastorno bipolar . *Compre Psiquiatría* . 2001; 42 :190-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
227. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. La depresión subsindrómica se asocia con deterioro funcional en pacientes con trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 2002; 63 :807-11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
228. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, et al. El impacto funcional de los síntomas depresivos subsindrómicos en el trastorno bipolar: datos de STEP-BD . *J Afecta Desorden* . 2009; 114 :58-67. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

229. Gitlin MJ, Miklowitz DJ. Las vidas difíciles de las personas con trastorno bipolar: una revisión de los resultados funcionales y sus implicaciones para el tratamiento . *J Afecta Desorden* . 2017; 209 :147-54. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
230. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Tratamiento con litio y riesgo de suicidio en trastornos afectivos mayores: actualización y nuevos hallazgos . *J Clin Psiquiatría* . 2003; 64 :44-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
231. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Intentos de suicidio en trastornos bipolares: revisión exhaustiva de 101 informes . *Acta Psychiatr Scand* . 2016; 133 :174-86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
232. Holma KM, Haukka J, Suominen K, et al. Diferencias en la incidencia de intentos de suicidio entre los trastornos bipolares I y II y el trastorno depresivo mayor . *Trastorno Bipolar* . 2014; 16 :652-61. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
233. Bonnin CD, Gonzalez-Pinto A, Sole B, et al. La memoria verbal como mediador en la relación entre los síntomas depresivos subliminales y el resultado funcional en el trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2014; 160 :50-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
234. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistencia del deterioro cognitivo y su impacto negativo en el funcionamiento psicosocial en pacientes bipolares eutímicos tratados con litio: un estudio de seguimiento de 6 años . *Psicología Med* . 2013; 43 :1187-96. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
235. Demant KM, Vinberg M, Messing LV, Miskowiak KW. Evaluación de la función cognitiva subjetiva y objetiva en el trastorno bipolar: correlaciones, predictores y la relación con la función psicosocial . *Psiquiatría Res* . 2015; 229 :565-71. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
236. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Deterioro cognitivo en la depresión: una revisión sistemática y un metanálisis . *Psicología Med* . 2014; 44 :2029-40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
237. Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, et al. Metanálisis de la asociación entre las capacidades cognitivas y el funcionamiento cotidiano en el trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :217-26. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Kozicky J-M, Torres IJ, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Comparación de los efectos neuropsicológicos de la risperidona o la quetiapina adyuvantes en pacientes eutímicos con trastorno bipolar I. *Int Clin Psicofarmacol* . 2012; 27 :91-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
239. Miskowiak KW, Carvalho AF, Vieta E, Kessing LV. Tratamientos de mejora cognitiva para el trastorno bipolar: una revisión sistemática y recomendaciones metodológicas . *Eur Neuropsychopharmacol* . 2016; 26 :1541-61. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
240. Yatham LN, Mackala S, Basivireddy J, et al. Lurasidona versus tratamiento habitual para el deterioro cognitivo en pacientes eutímicos con trastorno bipolar I: un estudio piloto aleatorizado, abierto . *Lancet Psiquiatría* . 2017; 4 :208-17. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
241. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Monoterapia con quetiapina en fase aguda para el trastorno depresivo mayor: un metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo . *BMC Psiquiatría* . 2012; 12 :160. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
242. Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Tratamientos para la depresión bipolar aguda: metanálisis de ensayos de monoterapia controlados con placebo de anticonvulsivos, litio y antipsicóticos . *Farmacopsiquiatría* . 2014; 47 :43-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
243. Datto C, Pottorf WJ, Feeley L, LaPorte S, Liss C. Bipolar II en comparación con el trastorno bipolar I: características basales y respuesta al tratamiento con quetiapina en un análisis combinado de cinco ensayos clínicos controlados con placebo de depresión bipolar aguda . *Ann Gen Psiquiatría* . 2016; 15 :9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
244. Srisurapanont M, Yatham LN, Zis AP. Tratamiento de la depresión bipolar aguda: una revisión de la literatura . *Can J Psiquiatría* . 1995; 40 :533-44. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
245. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Eficacia del tratamiento antidepresivo adyuvante para la depresión bipolar . *N Engl J Med* . 2007; 356 :1711-22. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
246. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Comparación doble ciego, controlada con placebo, de imipramina y paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar . *Soy J Psiquiatría* . 2001; 158 :906-12. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
247. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigina para el tratamiento de la depresión bipolar: metanálisis independiente y metarregresión de datos de pacientes individuales de cinco ensayos aleatorios . *Br J Psiquiatría* . 2009; 194 :4-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

248. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. Un estudio doble ciego controlado con placebo de monoterapia con lamotrigina en pacientes ambulatorios con depresión bipolar I. *J Clin Psiquiatría* . 1999; 60 :79-88. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
249. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidona como terapia adyuvante con litio o valproato para el tratamiento de la depresión bipolar I: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *Soy J Psiquiatría* . 2014; 171 :169-77. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
250. Pikalov A, Tohen M, Tsai J, Loebel A. Eficacia de la lurasidona en la depresión bipolar: resultados combinados de dos estudios complementarios con litio o valproato . *Trastorno Bipolar* . 2016; 18 :178. [[Google académico](#)]
251. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, et al. Evaluación comparativa de la combinación de quetiapina más lamotrigina frente a la monoterapia con quetiapina (y ácido fólico frente a placebo) en la depresión bipolar (CEQUEL): un ensayo aleatorizado factorial 2 x 2 . *Lancet Psiquiatría* . 2016; 3 :31-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
252. van der Loos MLM, Mulder PGH, Hartong EGTM, et al. Eficacia y seguridad de lamotrigina como tratamiento adicional al litio en la depresión bipolar: un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2009; 70 :223-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
253. Young AH, McElroy SL, Bauer M, et al. Un estudio doble ciego controlado con placebo de monoterapia con quetiapina y litio en adultos en la fase aguda de la depresión bipolar (EMBOLDEN I) . *J Clin Psiquiatría* . 2010; 71 :150-62. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
254. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigina en el tratamiento agudo de la depresión bipolar: resultados de cinco ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo . *Trastorno Bipolar* . 2008; 10 :323-33. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
255. Unholzer S, Haen E. Análisis retrospectivo de los datos de seguimiento de fármacos terapéuticos para el tratamiento del trastorno bipolar con lamotrigina . *Farmacopsiquiatría* . 2015; 48 :211-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
256. Kemp DE, Ganocy SJ, Brecher M, et al. Valor clínico de la mejoría sintomática parcial temprana en la predicción de la respuesta y la remisión durante los ensayos de tratamiento a corto plazo en 3369 sujetos con depresión bipolar I o II . *J Afecta Desorden* . 2011; 130 :171-9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
257. Grande I, Bernardo M, Bobes J, Saiz-Ruiz J, Alamo C, Vieta E. Cambio de antipsicóticos en los trastornos bipolares: una revisión sistemática . *Int J Neuropsychopharmacol* . 2014; 17 :497-507. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
258. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sódico versus placebo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda: una revisión sistemática y un metanálisis . *J Afecta Desorden* . 2010; 124 :228-34. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
259. McGirr A, Vohringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Seguridad y eficacia del tratamiento antidepresivo adyuvante de segunda generación con un estabilizador del estado de ánimo o un antipsicótico atípico en la depresión bipolar aguda: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo . *Lancet Psiquiatría* . 2016; 3 :1138-46. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
260. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. El grupo de trabajo de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) informa sobre el uso de antidepresivos en los trastornos bipolares . *Soy J Psiquiatría* . 2013; 170 :1249-62. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
261. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, et al. Depresión bipolar resistente al tratamiento: un ensayo controlado aleatorio de terapia electroconvulsiva versus tratamiento farmacológico basado en algoritmos . *Soy J Psiquiatría* . 2015; 172 :41-51. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
262. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, et al. Una evaluación aleatoria, doble ciego, controlada con placebo de ocho semanas de duración sobre la seguridad y la eficacia de la cariprazina en pacientes con depresión bipolar I. *Soy J Psiquiatría* . 2016; 173 :271-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
263. Yatham LN, Vieta E, Durgam S, et al. *Eficacia de la cariprazina en la depresión bipolar: análisis de paso de banda post hoc de 2 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo* . Atlanta, Georgia: reunión anual de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría; 2016. [[Google académico](#)]
264. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Eficacia de la combinación de olanzapina y olanzapina-fluoxetina en el tratamiento de la depresión bipolar I. *Psiquiatría Arch Gen*. 2003; 60 :1079-88. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
265. Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Un ensayo doble ciego, aleatorizado, de 7 semanas de duración de la combinación de olanzapina/fluoxetina versus lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar I. *J Clin Psiquiatría* . 2006; 67 :1025-33. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

266. Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi SN. Un estudio prospectivo y abierto del tratamiento mono y adyuvante con aripiprazol en la depresión bipolar aguda . *J Afecta Desorden* . 2008; 110 :70-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
267. McElroy SL, Suppes T, Frye MA, et al. Aripiprazol de etiqueta abierta en el tratamiento de la depresión bipolar aguda: un ensayo piloto prospectivo . *J Afecta Desorden* . 2007; 101 :275-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
268. Frye MA, Grunze H, Suppes T, et al. Una evaluación controlada con placebo del modafinilo adyuvante en el tratamiento de la depresión bipolar . *Soy J Psiquiatría* . 2007; 164 :1242-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
269. Calabrese JR, Frye MA, Yang R, Ketter TA. Eficacia y seguridad del armodafinilo adyuvante en adultos con episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2014; 75 :1054-61. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
270. Berk M, Tiller JW, Zhao J, Yatham LN, Malhi GS, Weiller E. Efectos de la asenapina en pacientes bipolares I que cumplen los criterios de representación para episodios depresivos mayores mixtos de moderados a graves: un análisis post hoc . *J Clin Psiquiatría* . 2015; 76 :728-34. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
271. Bauer M, Berman S, Stamm T, et al. Efectos de la levotiroxina sobre los síntomas depresivos y el metabolismo límbico de la glucosa en el trastorno bipolar: un estudio aleatorizado de tomografía por emisión de positrones controlado con placebo . *Mol Psiquiatría* . 2016; 21 :229-36. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
272. Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, et al. Dosis suprafisiológicas de levotiroxina como terapia adyuvante en la depresión bipolar: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2014; 75 :162-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
273. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Ensayo preliminar aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de pramipexol agregado a los estabilizadores del estado de ánimo para la depresión bipolar resistente al tratamiento . *Soy J Psiquiatría* . 2004; 161 :564-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
274. Zárate CA, Payne JL, Singh J, et al. Pramipexol para la depresión bipolar II: un estudio de prueba de concepto controlado con placebo . *Biopsiquiatría* . 2004; 56 :54-60. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
275. McGirr A, Karmani S, Arsappa R, et al. Eficacia clínica y seguridad de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en la depresión bipolar aguda . *Psiquiatría mundial* . 2016; 15 :85-6. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
276. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Cambio de humor en la depresión bipolar: comparación de venlafaxina, bupropión y sertralina adyuvantes . *Br J Psiquiatría* . 2006; 189 :124-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
277. Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. Un estudio doble ciego del tratamiento con tranilcipromina de la depresión anérgica mayor . *J Nerv Ment Dis* . mil novecientos ochenta y dos; 170 :628-34. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
278. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranilcipromina versus imipramina en la depresión bipolar anérgica . *Soy J Psiquiatría* . 1991; 148 :910-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
279. Grosso G, Pajak A, Marventano S, et al. Papel de los ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de los trastornos depresivos: un metanálisis completo de ensayos clínicos aleatorios . *POR FAVOR UNO* . 2014; 9 :e96905. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
280. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, et al. Agentes antiinflamatorios en el tratamiento de la depresión bipolar: una revisión sistemática y un metanálisis . *Trastorno Bipolar* . 2016; 18 :89-101. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
281. Berk M, Copolov DL, Dean O, et al. N-acetilcisteína para los síntomas depresivos en el trastorno bipolar: un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo . *Biopsiquiatría* . 2008; 64 :468-75. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
282. Tseng PT, Chen YW, Tu KY, et al. Terapia de luz en el tratamiento de pacientes con depresión bipolar: un estudio metaanalítico . *Eur Neuropsychopharmacol* . 2016; 26 :1037-47. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
283. Siéntese DK, McGowan J, Wilttrout C, et al. Terapia de luz brillante adyuvante para la depresión bipolar: un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo . *Soy J Psiquiatría* . 2017; [publicación electrónica] appiajp201716101200. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
284. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Metanálisis de la eficacia a corto y medio plazo de la ketamina en la depresión unipolar y bipolar . *Psiquiatría Res* . 2015; 230 :682-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
285. Andrade C. Ketamina para la depresión, 5: posibles interacciones medicamentosas farmacocinéticas y farmacodinámicas . *J Clin Psiquiatría* . 2017; 78 :e858-e61. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
286. Ketter TA, Yang R, Frye MA. Armodafinilo adyuvante para los episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I. *J Afecta Desorden* . 2015; 181 :87-91. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

287. Frye MA, Amchin J, Bauer M, Adler C, Yang R, Ketter TA. Estudio aleatorizado, controlado con placebo, complementario de armodafinilo para la depresión bipolar I: implicaciones del nuevo diseño de fármacos y heterogeneidad de los tratamientos de mantenimiento bipolares concurrentes . *Int J Trastorno Bipolar* . 2015; 3:34 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
288. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. Armodafinilo adyuvante para los episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I: un estudio de prueba de concepto aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2010; 71 :1363-70. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
289. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, et al. El riesgo de cambio a manía en pacientes con trastorno bipolar durante el tratamiento con un antidepresivo solo y en combinación con un estabilizador del estado de ánimo . *Soy J Psiquiatría* . 2014; 171 :1067-73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
290. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al. Un estudio doble ciego controlado con placebo de quetiapina y paroxetina como monoterapia en adultos con depresión bipolar (EMBOLDEN II) . *J Clin Psiquiatría* . 2010; 71 :163-74. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
291. Peet M. Inducción de la manía con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos . *Br J Psiquiatría* . 1994; 164 :549-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
292. Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. Monoterapia con aripiprazol en la depresión bipolar I no psicótica . *J Clin Psicofármaco* . 2008; 28 :13-20. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
293. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Monoterapia con aripiprazol en el tratamiento del trastorno bipolar: un metanálisis . *J Afecta Desorden* . 2011; 133 :361-70. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
294. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, et al. Eficacia y seguridad de la ziprasidona oral adyuvante para el tratamiento agudo de la depresión en pacientes con trastorno bipolar i: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2011; 72 :1413-22. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
295. Watson S, Gallagher P, Porter RJ, et al. Un ensayo aleatorizado para examinar el efecto de la mifepristona sobre el rendimiento neuropsicológico y el estado de ánimo en pacientes con depresión bipolar . *Biopsiquiatría* . 2012; 72 :943-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
296. Saroukhani S, Emami-Parsa M, Modabbernia A, et al. Aspirina para el tratamiento de la disfunción sexual asociada con el litio en hombres: estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo . *Trastorno Bipolar* . 2013; 15 :650-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
297. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, et al. Celecoxib como adyuvante en el tratamiento de episodios depresivos o mixtos del trastorno bipolar: un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo . *Hum Psicofármaco* . 2008; 23 :87-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
298. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. Un estudio controlado con placebo de monoterapia con lamotrigina y gabapentina en trastornos del estado de ánimo refractarios . *J Clin Psicofármaco* . 2000; 20 :607-14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
299. Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A, et al. Levetiracetam en el tratamiento de la depresión bipolar: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2011; 72 :744-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
300. McElroy SL, Martens BE, Mori N, et al. Lisdexanfetamina adyuvante en la depresión bipolar: un ensayo preliminar aleatorizado, controlado con placebo . *Int Clin Psicofármaco* . 2015; 30 :6-13. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
301. Anand A, Gunn AD, Barkay G, et al. Efecto antidepresivo temprano de la memantina durante el aumento de la respuesta inadecuada de lamotrigina en la depresión bipolar: un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :64-70. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
302. Kemp DE, Schinagle M, Gao KM, et al. El agonismo de PPAR-gamma como modulador del estado de ánimo: prueba de concepto para la pioglitazona en la depresión bipolar . *Fármacos del SNC* . 2014; 28 :571-81. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
303. Zeinoddini A, Sorayani M, Hassanzadeh E, et al. Terapia adyuvante con pioglitazona para el episodio depresivo del trastorno bipolar: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *Ansiedad depresiva* . 2015; 32 :167-73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
304. Zarate CA, Quiroz JA, Singh JB, et al. Un ensayo abierto del agente modulador del glutamato riluzol en combinación con litio para el tratamiento de la depresión bipolar . *Biopsiquiatría* . 2005; 57 :430-2. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
305. Shelton RC, Stahl SM. Risperidona y paroxetina administradas solas y en combinación para la depresión bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 2004; 65 :1715-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

306. Brown ES, Park J, Marx CE, et al. Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de pregnenolona para la depresión bipolar . *Neuropsicofarmacología* . 2014; 39 :2867-73. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
307. Loebel A, Siu C, Rajagopalan K, Pikalov A, Cucchiari J, Ketter TA. Recuperación en la depresión bipolar: análisis post hoc de un ensayo de lurasidona controlado con placebo seguido de un estudio de continuación a largo plazo . *J Afecta Desorden* . 2015; 186 :376-82. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
308. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapina para la depresión bipolar: una revisión sistemática y metanálisis . *Int Clin Psicofarmacol* . 2012; 27 :76-90. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
309. Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Evoniuk G, Calabrese JR, Bowden CL. Un estudio analítico factorial en depresión bipolar y respuesta a lamotrigina . *Espectro del SNC* 2013; 18 :214-24. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
310. Pacchiarotti I, Valenti M, Bonnin CM, et al. Factores asociados a la respuesta al tratamiento inicial con antidepresivos en el trastorno bipolar . *Eur Neuropsychopharmacol* . 2011; 21 :362-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
311. Coryell W, Fiedorowicz JG, Solomon D, Leon AC, Rice JP, Keller MB. Efectos de la ansiedad en el curso a largo plazo de los trastornos depresivos . *Br J Psiquiatría* . 2012; 200 :210-5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
312. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Trastorno bipolar ansioso y no ansioso . *J Afecta Desorden* . 1993; 29 :49-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
313. Lydiard RB, Culpepper L, Schioler H, Gustafsson U, Paulsson B. Monoterapia con quetiapina como tratamiento para los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión bipolar: un análisis combinado de los resultados de 2 estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo . *Prim Care Companion J Clin Psiquiatría* . 2009; 11 :215-25. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
314. Tohen M, Calabrese J, Vieta E, et al. Efecto de la ansiedad comórbida sobre la respuesta al tratamiento en la depresión bipolar . *J Afecta Desorden* . 2007; 104 :137-46. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
315. Tsai J, Thase ME, Mao Y, Ng-Mak D, Pikalov A, Loebel A. Lurasidona para el trastorno depresivo mayor con características mixtas y ansiedad: un análisis post hoc de un estudio aleatorizado controlado con placebo . *Espectro del SNC* 2017; 22 :236-45. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
316. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex en el tratamiento de la depresión bipolar: un estudio controlado con placebo . *J Afecta Desorden* . 2005; 85 :259-66. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
317. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. Síntomas maníacos durante episodios depresivos en 1.380 pacientes con trastorno bipolar: hallazgos del STEP-BD . *Soy J Psiquiatría* . 2009; 166 :173-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
318. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, et al. Farmacoterapia de la depresión y estados mixtos en el trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2000; 59 :S39-S56. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
319. Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, et al. Antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la depresión bipolar aguda con características mixtas: una revisión sistemática y un metanálisis exploratorio de ensayos clínicos controlados con placebo . *Int J Mol Sci* . 2016; 17 :241. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
320. Suppes T, Silva R, Cucchiari J, et al. Lurasidona para el tratamiento del trastorno depresivo mayor con características mixtas: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *Soy J Psiquiatría* . 2016; 173 :400-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
321. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Tratamiento de la depresión recurrente resistente a la imipramina 4. Un estudio doble ciego cruzado de tranilcipromina para la depresión bipolar anérgica . *Soy J Psiquiatría* . 1992; 149 :195-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
322. Black DW, Nasrallah A. Alucinaciones y delirios en 1.715 pacientes con trastornos afectivos unipolares y bipolares . *Psicopatología* . 1989; 22 :28-34. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
323. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al. Un estudio de profilaxis doble ciego, controlado con placebo, de lamotrigina en el trastorno bipolar de ciclo rápido . *J Clin Psiquiatría* . 2000; 61 :841-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
324. El-Mallakh RS, Vohringer PA, Ostacher MM, et al. Los antidepresivos empeoran el ciclo rápido en la depresión bipolar: un ensayo clínico aleatorizado STEP-BD . *J Afecta Desorden* . 2015; 184 :318-21. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
325. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Estadificación del trastorno bipolar . *Neurotox Res* . 2011; 19 :279-85. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

326. Kozicky JM, Torres LJ, Silveira LE, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Cambio cognitivo en el año posterior a un primer episodio maniaco: asociación entre el resultado clínico y el rendimiento cognitivo temprano en el curso del trastorno bipolar I. *J Clin Psiquiatría* . 2014; 75 :e587-93. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
327. Kozicky JM, McGirr A, Bond DJ, et al. Neuroprogresión y recurrencia de episodios en el trastorno bipolar I: un estudio de los cambios en el volumen de la materia gris en el primer episodio de manía y su asociación con el resultado clínico . *Trastorno Bipolar* . 2016; 18 :511-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
328. Berk M, Berk L, Dodd S, et al. Etapa de manejo del trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2014; 16 :471-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
329. Daglas R, Cotton SM, Allott K, et al. Un ensayo controlado aleatorio simple ciego sobre los efectos de la monoterapia con litio y quetiapina en la trayectoria del funcionamiento cognitivo en el primer episodio de manía: un estudio de seguimiento de 12 meses . *Eur Psiquiatría* . 2016; 31 :20-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
330. Berk M, Dandash O, Daglas R, et al. Neuroprotección después de un primer episodio de manía: un ensayo de mantenimiento controlado aleatorio que compara los efectos del litio y la quetiapina en el volumen de la materia gris y blanca . *Transl Psiquiatría* . 2017; 7 :e1041. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
331. Vázquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Tasas de recurrencia en el trastorno bipolar: comparación sistemática de estudios naturalistas prospectivos a largo plazo versus ensayos controlados aleatorios . *Eur Neuropsychopharmacol* . 2015; 25 :1501-12. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
332. Gignac A, McGirr A, Lam RW, Yatham LN. Recuperación y recurrencia después de un primer episodio de manía: una revisión sistemática y metanálisis de cohortes caracterizadas prospectivamente . *J Clin Psiquiatría* . 2015; 76 :1241-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
333. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. El efecto predictivo de los episodios sobre el riesgo de recurrencia en los trastornos depresivos y bipolares: una perspectiva de por vida . *Acta Psychiatr Scand* . 2004; 109 :339-44. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
334. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictores de recurrencia en el trastorno bipolar: resultados primarios del programa de mejora del tratamiento sistemático para el trastorno bipolar (STEP-BD) . *Soy J Psiquiatría* . 2006; 163 :217-24. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
335. Yen S, Stout R, Hower H, et al. La influencia de los trastornos comórbidos en la episodicidad del trastorno bipolar en la juventud . *Acta Psychiatr Scand* . 2016; 133 :324-34. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
336. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Recuperación de síntomas residuales de episodios afectivos mayores en trastornos bipolares y recaída/recurrencia rápida de episodios . *Psiquiatría Arch Gen*. 2008; 65 :386-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
337. De Dios C, Ezquiaga E, Agud JL, Vieta E, Soler B, Garcia-Lopez A. Síntomas subumbrales y tiempo hasta la recaída/recurrencia en una cohorte comunitaria de pacientes ambulatorios con trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2012; 143 :160-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
338. Cohen AN, Hammen C, Henry RM, Daley SE. Efectos del estrés y el apoyo social en la recurrencia del trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2004; 82 :143-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
339. Berk L, Hallam KT, Colom F, et al. Mejorar la adherencia a la medicación en pacientes con trastorno bipolar . *Hum Psicofármaco* . 2010; 25 :1-16. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
340. Berk M, Berk L, Castle D. Un enfoque colaborativo para la alianza de tratamiento en el trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2004; 6 :504-18. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
341. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Evaluación de los problemas de adherencia en pacientes con enfermedad mental grave y persistente: recomendaciones de las guías de consenso de expertos . *J Psiquiatría Práctica* . 2010; 16 :34-45. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
342. Lingam R, Scott J. Falta de adherencia al tratamiento en trastornos afectivos . *Acta Psychiatr Scand* . 2002; 105 :164-72. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
343. Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. Adherencia al tratamiento con litio y medicamentos anticonvulsivos entre pacientes con trastorno bipolar . *Servicio de Psiquiatría* . 2007; 58 :855-63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
344. Moon E, Chang JS, Kim MY, et al. Tasa de abandono y factores asociados en pacientes con trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2012; 141 :47-54. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
345. Panadero JP. Resultados de la interrupción del litio: un metanálisis . *litio* _ 1994; 5 :187-92. [[Google académico](#)]

346. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Riesgo de recurrencia tras la interrupción del tratamiento con litio en el trastorno bipolar . *Psiquiatría Arch Gen*. 1991; 48 :1082-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
347. Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M. Resultado después de la interrupción rápida versus gradual del tratamiento con litio en los trastornos bipolares . *Psiquiatría Arch Gen*. 1993; 50 :448-55. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
348. Sharma P, Kongasseri S, Praharaj SK. Resultado de la interrupción del estabilizador del estado de ánimo en el trastorno bipolar después de 5 años de eutimia . *J Clin Psicofármaco* . 2014; 34 :504-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
349. Franks MA, Macritchie KAN, Mahmood T, Young AH. Rebotando: ¿el fenómeno de rebote bipolar es peculiar del litio? Un estudio naturalista retrospectivo . *J Psicofarmaco* . 2008; 22 :452-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
350. Scott J, Pope M. No adherencia a los estabilizadores del estado de ánimo: prevalencia y predictores . *J Clin Psiquiatría* . 2002; 63 :384-90. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
351. Hong J, Reed C, Novick D, Maria Haro J, Windmeijer F, Knapp M. El costo de la recaída para pacientes con un episodio maníaco/mixto de trastorno bipolar en el estudio EMBLEM . *Farmacoeconomía* . 2010; 28 :555-66. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
352. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Disminución del riesgo de suicidios e intentos durante el tratamiento a largo plazo con litio: una revisión metaanalítica . *Trastorno Bipolar* . 2006; 8 :625-39. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
353. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinantes de la adherencia al tratamiento en el trastorno bipolar: una revisión exhaustiva . *J Afecta Desorden* . 2013; 149 :247-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
354. MacDonald L, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R. Mejora de la adherencia a la medicación en el trastorno bipolar: una revisión sistemática y metanálisis de 30 años de ensayos de intervención . *J Afecta Desorden* . 2016; 194 :202-21. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
355. Crowe M, Wilson L, Inder M. Los informes de los pacientes sobre los factores que influyen en la adherencia a la medicación en el trastorno bipolar: una revisión integradora de la literatura . *Int J Enfermeras Stud* . 2011; 48 :894-903. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
356. Sajatovic M, Davies M, Hrouda DR. Mejora de la adherencia al tratamiento entre pacientes con trastorno bipolar . *Servicio de Psiquiatría* . 2004; 55 :264-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
357. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Estrategias para abordar los problemas de adherencia en pacientes con enfermedad mental grave y persistente: recomendaciones de las guías de consenso de expertos . *J Psiquiatría Práctica* . 2010; 16 :306-24. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
358. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. litio frente a valproato frente a olanzapina frente a quetiapina como monoterapia de mantenimiento para el trastorno bipolar: un estudio de cohorte basado en la población del Reino Unido utilizando registros de salud electrónicos . *Psiquiatría mundial* . 2016; 15 :53-8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
359. Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. Predictores de excelente respuesta al litio: resultados de un estudio nacional basado en registros . *Int Clin Psicofarmaco* . 2011; 26 :323-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
360. Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR, Goodwin GM, Andersen PK. Valproato V. litio en el tratamiento del trastorno bipolar en la práctica clínica: estudio observacional de cohortes basado en registros a nivel nacional . *Br J Psiquiatría* . 2011; 199 :57-63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
361. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Riesgo de suicidio en el trastorno bipolar durante el tratamiento con litio y divalproex . *JAMA J Am Med Assoc* . 2003; 290 :1467-73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
362. Hayes JF, Pitman A, Marston L, et al. Autolesiones, lesiones no intencionales y suicidio en el trastorno bipolar durante el tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo: un estudio de registros de salud electrónicos basado en la población del Reino Unido . *JAMA Psiquiatría* . 2016; 73 :630-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
363. Baldessarini RJ, Tondo L. ¿Todavía funciona el tratamiento con litio? Evidencia de respuestas estables durante tres décadas . *Psiquiatría Arch Gen*. 2000; 57 :187-90. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
364. Rybakowski JK, Chlopocka-Wozniak M, Suwalska A. El efecto profiláctico de la administración de litio a largo plazo en pacientes bipolares que inician tratamiento en los años 70 y 80 . *Trastorno Bipolar* . 2001; 3 :63-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
365. Peselow ED, Clevenger S, IsHak WW. Eficacia profiláctica de litio, ácido valproico y carbamazepina en la fase de mantenimiento del trastorno bipolar: un estudio naturalista . *Int Clin Psicofarmaco* . 2016; 31 :218-23. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

366. Altshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impacto de la interrupción de los antidepresivos después de la remisión de la depresión bipolar aguda en las tasas de recaída depresiva al año de seguimiento . *Soy J Psiquiatría* . 2003; 160 :1252-62. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
367. Yatham LN, Beaulieu S, Schaffer A, et al. Duración óptima de la terapia adyuvante con risperidona u olanzapina para estabilizar el estado de ánimo después de la remisión de un episodio maniaco: un ensayo aleatorizado doble ciego CANMAT . *Mol Psiquiatría* . 2016; 21 :1050-6. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
368. Severus E, Taylor M, Sauer C, Pfennig A, Bauer M, Geddes J. Eficacia del litio en el tratamiento a largo plazo de los trastornos bipolares: un nuevo metanálisis . *Trastorno Bipolar* . 2014; 16:96 . [[Google académico](#)]
369. Miura T, Noma H, Furukawa TA, et al. Eficacia comparativa y tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar: una revisión sistemática y un metanálisis en red . *Lancet Psiquiatría* . 2014; 1 :351-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
370. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Ensayo 144 estudio I. Continuación de quetiapina versus cambio a placebo o litio para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (ensayo 144: un estudio controlado aleatorizado) . *J Clin Psiquiatría* . 2011; 72 :1452-64. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
371. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Ácido valproico, valproato y divalproex en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar . *Base de datos Cochrane Syst Rev* 2013;(10):CD003196. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
372. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo de 12 meses de divalproato y litio en el tratamiento de pacientes ambulatorios con trastorno bipolar I. *Psiquiatría Arch Gen*. 2000; 57 :481-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
373. Calabrese JR, Goldberg JF, Ketter TA, et al. Recurrencia en el trastorno bipolar I: un análisis post hoc que excluye las recaídas en dos estudios de mantenimiento doble ciego . *Psiquiatría Biol* . 2006; 59 :1061-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
374. Szegedi A, Durgam S, Mackle M, et al. Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo del tratamiento de mantenimiento con asenapina en adultos con un episodio maniaco agudo o mixto asociado con el trastorno bipolar I. *Soy J Psiquiatría* . 2018; 175 :71-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
375. Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, et al. Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas de aripiprazol en pacientes maníacos recientes con trastorno bipolar I. *J Clin Psiquiatría* . 2006; 67 :626-37. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
376. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Monoterapia con aripiprazol para la terapia de mantenimiento en el trastorno bipolar I: un estudio doble ciego de 100 semanas versus placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2007; 68 :1480-91. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
377. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, et al. Eficacia y seguridad de aripiprazol una vez al mes en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I: un estudio de retiro aleatorizado de 52 semanas, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2017; 78 :324-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
378. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Trial I. Tratamiento de mantenimiento para pacientes con trastorno bipolar I: resultados de un estudio norteamericano de quetiapina en combinación con litio o divalproex (Prueba 127) . *Soy J Psiquiatría* . 2009; 166 :476-88. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
379. Vieta E, Suppes T, Eggens I, et al. Eficacia y seguridad de quetiapina en combinación con litio o divalproex para el mantenimiento de pacientes con trastorno bipolar I (ensayo internacional 126) . *J Afecta Desorden* . 2008; 109 :251-63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
380. Marcus R, Khan A, Rollin L, et al. Eficacia del aripiprazol adyuvante del litio o valproato en el tratamiento a largo plazo de pacientes con trastorno bipolar I con una respuesta inadecuada a la monoterapia con litio o valproato: un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico . *Trastorno Bipolar* . 2011; 13 :133-44. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
381. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et al. Ensayo aleatorio controlado con placebo de olanzapina como tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I que responden al tratamiento agudo con olanzapina . *Soy J Psiquiatría* . 2006; 163 :247-56. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
382. Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, et al. Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la prevención de los episodios del estado de ánimo con risperidona inyectable de acción prolongada en pacientes con trastorno bipolar I. *Eur Neuropsychopharmacol* . 2012; 22 :825-35. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
383. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Monoterapia inyectable de risperidona de acción prolongada en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I. *Biopsiquiatría* . 2010; 68 :156-62. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

384. Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, et al. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo del tratamiento de mantenimiento con risperidona adyuvante de acción prolongada en pacientes con trastorno bipolar I que recaen con frecuencia . *Trastorno Bipolar* . 2009; 11 :827-39. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
385. Post RM, Speer AM, Obrocea GV, Leverich GS. Efectos agudos y profilácticos de los anticonvulsivos en la depresión bipolar . *Clin Neurosci Res* . 2002; 2 :228-51. [[Google académico](#)]
386. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo y activo de paliperidona de liberación prolongada como tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I después de un episodio maniaco agudo o mixto . *J Afecta Desorden* . 2012; 138 :247-58. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
387. Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone más un estabilizador del estado de ánimo en sujetos con trastorno bipolar I: un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 6 meses . *J Clin Psiquiatría* . 2010; 71 :130-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
388. Calabrese JR, Pikalov A, Streicher C, Cucchiaro J, Mao Y, Loebel A. Lurasidona en combinación con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I. *Eur Neuropsychopharmacol* . 2017; 27 :865-876. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
389. Carlson BX, Ketter TA, Sun W, et al. Aripiprazol en combinación con lamotrigina para el tratamiento a largo plazo de pacientes con trastorno bipolar I (maníaco o mixto): un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (CN138-392) . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :41-53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
390. Vieta E, Goikolea JM, Martínez-Aran A, et al. Un estudio de profilaxis doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de gabapentina adyuvante para el trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 2006; 67 :473-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
391. Brown E, Dunner DL, McElroy SL, et al. Combinación de olanzapina/fluoxetina versus lamotrigina en el tratamiento de 6 meses de la depresión bipolar I. *Int J Neuropsychopharmacol* . 2009; 12 :773-82. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
392. Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, et al. Cariprazina en el tratamiento de la manía aguda en el trastorno bipolar I: un ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo . *J Afecta Desorden* . 2015; 174 :296-302. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
393. Ahlfors UG, Baastrop PC, Dencker SJ, et al. Decanoato de flupentixol en la enfermedad maniaco-depresiva recurrente. Una comparación con el litio . *Acta Psychiatr Scand* . 1981; 64 :226-37. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
394. Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepina en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar . *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005171. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
395. Mazza M, Di Nicola M, Martinotti G, et al. Oxcarbazepina en el trastorno bipolar: una revisión crítica de la literatura . *Experto Opinar Pharmacother* . 2007; 8 :649-56. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
396. Vieta E, Cruz N, García-Campayo J, et al. Un ensayo de profilaxis doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de oxcarbazepina como tratamiento adyuvante al litio en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar I y II . *Int J Neuropsychopharmacol* . 2008; 11 :445-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
397. Zarate CA, Tohen M. Comparación doble ciego del uso continuo del tratamiento antipsicótico versus su interrupción en pacientes maníacos remitidos . *Soy J Psiquiatría* . 2004; 161 :169-71. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
398. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Carbonato de litio e imipramina en la prevención de episodios afectivos: comparación en enfermedades afectivas recurrentes . *Psiquiatría Arch Gen*. 1973; 29 :420-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
399. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramoslorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Carbonato de litio e imipramina en la profilaxis de la enfermedad unipolar y bipolar II: una comparación prospectiva controlada con placebo . *Psiquiatría Arch Gen*. mil novecientos ochenta y dos; 39 :1065-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
400. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Terapia farmacológica en la prevención de recurrencias en trastornos afectivos unipolares y bipolares. Informe del NIMH Collaborative Study Group que compara carbonato de litio, imipramina y una combinación de carbonato de litio e imipramina . *Psiquiatría Arch Gen*. 1984; 41 :1096-104. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
401. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Curso de enfermedad y tratamientos de mantenimiento para pacientes con trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 1995; 56 :5-13. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
402. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Efecto del número de episodios sobre el bienestar y funcionamiento de pacientes con trastorno bipolar . *Acta Psychiatr Scand* . 2000; 101 :374-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

403. Baldessarini RJ, Tondo L, Baethge CJ, Lepri B, Bratti IM. Efectos de la latencia del tratamiento sobre la respuesta al tratamiento de mantenimiento en los trastornos maníaco-depresivos . *Trastorno Bipolar* . 2007; 9 :386-93. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
404. Berghofer A, Alda M, Adli M, et al. Eficacia a largo plazo del litio en el trastorno bipolar: una investigación multicéntrica de pacientes con características típicas y atípicas . *J Clin Psiquiatría* . 2008; 69 :1860-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
405. Kleindienst N, Greil W. Eficacia diferencial del litio y la carbamazepina en la profilaxis del trastorno bipolar: resultados del estudio MAP . *Neuropsychobiología* . 2000; 42 :2-10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
406. Nolen WA, Weisler RH. La asociación del efecto del litio en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar con los niveles plasmáticos de litio: un análisis post hoc de un estudio doble ciego que comparó el cambio a litio o placebo en pacientes que respondieron a la quetiapina (ensayo 144) . *Trastorno Bipolar* . 2013; 15 :100-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
407. Goldberg JF, Garino JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Una historia de abuso de sustancias complica la remisión de la manía aguda en el trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 1999; 60 :733-40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
408. Riemann G, Weisscher N, Post RM, et al. La relación entre las características de personalidad límite autoinformadas y el curso prospectivo de la enfermedad en el trastorno bipolar . *Int J Trastorno Bipolar* . 2017; 5:31 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
409. Coppen A, Standishbarry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. ¿Reduce el litio la mortalidad de los trastornos del estado de ánimo recurrentes ? *J Afecta Desorden* . 1991; 23 :1-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
410. Coppen A, Farmer R. Mortalidad por suicidio en pacientes con terapia de mantenimiento con litio . *J Afecta Desorden* . 1998; 50 :261-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
411. Ahrens B, Grof P, Moller HJ, Mulleroerlinghausen B, Wolf T. Supervivencia extendida de pacientes en tratamiento con litio a largo plazo . *Can J Psiquiatría* . 1995; 40 :241-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
412. Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. ¿El litio ejerce un efecto antisuicida independiente? *Farmacopsiquiatría* . 2001; 34 :132-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
413. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Litio en la prevención del suicidio en los trastornos del estado de ánimo: revisión sistemática actualizada y metanálisis . *BMJ* . 2013; 346 :f3646. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
414. Grof P, Alda M, Grof E, Fox D, Cameron P. The challenge of predicting response to stabilizing lithium treatment – the importance of patient selection. *Br J Psychiatry*. 1993;163:16-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
415. Calabrese JR, Fatemi H, Kujawa M, Woyshville MJ. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:S24-S31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
416. Rohayem J, Bayle JF, Richa S. Predictors of prophylactic response to lithium. *Encephale*. 2008;34:394-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
417. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002;63:942-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
418. Ikeda A, Kato T. Biological predictors of lithium response in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57:243-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
419. Mertens J, Wang QW, Kim Y, et al. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature*. 2015;527:95-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
420. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, et al. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord*. 2003;5:110-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
421. Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:146-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
422. Vieta E, Suppes T, Ekholm B, Udd M, Gustafsson U. Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2012;142:36-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
423. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord*. 2008;10:163-78. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
424. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders – A prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1322-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

425. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord*. 2011;129:79-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
426. Altshuler LL, Sugar CA, McElroy SL, et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: a randomized double-blind comparison. *Am J Psychiatry* 2017;173:266-76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
427. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:261-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
428. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:531-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
429. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17:1-16. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
430. Sani G, Tondo L, Koukopoulos A, et al. Suicidio en una gran población de ex pacientes psiquiátricos. *Psiquiatría Clin Neurosci*. 2011; 65 :286-95. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
431. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Respuesta diferencial al litio y la carbamazepina en la profilaxis del trastorno bipolar. *J Clin Psicofármaco*. 1998; 18 :455-60. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
432. McElroy SL, Martens BE, Creech RS, et al. Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la monoterapia de carga de liberación prolongada con divalproato en pacientes ambulatorios con trastorno del espectro bipolar con hipomanía de moderada a grave o manía leve. *J Clin Psiquiatría*. 2010; 71 :557-65. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
433. Magalhaes P, Dean OM, Bush AI, et al. Una investigación preliminar sobre la eficacia de la N-acetilcisteína para la manía o la hipomanía. *Aust NZJ Psiquiatría*. 2013; 47 :564-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
434. McElroy SL, Martens BE, Winstanley EL, Creech R, Malhotra S, Keck PE Jr. Estudio controlado con placebo de la monoterapia con quetiapina en el trastorno del espectro bipolar ambulatorio con hipomanía de moderada a grave o manía leve. *J Afecta Desorden*. 2010; 124 :157-63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
435. Suppes T, Ketter TA, Gwizdowski IS, et al. Primer ensayo de tratamiento controlado de hipomanía bipolar II con síntomas mixtos: quetiapina versus placebo. *J Afecta Desorden*. 2013; 150 :37-43. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
436. Vieta E, Gasto C, Colom F, et al. Papel de la risperidona en bipolar II: un estudio abierto de 6 meses. *J Afecta Desorden*. 2001; 67 :213-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
437. Young AH, Calabrese JR, Gustafsson U, et al. Monoterapia con quetiapina en la depresión bipolar II: datos combinados de cuatro grandes estudios aleatorizados. *Int J Trastorno Bipolar*. 2013; 1:10. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
438. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, et al. Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de quetiapina en el tratamiento de la depresión bipolar I o II. *Soy J Psiquiatría*. 2005; 162 :1351-60. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
439. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. Eficacia de la monoterapia con quetiapina en la depresión bipolar I y II: un estudio doble ciego controlado con placebo (estudio BOLDER II). *J Clin Psicofármaco*. 2006; 26 :600-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
440. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Eficacia de la formulación de liberación prolongada de quetiapina como monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar aguda. *J Afecta Desorden*. 2010; 121 :106-15. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
441. Jeong JH, Bahk WM, Woo YS, et al. Eficacia de la quetiapina en pacientes con depresión bipolar I y II: un estudio observacional multicéntrico, prospectivo, abierto. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9 :197-204. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
442. Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Terapia de combinación de lamotrigina más quetiapina en la depresión bipolar resistente al tratamiento. *Ann Clin Psiquiatría*. 2011; 23 :17-24. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
443. Amsterdam J. Eficacia y seguridad de venlafaxina en el tratamiento del episodio depresivo mayor bipolar II. *J Clin Psicofármaco*. 1998; 18 :414-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
444. Amsterdam JD, Garcia-Espana F. Monoterapia con venlafaxina en mujeres con depresión mayor bipolar II y unipolar. *J Afecta Desorden*. 2000; 59 :225-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

445. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, et al. Una comparación simple ciego de litio y lamotrigina para el tratamiento de la depresión bipolar II. *J Afecta Desorden*. 2008; 111 :334-43. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
446. Donnelly EF, Goodwin FK, Waldman IN, Murphy DL. Predicción de respuestas antidepresivas al litio. *Soy J Psiquiatría*. 1978; 135 :552-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
447. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE. Tratamiento con carbonato de litio en la depresión y la manía: un estudio doble ciego longitudinal. *Psiquiatría Arch Gen*. 1969; 21 :486-496. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
448. Goodwin FK, Bunney WE, Dunner DL, Murphy DL. Respuesta de litio en depresión unipolar versus bipolar. *Soy J Psiquiatría*. 1972; 129 :44-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
449. Baron M, Gershon ES, Rudy V, Jonas WZ, Buchsbaum M. Respuesta de carbonato de litio en la depresión: predicción por enfermedad bipolar unipolar, respuesta evocada promedio, catecol-o-metil transferasa e historial familiar. *Psiquiatría Arch Gen*. 1975; 32 :1107-11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
450. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Monoterapia a corto plazo con venlafaxina versus litio para los episodios depresivos mayores bipolares tipo II: efectividad y tasa de conversión del estado de ánimo. *Br J Psiquiatría*. 2016; 208 :359-65. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
451. Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL. Profilaxis de la depresión con litio en pacientes bipolares 1, bipolares 2 y unipolares. *Soy J Psiquiatría*. 1976; 133 :925-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
452. Dunner DL, Fieve RR. Factores clínicos en el fracaso de la profilaxis con carbonato de litio. *Psiquiatría Arch Gen*. 1974; 30 :229-33. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
453. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES, et al. Bipolar CHOICE (iniciativa de resultados clínicos de salud en efectividad comparativa): un ensayo pragmático de 6 meses de litio versus quetiapina para el trastorno bipolar. *J Clin Psiquiatría*. 2016; 77 :90-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
454. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Elevaciones del estado de ánimo asociadas con los antidepresivos en el trastorno bipolar II en comparación con el trastorno bipolar I y el trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática y un metanálisis. *J Clin Psiquiatría*. 2008; 69 :1589-601. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
455. Vohringer PA, Ostacher MJ, El-Mallakh RS, et al. Antidepressants in type II versus type I bipolar depression a randomized discontinuation trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:605-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
456. Amsterdam JD, Wang C-H, Shwarz M, Shults J. Venlafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: a randomized, parallel group, open-label trial. *J Affect Disord*. 2009;112:219-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
457. Amsterdam JD, Luo LL, Shults J. Effectiveness and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy in patients with rapid cycling bipolar II depression versus patients with nonrapid cycling bipolar II depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:420-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
458. Amsterdam JD, Luo LL, Shults J. Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2013;202:301-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
459. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1013-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
460. Smith LA, Cornelius VR, Azorín JM, et al. Valproato para el tratamiento de la depresión bipolar aguda: revisión sistemática y metanálisis. *J Afecta Desorden*. 2010; 122 :1-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
461. Sachs GS. Mujer de 25 años con trastorno bipolar. *JAMA*. 2001; 285 :454-62. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
462. Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, et al. Eficacia aguda del divalproato de sodio versus placebo en la depresión bipolar I o II sin tratamiento previo con estabilizadores del estado de ánimo: un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. *J Clin Psiquiatría*. 2011; 72 :813-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
463. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Comparación doble ciego de la adición de un segundo estabilizador del estado de ánimo versus un antidepresivo a un estabilizador del estado de ánimo inicial para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar. *Soy J Psiquiatría*. 2000; 157 :124-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
464. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Tratamiento con divalproato en la depresión bipolar II sin medicación previa y sin tratamiento previo con estabilizadores del estado de ánimo. *J Afecta Desorden*. 2001; 67 :207-12. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

465. Wang PW, Nowakowska C, Chandler RA, et al. Divalproex de liberación prolongada en la depresión bipolar II aguda . *J Afecta Desorden* . 2010; 124 :170-3. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
466. Frankenburg FR, Zanarini MC. Tratamiento con divalproex sódico de mujeres con trastorno límite de la personalidad y trastorno bipolar II: un estudio piloto doble ciego controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2002; 63 :442-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
467. Amsterdam JD, Shults J, Brunswick DJ, Hundert M. Monoterapia con fluoxetina a corto plazo para la depresión mayor bipolar tipo II o bipolar NOS: baja tasa de cambio maníaco . *Trastorno Bipolar* . 2004; 6 :75-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
468. Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, et al. Eficacia y seguridad de la fluoxetina en el tratamiento del episodio depresivo mayor bipolar II . *J Clin Psicofármaco* . 1998; 18 :435-40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
469. Amsterdam JD, Shults J. Eficacia y seguridad de la monoterapia a largo plazo con fluoxetina versus litio del trastorno bipolar II: un estudio aleatorizado, doble ciego, de sustitución de placebo . *Soy J Psiquiatría* . 2010; 167 :792-800. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
470. Patkar A, Gilmer W, Pae CU, et al. Un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo de 6 semanas de ziprasidona para el estado mixto depresivo agudo . *POR FAVOR UNO* . 2012; 7 : e34757. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
471. Liebowitz MR, Salman E, Mech A, et al. Monoterapia con ziprasidona en la depresión bipolar II: un ensayo abierto . *J Afecta Desorden* . 2009; 118 :205-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
472. Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, et al. Terapia adyuvante con agomelatina en el tratamiento de la depresión bipolar II aguda: un estudio preliminar abierto . *Neuropsychiatr Dis Treat* . 2013; 9 :243-51. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
473. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Ácidos grasos omega 3 en el trastorno bipolar: un ensayo preliminar doble ciego controlado con placebo . *Psiquiatría Arch Gen*. 1999; 56 :407-12. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
474. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Eficacia del ácido etil-eicosapentaenoico en la depresión bipolar: estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo . *Br J Psiquiatría* . 2006; 188 :46-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
475. Keck PE, Mintz J, McElroy SL, et al. Ensayos doble ciego, aleatorios, controlados con placebo de eicosapentanoato de etilo en el tratamiento de la depresión bipolar y el trastorno bipolar de ciclo rápido . *Biopsiquiatría* . 2006; 60 :1020-2. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
476. Magalhaes PV, Dean OM, Bush AI, et al. Tratamiento complementario con N-acetilcisteína para el trastorno bipolar II: un análisis de subgrupos de un ensayo aleatorio controlado con placebo . *J Afecta Desorden* . 2011; 129 :317-20. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
477. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, et al. Un ensayo aleatorizado adicional de un antagonista de N -metil-D- aspartato en la depresión bipolar resistente al tratamiento . *Psiquiatría Arch Gen*. 2010; 67 :793-802. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
478. Zárata CA, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replicación de la eficacia antidepressiva de la ketamina en la depresión bipolar: un ensayo complementario controlado aleatorio . *Biopsiquiatría* . 2012; 71 :939-46. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
479. McClure D, Greenman SC, Koppolu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galynker II. Un estudio piloto de seguridad y eficacia de la estimulación de electroterapia craneal en el tratamiento de la depresión bipolar II . *J Nerv Ment Dis* . 2015; 203 :827-35. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
480. Kelly TF, Lieberman DZ. La utilidad de la combinación de dextrometorfano y quinidina en el tratamiento del bipolar II y bipolar NOS . *J Afecta Desorden* . 2014; 167 :333-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
481. Dauphinais DR, Rosenthal JZ, Terman M, DiFebo HM, Tuggle C, Rosenthal NE. Ensayo controlado de seguridad y eficacia de la terapia de luz brillante frente a iones de aire negativos en pacientes con depresión bipolar . *Psiquiatría Res* . 2012; 196 :57-61. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
482. Sit D, Wisner KL, Hanusa BH, Stull S, Terman M. Terapia de luz para el trastorno bipolar: una serie de casos en mujeres . *Trastorno Bipolar* . 2007; 9 :918-27. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
483. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, et al. Respuesta antidepressiva rápida y sostenida con privación del sueño y cronoterapia en el trastorno bipolar . *Biopsiquiatría* . 2009; 66 :298-301. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
484. Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Privación total del sueño combinada con litio y terapia de luz en el tratamiento de la depresión bipolar: replicación de los efectos principales e interacción . *Psiquiatría Res* . 2000; 95 :43-53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

485. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. El tratamiento con luz matutina acelera el efecto antidepresivo del citalopram: un ensayo controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2003; 64 :648-53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
486. Kirino E. Eficacia de la olanzapina para el tratamiento de episodios depresivos en el trastorno bipolar . *Clin Neuropsychopharmacol Ther* . 2014; 5 :11-7. [[Google académico](#)]
487. Daryani KK, Bokade NK, Raichandani OP. Un estudio comparativo de la eficacia de lamotrigina y levetiracetam en la fase de mantenimiento continuo de pacientes con trastorno depresivo bipolar . *Int J Bioensayo* . 2014; 3 :3062-3065. [[Google académico](#)]
488. Lipinski JF, Cohen BM, Frankenburg F, et al. Ensayo abierto de S-adenosilmetionina para el tratamiento de la depresión . *Soy J Psiquiatría* . 1984; 141 :448-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
489. Carney MWP, Chary TKN, Bottiglieri T, Reynolds EH. The switch mechanism and the bipolar unipolar dichotomy. *Br J Psychiatry*. 1989;154:48-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
490. Murphy BL, Babb SM, Ravichandran C, Cohen BM. Oral SAME in persistent treatment-refractory bipolar depression a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34:413-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
491. Brennan BP, Jensen JE, Hudson JI, et al. A placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:627-35. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
492. Hu SH, Lai JB, Xu DR, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with quetiapine in treating bipolar II depression: a randomized, double-blinded, control study. *Sci Rep*. 2016;6:30537. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
493. Gilmer WS, Lorenzen KM, Zarnicki J. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment resistant bipolar depression: a naturalistic case series with clinical outcomes and observations. *Bipolar Disord*. 2013;15:80-1. [[Google Scholar](#)]
494. Lee SY, Chen SL, Chang YH, et al. The effects of add-on low-dose memantine on cytokine levels in bipolar II depression: a 12-week double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34:337-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
495. Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson BR, Embolden IDCI. Embolden IIDCI. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15:96-112. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
496. Calabrese JR, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Findling RL. Nuevos datos sobre el uso de litio, divalproato y lamotrigina en el trastorno bipolar de ciclo rápido . *Eur Psiquiatría* . 2005; 20 :92-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
497. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Seguridad y eficacia de la monoterapia con antidepresivos de continuación versus estabilizadores del estado de ánimo para la prevención de recaídas de la depresión bipolar II: un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos . *J Afecta Desorden* . 2015; 185 :31-7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
498. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Eficacia clínica a largo plazo del tratamiento de mantenimiento con litio en los trastornos bipolares de tipo I y II . *Br J Psiquiatría* . 2001; 178 :S184-S90. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
499. Suppes T, Brown ES, McElroy SL, et al. Lamotrigina para el tratamiento del trastorno bipolar: una serie de casos clínicos . *J Afecta Desorden* . 1999; 53 :95-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
500. Chang JS, Moon E, Cha B, Ha K. Terapia complementaria con lamotrigina para pacientes con depresión bipolar II que responde parcialmente a los estabilizadores del estado de ánimo . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psiquiatría* . 2010; 34 :1322-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
501. Sharma V, Khan M, Corpse C. El papel de la lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar II resistente al tratamiento: una revisión de gráficos . *J Afecta Desorden* . 2008; 111 :100-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
502. Jung IK, Lee MS, Kang BJ, Kim MJ, Lee JH. Tratamiento con lamotrigina para pacientes con trastorno bipolar ii: informe retrospectivo de 30 casos . *Trastorno Bipolar* . 2008; 10 :45-6. [[Google académico](#)]
503. Amsterdam JD, Shults J. Monoterapia con fluoxetina de la depresión bipolar tipo II y bipolar NOS mayor: un estudio de continuación doble ciego con sustitución de placebo . *Int Clin Psicofarmaco* . 2005; 20 :257-64. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
504. Bowden CL, Singh V, Weisler R, et al. Lamotrigina versus lamotrigina más divalproato en el tratamiento de mantenimiento aleatorio controlado con placebo para la depresión bipolar . *Acta Psychiatr Scand* . 2012; 126 :342-50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

505. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. ¿ISRS como estabilizadores del estado de ánimo para el trastorno bipolar II? Un estudio de prueba de concepto . *J Afecta Desorden* . 2006; 92 :205-14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
506. Pan PY, Lee MS, Lo MC, Yang EL, Yeh CB. La olanzapina es superior a la lamotrigina en la prevención de la depresión bipolar: un estudio observacional naturalista . *BMC Psiquiatría* . 2014; 14 :145. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
507. Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S, Whitfield TH, Baldessarini RJ. Decisiones reproductivas de mujeres con trastorno bipolar después de la consulta psiquiátrica previa al embarazo . *Soy J Psiquiatría* . 2002; 159 :2102-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
508. Rusner M, Berg M, Begley C. Trastorno bipolar en el embarazo y el parto: una revisión sistemática de los resultados . *BMC Embarazo Parto* . 2016; 16 :331. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
509. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Riesgos de resultados adversos en el embarazo y el parto en mujeres tratadas o no tratadas con estabilizadores del estado de ánimo para el trastorno bipolar: estudio de cohorte basado en la población . *BMJ* . 2012; 345 :e7085. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
510. Joffe H. Biología reproductiva y tratamientos psicotrópicos en mujeres premenopáusicas con trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 2007; 68 :10-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
511. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Riesgo de recurrencia en mujeres con trastorno bipolar durante el embarazo: estudio prospectivo de la interrupción del estabilizador del estado de ánimo . *Soy J Psiquiatría* . 2007; 164 :1817-24. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
512. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, et al. El impacto de los eventos reproductivos en el curso del trastorno bipolar en las mujeres . *J Clin Psiquiatría* . 2002; 63 :284-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
513. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Riesgo de recurrencia del trastorno bipolar en mujeres embarazadas y no embarazadas después de suspender el mantenimiento con litio . *Soy J Psiquiatría* . 2000; 157 :179-84. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
514. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Efectos de los fármacos antimaníacos estabilizadores del estado de ánimo en fetos, recién nacidos y lactantes . *Sur Med J* . 2001; 94 :304-22. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
515. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. Manejo del trastorno bipolar durante el embarazo y el puerperio . *Soy J Psiquiatría* . 2004; 161 :608-20. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
516. Sabres A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Niveles plasmáticos de lamotrigina reducidos por anticonceptivos orales . *Epilepsia Res* . 2001; 47 :151-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
517. Crawford P. Interacciones entre los fármacos antiepilépticos y la anticoncepción hormonal . *Fármacos del SNC* . 2002; 16 :263-72. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
518. Patel N, Viguera AC, Baldessarini RJ. Anticonvulsivos estabilizadores del estado de ánimo, espina bífida y suplementos de folato: comentario . *J Clin Psicofármaco* . 2018; 38 :7-10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
519. Vigilancia de productos sanitarios. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-april-2017-page-2.html> . Consultado el 30 de enero de 2018.
520. Kuehn BM. No hay respuestas fáciles para los médicos que atienden a mujeres embarazadas con depresión . *JAMA* . 2009; 302 (2413–4):2420. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
521. Frey BN, Simpson W, Wright L, Steiner M. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire as a screening tool for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1456-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
522. Sharma V, Xie B. Screening for postpartum bipolar disorder: validation of the Mood Disorder Questionnaire. *J Affect Disord*. 2011;131:408-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
523. Clark CT, Sit DK, Driscoll K, et al. Does screening with the MDQ and EPDS improve identification of bipolar disorder in an obstetrical sample? *Depress Anxiety*. 2015;32:518-26. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
524. Merrill L, Mittal L, Nicoloso J, Caiozzo C, Maciejewski PK, Miller LJ. Screening for bipolar disorder during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18:579-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
525. Wisner KL, Sit DK, McShea MC, et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:490-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
526. Sharma V, Pope CJ. Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1447-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

527. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med*. 2017;376:2245-54. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
528. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:42-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
529. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Monoterapia con ácido valproico en el embarazo y malformaciones congénitas mayores. *N Engl J Med*. 2010; 362 :2185-93. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
530. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Función cognitiva a los 3 años de edad después de la exposición fetal a fármacos antiepilépticos. *N Engl J Med*. 2009; 360 :1597-605. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
531. Información para profesionales de la salud: riesgo de defectos congénitos del tubo neural después de la exposición prenatal al valproato. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm192649.htm>. Consultado el 4 de diciembre de 2017.
532. Freedman R, Ross RG. Colina prenatal y el desarrollo de la esquizofrenia. *Psiquiatría del Arco de Shanghai*. 2015; 27 :90-102. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
533. Raghavan R, Riley AW, Volk H, et al. Ingesta materna de multivitaminas, niveles de folato plasmático y vitamina b12 y riesgo de trastorno del espectro autista en la descendencia. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2017; 32 :100-11. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
534. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Riesgo de recaída posparto en el trastorno bipolar y la psicosis posparto: una revisión sistemática y metanálisis. *Soy J Psiquiatría*. 2016; 173 :117-27. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
535. Bergink V, Burgerhout KM, Koorengevel KM, et al. Tratamiento de la psicosis y la manía en el puerperio. *Soy J Psiquiatría*. 2015; 172 :115-23. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
536. Sharma V, Khan M, Sommerdyk C. Quetiapina en el tratamiento agudo de la depresión bipolar posparto una revisión de gráficos. *J Clin Psicofármaco*. 2015; 35 :733-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
537. Sharma V, Doobay M, Baczynski C. Depresión posparto bipolar: una actualización y recomendaciones. *J Afecta Desorden*. 2017; 219 :105-11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
538. Heron J, McGuinness M, Blackmore ER, Craddock N, Jones I. Síntomas posparto tempranos en la psicosis puerperal. *BJOG*. 2008; 115 :348-53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
539. Menón SJ. Medicación psicotrópica durante el embarazo y la lactancia. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277 :1-13. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
540. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, et al. Estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos durante la lactancia: enfoque en el trastorno bipolar. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26 :1562-78. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
541. Ward RM, Bates BA, Benitz WE, et al. La transferencia de drogas y otras sustancias químicas a la leche humana. *Pediatría*. 2001; 108 :776-89. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
542. Thomson M, Sharma V. Entre un rock-a-bye y un lugar duro: trastornos del estado de ánimo durante el período perinatal. *Espectro del SNC* 2000; 22 :49-64. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
543. Sharma V, Xie B, Campbell MK, et al. Un estudio prospectivo de conversión diagnóstica de trastorno depresivo mayor a trastorno bipolar en el embarazo y posparto. *Trastorno Bipolar*. 2014; 16 :16-21. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
544. Dias RS, Lafer B, Russo C, et al. Seguimiento longitudinal del trastorno bipolar en mujeres con exacerbación premenstrual: resultados de STEP-BD. *Soy J Psiquiatría*. 2011; 168 :386-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
545. Frey BN, Minuzzi L. Trastorno bipolar comórbido y trastorno disfórico premenstrual: pacientes reales, preguntas sin respuesta. *Arch Salud mental de la mujer*. 2013; 16 :79-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
546. Slyepchenko A, Frey BN, Lafer B, Nierenberg AA, Sachs GS, Dias RS. Mayor carga de enfermedad en mujeres con trastorno disfórico premenstrual y bipolar comórbido: datos de 1 099 mujeres del estudio STEP-BD. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 136 :473-82. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
547. Teatero ML, Mazmanian D, Sharma V. Efectos del ciclo menstrual en el trastorno bipolar. *Trastorno Bipolar*. 2014; 16 :22-36. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
548. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalencia, incidencia y estabilidad del trastorno disfórico premenstrual en la comunidad. *Psicología Med*. 2002; 32 :119-32. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

549. Smith M, Frey BN. Tratamiento del trastorno disfórico premenstrual comórbido en mujeres con trastorno bipolar . *J Psiquiatría Neurosci* . 2016; 41 :E22-3. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
550. Sajatovic M, Friedman SH, Schuermeyer IN, et al. Conocimiento de la menopausia y experiencia subjetiva entre mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con trastorno bipolar, esquizofrenia y depresión mayor . *J Nerv Ment Dis* . 2006; 194 :173-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
551. Blackmore ER, Craddock N, Walters J, Jones I. ¿Es la perimenopausia un momento de mayor riesgo de recurrencia en mujeres con antecedentes de psicosis posparto afectiva bipolar? Una serie de casos . *Arch Salud mental de la mujer* . 2008; 11 :75-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
552. Marsh WK, Ketter TA, Crawford SL, Johnson JV, Kroll-Desrosiers AR, Rothschild AJ. Progresión de las etapas reproductivas femeninas asociadas con la exacerbación de la enfermedad bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2012; 14 :515-26. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
553. Marsh WK, Templeton A, Ketter TA, Rasgon NL. Aumento de la frecuencia de episodios depresivos durante la transición menopáusica en mujeres con trastorno bipolar: informe preliminar . *J Psychiatr Res* . 2008; 42 :247-51. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
554. Soares CN, Taylor V. Efectos y manejo de la transición menopáusica en mujeres con depresión y trastorno bipolar . *J Clin Psiquiatría* . 2007; 68 :16-21. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
555. Goldstein BI, Birmaher B. Prevalencia, presentación clínica y diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico . *Isr J Psiquiatría Relat Sci* . 2012; 49 :3-14. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
556. Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Metanálisis de estudios epidemiológicos del trastorno bipolar pediátrico . *J Clin Psiquiatría* . 2011; 72 :1250-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
557. Van Meter AR, Burke C, Kowatch RA, Findling RL, Youngstrom EA. Ten-year updated meta-analysis of the clinical characteristics of pediatric mania and hypomania. *Bipolar Disord*. 2016;18:19-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
558. Leibenluft E, Rich BA. Pediatric bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008;4:163-87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
559. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*. 2003;160:430-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
560. Goldstein BI, Birmaher B, Carlson GA, et al. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord*. 2017;19:524-543. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
561. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiat*. 2004;55:875-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
562. Goldstein BI, Levitt AJ. Further evidence for a developmental subtype of bipolar disorder defined by age at onset: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1633-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
563. Axelson DA, Birmaher B, Findling RL, et al. Concerns regarding the inclusion of temper dysregulation disorder with dysphoria in the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1257-62. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
564. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the course and outcome of bipolar youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*. 2009;166:795-804. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
565. Parens E, Johnston J. Controversies concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder in children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2010;4:9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
566. Kozloff N, Cheung AH, Schaffer A, et al. Bipolar disorder among adolescents and young adults: results from an epidemiological sample. *J Affect Disord*. 2010;125:350-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
567. Khazanov GK, Cui L, Merikangas KR, Angst J. Patronos de tratamiento de jóvenes con trastorno bipolar: resultados de la Encuesta Nacional de Comorbilidad-Suplemento para Adolescentes (NCS-A) . *Psicología Infantil J Anormal* . 2015; 43 :391-400. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
568. Goldstein BI. Avances recientes en la comprensión del trastorno bipolar pediátrico . *Arch Pediatr Adolesc Med* . 2012; 166 :362-71. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

569. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, et al. El trastorno bipolar de aparición temprana y el retraso en el tratamiento son factores de riesgo de resultados deficientes en la edad adulta . *J Clin Psiquiatría* . 2010; 71 :864-72. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
570. Miller S, Chang KD, Ketter TA. Comorbilidad del trastorno bipolar y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad en niños y adolescentes: enfoque basado en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento . *J Clin Psiquiatría* . 2013; 74 :628-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
571. Fonseka TM, Swampillai B, Timmins V, et al. Importancia de los síntomas límite del espectro de personalidad entre adolescentes con trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2015; 170 :39-45. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
572. Uchida M, Serra G, Zayas L, Kenworthy T, Faraone SV, Biederman J. ¿Se puede diferenciar entre sí la depresión mayor pediátrica unipolar y bipolar? Una revisión sistemática de estudios transversales que examinan las diferencias en la depresión unipolar y bipolar . *J Afecta Desorden* . 2015; 176 :1-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
573. Uchida M, Serra G, Zayas L, et al. ¿Se pueden predecir los cambios maníacos en la depresión mayor pediátrica? Una revisión sistemática de la literatura . *J Afecta Desorden* . 2015; 172 :300-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
574. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, et al. Una revisión sistemática y metanálisis de la transición prospectiva de la depresión mayor al trastorno bipolar . *Acta Psychiatr Scand* . 2017; 135 :273-84. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
575. Chang K, Steiner H, Dienes K, Adleman N, Ketter T. Descendencia bipolar: una ventana a la evolución del trastorno bipolar . *Psiquiatría Biol* . 2003; 53 :945-51. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
576. Birmaher B, Axelson D, Monk K, et al. Trastornos psiquiátricos de por vida en hijos en edad escolar de padres con trastorno bipolar: el estudio Pittsburgh Bipolar Offspring . *Psiquiatría Arch Gen*. 2009; 66 :287-96. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
577. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, et al. Correlatos clínicos, demográficos y familiares de los trastornos del espectro bipolar entre los hijos de padres con trastorno bipolar . *J Am Acad Niño Adolesc Psiquiatría* . 2010; 49 :388-96. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
578. Goldsmith M, Singh M, Chang K. Antidepresivos y psicoestimulantes en poblaciones pediátricas: ¿existe una asociación con la manía? *Medicamentos pediátricos* . 2011; 13 :225-43. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
579. Youngstrom EA, Frazier TW, Demeter C, Calabrese JR, Findling RL. Desarrollo de una escala de manía de diez ítems a partir del inventario de comportamiento general de los padres para niños y adolescentes . *J Clin Psiquiatría* . 2008; 69 :831-9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
580. Diler RS, Birmaher B, Axelson D, et al. La lista de verificación de comportamiento infantil (CBCL) y el fenotipo cbcl-bipolar no son útiles para diagnosticar el trastorno bipolar pediátrico . *J Niño Adolescente Psicofármaco* . 2009; 19 :23-30. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
581. Post RM, Rowe M, Kaplan D, Findling R. La red infantil para que los padres rastreen el estado de ánimo y el comportamiento de sus hijos . *J Niño Adolescente Psicofármaco* . 2017; 27 :840-843. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
582. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, et al. El trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar predisponen a los jóvenes a la aterosclerosis acelerada y a las enfermedades cardiovasculares tempranas, según una declaración científica de la Asociación Estadounidense del Corazón . *circulación* _ 2015; 132 :965-86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
583. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Eficacia y tolerabilidad de antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo en pacientes pediátricos y adultos con manía bipolar I: un análisis comparativo de ensayos agudos, aleatorizados, controlados con placebo . *Trastorno Bipolar* . 2010; 12 :116-41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
584. Geller B, Luby JL, Joshi P, et al. Un ensayo controlado aleatorio de risperidona, litio o divalproex sódico para el tratamiento inicial del trastorno bipolar I, fase maníaca o mixta, en niños y adolescentes . *Psiquiatría Arch Gen*. 2012; 69 :515-28. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
585. Findling RL, Robb A, McNamara NK, et al. Litio en el tratamiento agudo del trastorno bipolar I: un estudio doble ciego controlado con placebo . *Pediatría* . 2015; 136 :885-94. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
586. Haas M, DelBello MP, Pandina G, et al. Risperidona para el tratamiento de la manía aguda en niños y adolescentes con trastorno bipolar: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *Trastorno Bipolar* . 2009; 11 :687-700. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
587. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, et al. Tratamiento agudo del trastorno bipolar i pediátrico, episodio maníaco o mixto, con aripiprazol: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2009; 70 :1441-51. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

588. Findling RL, Landbloom RL, Szegedi A, et al. Pino Asena para el tratamiento agudo del episodio maníaco o mixto pediátrico del trastorno bipolar I. *J Am Acad Niño Adolesc Psiquiatría* . 2015; 54 :1032-41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
589. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, DelBello MP. Eficacia y seguridad de quetiapina en niños y adolescentes con manía asociada con el trastorno bipolar I: un ensayo de 3 semanas, doble ciego, controlado con placebo . *J Clin Psiquiatría* . 2013; 74 :E100-U47. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
590. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, et al. Olanzapina versus placebo en el tratamiento de adolescentes con manía bipolar . *Soy J Psiquiatría* . 2007; 164 :1547-56. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
591. Findling RL, Cavus I, Pappadopulos E, et al. Eficacia, seguridad a largo plazo y tolerabilidad de ziprasidona en niños y adolescentes con trastorno bipolar . *J Niño Adolescente Psicofármaco* . 2013; 23 :545-57. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
592. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de quetiapina como tratamiento adyuvante para la manía adolescente . *J Am Acad Niño Adolesc Psiquiatría* . 2002; 41 :1216-23. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
593. Kowatch RA, Findling RL, Scheffer RE, Stanford K. Ensayo de estabilización del estado de ánimo bipolar colaborativo pediátrico . Reunión anual de la Academia Estadounidense de Psiquiatría Infantil y Adolescente. Boston MA, 2007. [[Google Académico](#)]
594. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al. Un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de oxcarbazepina en el tratamiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes . *Soy J Psiquiatría* . 2006; 163 :1179-86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
595. DelBello MP, Goldman R, Phillips D, Deng L, Cucchiari J, Loebel A. Eficacia y seguridad de lurasidona en niños y adolescentes con depresión bipolar I: un estudio doble ciego controlado con placebo . *J Am Acad Niño Adolesc Psiquiatría* . 2017; 56 :1015-1025. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
596. Patel NC, Delbello MP, Bryan HS, et al. Litio de etiqueta abierta para el tratamiento de adolescentes con depresión bipolar . *J Am Acad Niño Adolesc Psiquiatría* . 2006; 45 :289-97. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
597. Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:298-304. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
598. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:217-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
599. DelBello MP, Chang K, Welge JA, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11:483-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
600. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:325-35. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
601. Bhowmik D, Aparasu RR, Rajan SS, Sherer JT, Ochoa-Perez M, Chen H. Risk of manic switch associated with antidepressant therapy in pediatric bipolar depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:551-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
602. Findling RL, Correll CU, Nyilas M, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2013;15:138-49. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
603. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:57-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
604. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:409-17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
605. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord*. 2005;7:266-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
606. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:713-20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
607. Findling RL, Chang K, Robb A, et al. Adjunctive maintenance lamotrigine for pediatric bipolar I disorder: A Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:1020-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

608. Findling RL, Landbloom RL, Mackle M, et al. Long-term safety of asenapine in pediatric patients diagnosed with bipolar I disorder: A 50-Week Open-Label, flexible-dose trial. *Paediatr Drugs*. 2016;18:367-78. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
609. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry*. 2009;9:4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
610. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello M. Safety, Tolerability, and efficacy of quetiapine in youth with schizophrenia or bipolar I disorder: a 26-week, open-label, continuation study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23:490-501. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
611. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*. 2005;162:58-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
612. Findling RL, Short EJ, McNamara NK, et al. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:1445-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
613. Viktorin A, Ryden E, Thase ME, et al. The risk of treatment-emergent mania with methylphenidate in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174:341-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
614. Hah M, Chang KK. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:996-1004. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
615. Chang KK, Nayar D, Howe M, Rana M. Atomoxetine as an adjunct therapy in the treatment of co-morbid attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar I or II disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:547-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
616. Peruzzolo TL, Tramontina S, Rodrigues RB, Rohde LA, Zeni CP. Avoiding stimulants may not prevent manic switch: a case report with atomoxetine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26:E30-1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
617. Geller B, Cooper TB, Sun K, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:171-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
618. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry*. 2012;169:805-12. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
619. Prado E, Maes M, Piccoli LG, et al. N-acetilcisteína para el trastorno por consumo de tabaco resistente a la terapia: un estudio piloto. *Representante redox*. 2015; 20 :215-22. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
620. Depp CA, Jeste DV. Trastorno bipolar en adultos mayores: una revisión crítica. *Trastorno Bipolar*. 2004; 6 :343-67. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
621. Yu C, Sylvestre JD, Segal M, Looper KJ, Rej S. Predictores de rehospitalización psiquiátrica en adultos mayores con enfermedad mental grave. *Int J Geriatr Psiquiatría*. 2015; 30 :1114-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
622. Sajatovic M, Bingham CR, Campbell EA, Fletcher DF. Trastorno bipolar en pacientes adultos mayores hospitalizados. *J Nerv Ment Dis*. 2005; 193 :417-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
623. Jeste DV, Alexopoulos GS, Bartels SJ, et al. Declaración de consenso sobre la próxima crisis en salud mental geriátrica: agenda de investigación para las próximas 2 décadas. *Psiquiatría Arch Gen*. 1999; 56 :848-53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
624. Hirschfeld RMA, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Detección del trastorno bipolar en la comunidad. *J Clin Psiquiatría*. 2003; 64 :53-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
625. Yassa R, Nair NPV, Iskandar H. Trastorno bipolar de inicio tardío. *Psiquiatra Clin North Am*. 1988; 11 :117-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
626. Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. El papel de los factores de riesgo vascular en el trastorno bipolar de aparición tardía. *Int J Geriatr Psiquiatría*. 2007; 22 :733-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
627. Sajatovic M, Blow FC, Ignacio RV, Kales HC. Trastorno bipolar de nueva aparición en la vejez. *Soy J Geriatr Psiquiatría*. 2005; 13 :282-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
628. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Trastorno bipolar en adultos de mediana edad y ancianos: ¿es importante la edad de inicio? *J Nerv Ment Dis*. 2004; 192 :796-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
629. Young RC, Kiosses D, Heo M, et al. Edad y valoraciones de la psicopatología maníaca. *Trastorno Bipolar*. 2007; 9 :301-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

630. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA, Junta EA. Trastorno bipolar en ancianos; diferentes efectos de la edad y de la edad de inicio . *J Afecta Desorden* . 2009; 116 :176-83. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
631. Lala SV, Sajatovic M. Comorbilidades médicas y psiquiátricas entre personas mayores con trastorno bipolar: una revisión de la literatura . *J Geriatr Psiquiatría Neurol* . 2012; 25 :20-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
632. Depp CA, Lindamer LA, Folsom DP, et al. Diferencias en las características clínicas y el uso de servicios de salud mental en el trastorno bipolar a lo largo de la vida . *Soy J Geriatr Psiquiatría* . 2005; 13 :290-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
633. Tsai S-Y, Lee H-C, Chen C-C, Huang Y-L. Deterioro cognitivo en la vejez en pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano . *Trastorno Bipolar* . 2007; 9 :868-75. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
634. Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA, et al. Curso de dos años de función cognitiva y actividades instrumentales de la vida diaria en adultos mayores con trastorno bipolar: ¿evidencia de neuroprogresión? *Psicología Med* . 2013; 43 :801-11. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
635. Schouws S, Comijs HC, Dols A, Beekman ATF, Stek ML. Seguimiento de cinco años del deterioro cognitivo en adultos mayores con trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2016; 18 :148-54. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
636. Santos JL, Aparicio A, Bagney A, et al. Un estudio de seguimiento de cinco años del funcionamiento neurocognitivo en el trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2014; 16 :722-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
637. Kessing LV, Sondergard L, Forman JL, Andersen PK. Tratamiento con litio y riesgo de demencia . *Psiquiatría Arch Gen*. 2008; 65 :1331-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
638. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, et al. Asociación de litio en agua potable con la incidencia de demencia . *JAMA Psiquiatría* . 2017; 74 :1005-10. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
639. Morris G, Berk M. The putative use of lithium in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13:853-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
640. Andreou C, Bozikas VP. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26:54-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
641. Tsai S-Y, Kuo C-J, Chung K-H, Huang Y-L, Lee H-C, Chen C-C. Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:1004-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
642. Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3:e002373. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
643. Kilbourne AM, Goodrich DE, Lai ZS, et al. Randomized controlled trial to assess reduction of cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder: the self-management addressing heart risk trial (SMAHRT). *J Clin Psychiatry*. 2013;74:E655-E62. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
644. Young RC, Mulsant BH, Sajatovic M, et al. GERI-BD: a randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174:1086-93. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
645. Marras C, Herrmann N, Fischer HD, et al. Lithium use in older adults is associated with increased prescribing of parkinson medications. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24:301-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
646. Rej S, Elie D, Mucsi I, Looper KJ, Segal M. Chronic kidney disease in lithium-treated older adults: a review of epidemiology, mechanisms, and implications for the treatment of late-life mood disorders. *Drugs Aging*. 2015;32:31-42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
647. Svendal G, Fasmer OB, Engeland A, Berk M, Lund A. Co-prescription of medication for bipolar disorder and diabetes mellitus: a nationwide population-based study with focus on gender differences. *BMC Med*. 2012;10:148. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
648. Dols A, Sienaert P, van Gerven H, et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:287-96. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
649. Graff-Guerrero A, Rajji TK, Mulsant BH, et al. Evaluation of antipsychotic dose reduction in late-life schizophrenia: a prospective dopamine D2/3 receptor occupancy study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:927-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
650. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:438-45. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
651. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161:242-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

652. Ng F, Mammen OK, Wilting I, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 2009;11:559-95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
653. Al Jurdi RK, Marangell LB, Petersen NJ, Martinez M, Gyulai L, Sajatovic M. Prescription patterns of psychotropic medications in elderly compared with younger participants who achieved a “recovered” status in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16:922-33. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
654. Sajatovic M, Strejilevich SA, Gildengers AG, et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord.* 2015;17:689-704. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
655. Sajatovic M, Calabrese JR, Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord.* 2008;10:662-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
656. Baruch Y, Tadger S, Plopsi I, Barak Y. Asenapine for elderly bipolar manic patients. *J Affect Disord.* 2013;145:130-2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
657. Sajatovic M, Dines P, Fuentes-Casiano E, et al. Asenapine in the treatment of older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30:710-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
658. Sajatovic M, Coconcea N, Ignacio RV, et al. Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: A 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:41-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
659. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A. Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:514-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
660. Shulman RW, Singh A, Shulman KI. Treatment of elderly institutionalized bipolar patients with clozapine. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33:113-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
661. Sajatovic M, Paulsson B. Quetiapine for the treatment of depressive episodes in adults aged 55 to 65 years with bipolar disorder. AAGP Annual Meeting. New Orleans, LA, 2007. [[Google Scholar](#)]
662. Sajatovic M, Forester BP, Tsai J, et al. Efficacy of lurasidone in adults aged 55 years and older with bipolar depression: post hoc analysis of 2 double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry.* 2016;77:e1324-e31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
663. Robillard M, Conn DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Can J Psychiatry.* 2002;47:767-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
664. Sajatovic M, Gildengers A, Al Jurdi RK, et al. Ensayo prospectivo multisitio, abierto, de lamotrigina para la depresión bipolar geriátrica: un informe preliminar . *Trastorno Bipolar* . 2011; 13 :294-302. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
665. Cullen M, Mitchell P, Brodaty H, et al. Carbamazepina para la melancolía resistente al tratamiento . *J Clin Psiquiatría* . 1991; 52 :472-6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
666. Rej S, Herrmann N, Shulman K, Fischer HD, Fung K, Gruneir A. Patrones actuales de prescripción de medicación psicotrópica en el trastorno bipolar de la vejez . *Int J Geriatr Psiquiatría* . 2017; 32 :1459-1465. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
667. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al. Terapia combinada de litio más valproato versus monoterapia para la prevención de recaídas en el trastorno bipolar I (BALANCE): un ensayo aleatorizado abierto . *lanceta* _ 2010; 375 :385-95. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
668. Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, et al. Resultados del tratamiento de mantenimiento en pacientes mayores con trastorno bipolar I. *Soy J Geriatr Psiquiatría* . 2005; 13 :305-11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
669. Lish JD, Dimmeken S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RMA. La encuesta de la Asociación Nacional de Depresivos y Maníaco-Depresivos (DMDA) de miembros bipolares . *J Afecta Desorden* . 1994; 31 :281-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
670. McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbilidad en el trastorno bipolar: un marco para la selección racional del tratamiento . *Hum Psicofármaco* . 2004; 19 :369-86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
671. Stratford HJ, Cooper MJ, Di Simpicio M, Blackwell SE, Holmes EA. Terapia psicológica para la ansiedad en los trastornos del espectro bipolar: una revisión sistemática . *Clin Psychol Rev.* 2015; 35 :19-34. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
672. Provencher MD, Hawke LD, Thienot E. Psicoterapias para la ansiedad comórbida en los trastornos del espectro bipolar . *J Afecta Desorden* . 2011; 133 :371-80. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

673. Secades-Alvarez A, Fernandez-Rodriguez C. Review of the efficacy of treatments for bipolar disorder and substance abuse. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:113-24. [PubMed] [Google Scholar]
674. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HM, Sitharthan T. Comorbilidad de los trastornos bipolares y por uso de sustancias en encuestas nacionales de poblaciones generales, 1990-2015: revisión sistemática y metanálisis. *J Afecta Desorden*. 2016; 206 :321-30. [PubMed] [Google Académico]
675. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HM, Sitharthan T. Prevalencia de trastornos bipolares y por consumo de sustancias comórbidos en entornos clínicos, 1990-2015: revisión sistemática y metanálisis. *J Afecta Desorden*. 2016; 206 :331-49. [PubMed] [Google Académico]
676. Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Abuso de sustancias y trastorno afectivo bipolar. *J Nerv Ment Dis*. 1994; 182 :349-52. [PubMed] [Google Académico]
677. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Abuso de sustancias en el trastorno bipolar. *Trastorno Bipolar*. 2001; 3 :181-8. [PubMed] [Google Académico]
678. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Riesgo de suicidio en pacientes bipolares: el papel de los trastornos comórbidos por uso de sustancias. *Trastorno Bipolar*. 2003; 5 :58-61. [PubMed] [Google Académico]
679. Beaulieu S, Saury S, Sareen J, et al. Recomendaciones del grupo de trabajo de la Red Canadiense para Tratamientos del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) para el tratamiento de pacientes con trastornos del estado de ánimo y trastornos comórbidos por consumo de sustancias. *Ann Clin Psiquiatría*. 2012; 24 :38-55. [PubMed] [Google Académico]
680. Messer T, Lammers G, Muller-Siecheneder F, Schmidt RF, Latifi S. Abuso de sustancias en pacientes con trastorno bipolar: una revisión sistemática y metanálisis. *Psiquiatría Res*. 2017; 253 :338-50. [PubMed] [Google Académico]
681. Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, Mutschler J, Moller HJ. Directrices para el tratamiento biológico del uso de sustancias y trastornos relacionados, parte 1: Alcoholismo, primera revisión. *Psiquiatría Mundial J Biol*. 2017; 18 :86-119. [PubMed] [Google Académico]
682. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:113-21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
683. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Eficacia del mantenimiento con valproato en pacientes con trastorno bipolar y alcoholismo: un estudio doble ciego controlado con placebo. *Psiquiatría Arch Gen*. 2005; 62 :37-45. [PubMed] [Google Académico]
684. Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C. Efectos de lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar y dependencia del alcohol. *Trastorno Bipolar*. 2006; 8 :289-93. [PubMed] [Google Académico]
685. Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. Valproato en el tratamiento de episodios afectivos bipolares agudos complicados por abuso de sustancias: un estudio piloto. *J Clin Psiquiatría*. 1995; 56 :118-21. [PubMed] [Google Académico]
686. Albanese MJ, Clodfelter RC Jr, Khantzian EJ. Divalproex sódico en adictos a sustancias con trastorno del estado de ánimo. *J Clin Psiquiatría*. 2000; 61 :916-21. [PubMed] [Google Académico]
687. Hertzman M. Divalproex sódico para tratar el abuso de sustancias concomitante y los trastornos del estado de ánimo. *J Tratamiento por abuso de sustancia*. 2000; 18 :371-2. [PubMed] [Google Académico]
688. Mueser KT, Noordsy DL, Fox L, Wolfe R. Tratamiento con disulfiram para el alcoholismo en enfermedades mentales graves. *Soy J Adicciones*. 2003; 12 :242-52. [PubMed] [Google Académico]
689. Larson EW, Olincy A, Rummans TA, Morse RM. Tratamiento con disulfiram de pacientes con dependencia del alcohol y otros trastornos psiquiátricos: una revisión. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992; 16 :125-30. [PubMed] [Google Académico]
690. Kofoed L, Kania J, Walsh T, Atkinson RM. Tratamiento ambulatorio de pacientes con abuso de sustancias y trastornos psiquiátricos coexistentes. *Soy J Psiquiatría*. 1986; 143 :867-72. [PubMed] [Google Académico]
691. Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Trastornos del espectro psicótico y abuso de alcohol: una revisión de las estrategias farmacoterapéuticas y un informe sobre la eficacia de la naltrexona y el disulfiram. *Toro esquizofrénico*. 2006; 32 :644-54. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
692. Petrakis I, Ralevski E, Nich C, et al. Naltrexona y disulfiram en pacientes con dependencia del alcohol y depresión actual. *J Clin Psicofármaco*. 2007; 27 :160-5. [PubMed] [Google Académico]
693. Sonne S, Brady K. Naltrexona para personas con trastorno bipolar comórbido y dependencia del alcohol. *J Clin Psicofármaco*. 2000; 20 :114-5. [PubMed] [Google Académico]

694. Marrón ES, Barba L, Dobbs L, Rush AJ. Naltrexona en pacientes con trastorno bipolar y dependencia del alcohol . *Ansiedad depresiva* . 2006; 23 :492-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
695. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, et al. Un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de naltrexona en pacientes ambulatorios con trastorno bipolar y dependencia del alcohol . *Alcohol Clin Exp Res* . 2009; 33 :1863-9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
696. Perugi G, Toni C, Frare F, et al. Eficacia de la gabapentina adyuvante en el trastorno bipolar resistente: ¿se debe a la comorbilidad por abuso de alcohol y ansiedad? *J Clin Psicofármaco* . 2002; 22 :584-91. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
697. Azorín JM, Bowden CL, Garay RP, Perugi G, Vieta E, Young AH. Posibles nuevas vías en el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar y el alcoholismo comórbido . *Neuropsychiatr Dis Treat* . 2010; 6 :37-46. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
698. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Farmacoterapia para adultos con trastornos por consumo de alcohol en entornos ambulatorios: una revisión sistemática y un metanálisis . *JAMA* . 2014; 311 :1889-900. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
699. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S. Un estudio doble ciego controlado con placebo con quetiapina como tratamiento adyuvante con litio o divalproato en pacientes bipolares i con dependencia del alcohol coexistente . *Alcohol Clin Exp Res* . 2010; 34 :1822-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
700. Brown ES, Dávila D, Nakamura A, et al. Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de quetiapina en pacientes con trastorno bipolar, fase mixta o depresiva y dependencia del alcohol . *Alcohol Clin Exp Res* . 2014; 38 :2113-8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
701. Gao KM, Wu RR, Kemp DE, et al. Efficacy and safety of quetiapine-xr as monotherapy or adjunctive therapy to a mood stabilizer in acute bipolar depression with generalized anxiety disorder and other comorbidities: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:1062-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
702. Tolliver BK, DeSantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2012;14:54-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
703. Weinstock LM, Gaudiano BA, Wenze SJ, Epstein-Lubow G, Miller IW. Demographic and clinical characteristics associated with comorbid cannabis use disorders (CUDs) in hospitalized patients with bipolar I disorder. *Compr Psychiatry*. 2016;65:57-62. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
704. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:57-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
705. Brown ES, Gorman AR, Hyman LS. A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:498-502. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
706. Brown ES, Todd JP, Hu LT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for cocaine dependence in bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1014-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
707. Salloum IM, Douaihy A, Cornelius JR, Kirisci L, Kelly TM, Hayes J. Divalproex utility in bipolar disorder with co-occurring cocaine dependence: a pilot study. *Addict Behav*. 2007;32:410-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
708. Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, Quitkin FM. Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 1990;147:655-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
709. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord*. 2002;4:406-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
710. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:384-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
711. Nejtek VA, Avila M, Chen L-A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1257-66. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
712. Albanese MJ, Suh JJ. Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *J Psychiatr Pract*. 2006;12:306-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
713. Sepede G, Di Lorio G, Lupi M, et al. Bupropion as an add-on therapy in depressed bipolar disorder type I patients with comorbid cocaine dependence. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37:17-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
714. Brown ES, Gabrielson B. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence. *J Affect Disord*. 2012;143:257-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

715. Brown ES, Sunderajan P, Hu LT, Sowell SM, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:2347-54. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
716. Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, et al. Dosis de metadona y retención durante el tratamiento de adictos a la heroína con comorbilidad psiquiátrica del Eje I. *J Adicto Dis*. 2000; 19 :29-41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
717. Maremmani AG, Rovai L, Bacciardi S, et al. Los resultados a largo plazo de los pacientes dependientes de heroína resistentes al tratamiento con comorbilidad bipolar 1 después de la admisión a un mantenimiento mejorado con metadona. *J Afecta Desorden*. 2013; 151 :582-9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
718. Sani G, Kotzalidis GD, Vohringer P, et al. Eficacia de la olanzapina a corto plazo en pacientes con trastorno bipolar I, con o sin comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias. *J Clin Psicofármaco*. 2013; 33 :231-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
719. Brown ES, Jeffress J, Liggin JD, Garza M, Beard L. Cambiando a pacientes ambulatorios con trastornos bipolares o esquizoafectivos y abuso de sustancias de su antipsicótico actual a aripiprazol. *J Clin Psiquiatría*. 2005; 66 :756-60. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
720. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, et al. Recomendaciones del grupo de trabajo de la Red Canadiense para Tratamientos del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) para el tratamiento de pacientes con trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad comórbidos. *Ann Clin Psiquiatría*. 2012; 24 :6-22. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
721. Hawke LD, Provencher MD, Parikh SV, Zagorski B. Trastornos de ansiedad comórbidos en canadienses con trastorno bipolar: características clínicas y uso del servicio. *Can J Psiquiatría*. 2013; 58 :393-401. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
722. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Cheung A, Levitt A. Comparación del uso de antidepresivos entre sujetos con trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor con o sin ansiedad comórbida. *J Clin Psiquiatría*. 2007; 68 :1785-92. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
723. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Eficacia de los tratamientos farmacológicos para el trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática y metanálisis. *BMJ*. 2011; 342 :d1199. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
724. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, et al. Ensayo aleatorizado, controlado con placebo de monoterapias con quetiapina XR y divalproex ER en el tratamiento del paciente bipolar ansioso. *J Afecta Desorden*. 2013; 145 :83-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
725. Hirschfeld RMA, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W, Grp BS. Quetiapina en el tratamiento de la ansiedad en pacientes con depresión bipolar I o II: un análisis secundario de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *J Clin Psiquiatría*. 2006; 67 :355-62. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
726. Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, et al. Ensayo aleatorio controlado con placebo de risperidona para el tratamiento agudo de la ansiedad bipolar. *J Afecta Desorden*. 2009; 115 :376-85. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
727. Suppes T, McElroy SL, Sheehan DV, et al. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la monoterapia con ziprasidona en el trastorno bipolar con pánico de por vida o trastorno de ansiedad generalizada concurrentes. *J Clin Psiquiatría*. 2014; 75 :77-84. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
728. Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Adición de olanzapina o lamotrigina al litio en pacientes con trastorno bipolar en remisión con comorbilidad del trastorno de ansiedad: un estudio piloto aleatorizado, simple ciego. *J Clin Psiquiatría*. 2008; 69 :609-16. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
729. Vieta E, Martinez-Aran A, Nieto E, et al. Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2000;15:433-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
730. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Tratamiento del trastorno bipolar comórbido y el trastorno obsesivo compulsivo: una revisión sistemática. *J Afecta Desorden*. 2014; 166 :258-63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
731. Amerio A, Stubbs B, Odone A, Tonna M, Marchesi C, Ghaemi SN. La prevalencia y los predictores del trastorno bipolar comórbido y el trastorno obsesivo compulsivo: una revisión sistemática y un metanálisis. *J Afecta Desorden*. 2015; 186 :99-109. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
732. Jeon S, Baek JH, Yang SY, et al. Exploration of comorbid obsessive-compulsive disorder in patients with bipolar disorder: the clinic-based prevalence rate, symptoms nature and clinical correlates. *J Affect Disord*. 2018;225:227-33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
733. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: a meta-analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population. *EBioMedicine*. 2015;2:1405-19. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

734. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. New York: Wolters Kluwer; 2014. [[Google Scholar](#)]
735. Baek JH, Cha B, Moon E, et al. The effects of ethnic, social and cultural factors on axis I comorbidity of bipolar disorder: results from the clinical setting in Korea. *J Affect Disord*. 2014;166:264-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
736. Amerio A, Stubbs B, Odone A, Tonna M, Marchesi C, Nassir Ghaemi S. Bipolar I and II disorders: a systematic review and meta-analysis on differences in comorbid obsessive-compulsive disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2016;10:e3604. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
737. Kruger S, Braunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2:71-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
738. Goes FS, McCusker MG, Bienvenu OJ, et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2012;42:1449-59. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
739. Issler CK, Monkul ES, Amaral JA, et al. Bipolar disorder and comorbid obsessive-compulsive disorder is associated with higher rates of anxiety and impulse control disorders. *Acta Neuropsychiatr*. 2010;22:81-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
740. Magalhaes PV, Kapczinski NS, Kapczinski F. Correlates and impact of obsessive-compulsive comorbidity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2010;51:353-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
741. Ozdemiroglu F, Sevincok L, Sen G, et al. Comorbid obsessive-compulsive disorder with bipolar disorder: A distinct form? *Psychiatry Res*. 2015;230:800-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
742. Shashidhara M, Sushma BR, Viswanath B, Math SB, Janardhan Reddy YC. Comorbid obsessive compulsive disorder in patients with bipolar-I disorder. *J Affect Disord*. 2015;174:367-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
743. Raja M, Azzoni A. Clinical management of obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a case series. *Bipolar Disord*. 2004;6:264-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
744. Tonna M, Amerio A, Odone A, Stubbs B, Ghaemi SN. Comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: which came first? *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:695-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
745. Vazquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety*. 2014;31:196-206. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
746. Bisol LW, Lara DR. Improvement of obsessive-compulsive disorder with divalproex and lamotrigine in two patients with bipolar II disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42:37-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
747. Marazziti D, Pfanner C, Dell'Osso B, et al. Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. *J Psychopharmacol*. 2005;19:392-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
748. Petrikis P, Andreou C, Bozikas VP, Karavatos A. Effective use of olanzapine for obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar disorder. *Can J Psychiatry*. 2004;49:572-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
749. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective-illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:423-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
750. Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, et al. Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15:297-301. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
751. Gao K, Muzina D, Gajwani P, Calabrese JR. Eficacia de los antipsicóticos típicos y atípicos para los síntomas o trastornos de ansiedad primarios y comórbidos: una revisión. *J Clin Psiquiatría*. 2006; 67 :1327-40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
752. Uguz F. Tratamiento exitoso del trastorno obsesivo compulsivo comórbido con aripiprazol en tres pacientes con trastorno bipolar. *Psiquiatría Gen Hosp*. 2010; 32 :556-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
753. Lai J, Lu Q, Zhang P, Xu T, Xu Y, Hu S. Aumento de aripiprazol en el manejo del trastorno obsesivo compulsivo comórbido y el trastorno bipolar: un caso con intentos de suicidio. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13 :87-90. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
754. Patra S. Trate la enfermedad, no los síntomas: manejo exitoso del trastorno obsesivo compulsivo en el trastorno bipolar con aumento de aripiprazol. *Aust NZJ Psiquiatría*. 2016; 50 :809-10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
755. Bulbul F, Copoglu US, Alpak G, Unal A, Tastan MF, Savas HA. Terapia de mantenimiento con terapia electroconvulsiva en un paciente con codiagnóstico de trastorno bipolar y trastorno obsesivo compulsivo. *JECT*. 2013; 29 :e21-2. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

756. Sahraian A, Bigdeli M, Ghanizadeh A, Akhondzadeh S. Topiramato como tratamiento adyuvante para los síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes con trastorno bipolar: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *J Afecta Desorden* . 2014; 166 :201-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
757. Friburgo O, Martinsen EW, Martinussen M, Kaiser S, Overgard KT, Rosenvinge JH. Comorbilidad de los trastornos de personalidad en los trastornos del estado de ánimo: una revisión metaanalítica de 122 estudios de 1988 a 2010 . *J Afecta Desorden* . 2014; 152–154 :1-11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
758. Rosenbluth M, MacQueen G, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A. Recomendaciones del grupo de trabajo de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) para el manejo de pacientes con trastornos del estado de ánimo y trastornos de personalidad comórbidos . *Ann Clin Psiquiatría* . 2012; 24 :56-68. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
759. Preston GA, Marchant BK, Reimherr FW, Strong RE, Hedges DW. Trastorno límite de la personalidad en pacientes con trastorno bipolar y respuesta a lamotrigina . *J Afecta Desorden* . 2004; 79 :297-303. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
760. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Psicoeducación en pacientes bipolares con trastornos de personalidad comórbidos . *Trastorno Bipolar* . 2004; 6 :294-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
761. Alesiani R, Boccalon S, Giarolli L, Blum N, Fossati A. Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (STEPPS): la eficacia del programa y las características de personalidad como predictores de abandono: un estudio italiano . *Compre Psiquiatría* . 2014; 55 :920-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
762. Goldstein TR, Axelson DA, Birmaher B, Brent DA. Terapia conductual dialéctica para adolescentes con trastorno bipolar: un ensayo abierto de 1 año . *J Am Acad Niño Adolesc Psiquiatría* . 2007; 46 :820-30. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
763. Van Dijk S, Jeffrey J, Katz MR. Un estudio piloto controlado y aleatorizado de habilidades de terapia conductual dialéctica en un grupo psicoeducativo para personas con trastorno bipolar . *J Afecta Desorden* . 2013; 145 :386-93. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
764. Brus MJ, Solanto MV, Goldberg JF. TDAH en adultos versus trastorno bipolar en la era del DSM-5: una diferenciación desafiante para los médicos . *J Psiquiatría Práctica* . 2014; 20 :428-37. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
765. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, et al. Recomendaciones del grupo de trabajo de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) para el tratamiento de pacientes con trastornos del estado de ánimo y trastorno por déficit de atención/hiperactividad comórbido . *Ann Clin Psiquiatría* . 2012; 24 :23-37. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
766. Wilens TE, Prince JB, Spencer T, et al. Un ensayo abierto de bupropión para el tratamiento de adultos con trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno bipolar . *Psiquiatría Biol* . 2003; 54 :9-16. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
767. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, et al. El efecto del dimesilato de lisdexanfetamina sobre el peso corporal, los parámetros metabólicos y la sintomatología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos con trastorno bipolar I/II . *Hum Psicofármaco* . 2013; 28 :421-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
768. Wu HC, Chou FHC, Tsai KY, Su CY, Shen SP, Chung TC. The incidence and relative risk of stroke among patients with bipolar disorder: a seven-year follow-up study. *PLoS ONE*. 2013;8:e73037. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
769. Smith DJ, Martin D, McLean G, Langan J, Guthrie B, Mercer SW. Multimorbidity in bipolar disorder and undertreatment of cardiovascular disease: a cross sectional study. *BMC Med*. 2013;11:263. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
770. Forty L, Ulanova A, Jones L, et al. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014;205:465-72. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
771. Weber NS, Fisher JA, Cowan DN, Niebuhr DW. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the national hospital discharge survey. *Psychiatr Serv*. 2011;62:1152-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
772. Gomes FA, Almeida KM, Magalhaes PV, et al. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: a report from the Brazilian Research Network in bipolar disorder. *Revista Brasileira De Psiquiatria*. 2013;35:126-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
773. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, et al. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord*. 2015;17:212-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
774. Kemp DE, Sylvia LG, Calabrese JR, et al. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:24-34. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

775. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13:153-60. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
776. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:931-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
777. de Almeida KM, Moreira CL, Lafer B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:160-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
778. Third Report of the National Cholesterol Education Program . (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
779. Gans RO. The metabolic syndrome, depression, and cardiovascular disease: interrelated conditions that share pathophysiologic mechanisms. *Med Clin North Am*. 2006;90:573-91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
780. Taylor V, MacQueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1034-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
781. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67:1-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
782. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, et al. Should depressive syndromes be reclassified as “metabolic syndrome type II”? *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19:257-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
783. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:675-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
784. McIntyre RS, Kenna HA, Nguyen HT, et al. Brain volume abnormalities and neurocognitive deficits in diabetes mellitus: points of pathophysiological commonality with mood disorders? *Adv Ther*. 2010;27:63-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
785. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24:69-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
786. Domino ME, Wells R, Morrissey JP. Serving persons with severe mental illness in primary care-based medical homes. *Psychiatr Serv*. 2015;66:477-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
787. Steele LS, Durbin A, Sibley LM, Glazier R. Inclusion of persons with mental illness in patient-centred medical homes: cross-sectional findings from Ontario, Canada. *Open Med*. 2013;7:e9-20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
788. Kohler-Forsberg O, Gasse C, Berk M, Ostergaard SD. Do statins have antidepressant effects? *CNS Drugs*. 2017;31:335-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
789. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Estatinas para el tratamiento de la depresión: un metanálisis de ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo . *J Afecta Desorden* . 2016; 200 :235-42. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
790. Williams LJ, Pasco JA, Mohebbi M, et al. El uso de estatinas y aspirinas y el riesgo de trastornos del estado de ánimo entre los hombres . *Int J Neuropsychopharmacol* . 2016; 19 :pyw008. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
791. Brownstein DJ, Salagre E, Kohler C, et al. El bloqueo del sistema de angiotensina mejora el dominio de salud mental de la calidad de vida: un metanálisis de ensayos clínicos aleatorios . *Aust NZJ Psiquiatría* . 2018; 52 :24-38. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
792. Vian J, Pereira C, Chavarria V, et al. The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med*. 2017;15:144. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
793. Williams LJ, Pasco JA, Kessing LV, Quirk SE, Fernandes BS, Berk M. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y riesgo de trastornos del estado de ánimo . *Psicother Psychosom* . 2016; 85 :250-2. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
794. Lan CC, Liu CC, Lin CH, et al. Un riesgo reducido de accidente cerebrovascular con la exposición al litio en el trastorno bipolar: un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población . *Trastorno Bipolar* . 2015; 17 :705-14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
795. Huang RY, Hsieh KP, Huang WW, Yang YH. Uso de litio y riesgo de cáncer en pacientes con trastorno bipolar: estudio de cohorte basado en la población . *Br J Psiquiatría* . 2016; 209 :395-401. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

796. Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Licht RW. Litio y tumores renales y del tracto urinario superior: resultados de un estudio poblacional a nivel nacional . *Trastorno Bipolar* . 2015; 17 :805-13. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
797. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, et al. Antecedentes del trastorno bipolar y el riesgo de demencia: una revisión sistemática y un metanálisis . *Soy J Geriatr Psiquiatría* . 2017; 25 :357-62. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
798. Gerhard T, Devanand DP, Huang C, Crystal S, Olsson M. Tratamiento con litio y riesgo de demencia en adultos con trastorno bipolar: estudio de cohorte basado en la población . *Br J Psiquiatría* . 2015; 207 :46-51. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
799. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Perfil de toxicidad del litio: una revisión sistemática y un metanálisis . *lanceta* _ 2012; 379 :721-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
800. Lochareonkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. Detección farmacogenética de reacciones alérgicas cutáneas graves inducidas por carbamazepina . *J Clin Neurosci* . 2011; 18 :1289-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
801. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. El uso de litio para el tratamiento del trastorno bipolar: recomendaciones de las guías de práctica clínica . *J Afecta Desorden* . 2017; 217 :266-80. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
802. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparación de niveles séricos estándar y bajos de litio para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar . *N Engl J Med* . 1989; 321 :1489-93. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
803. Malhi GS, Gershon S, Outhred T. Lithiummeter: versión 2.0 . *Trastorno Bipolar* . 2016; 18 :631-41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
804. Gitlin MJ, Cochran SD, Jamison KR. Tratamiento de mantenimiento con litio: efectos secundarios y cumplimiento . *J Clin Psiquiatría* . 1989; 50 :127-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
805. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Relación lineal de la concentración sérica de valproato con la respuesta y los niveles séricos óptimos para la manía aguda . *Soy J Psiquiatría* . 2006; 163 :272-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
806. Hu C, Torres JJ, Qian H, et al. Trayectorias del cambio del índice de masa corporal en el primer episodio de manía: datos de 3 años del Programa de optimización del tratamiento sistemático para la manía temprana (STOP-EM) . *J Afecta Desorden* . 2017; 208 :291-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
807. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:95-105. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
808. Nemeroff CB. Safety of available agents used to treat bipolar disorder: focus on weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:532-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
809. Fang F, Wang Z, Wu R, Calabrese JR, Gao K. Is there a 'weight neutral' second-generation antipsychotic for bipolar disorder? *Expert Rev Neurother*. 2017;17:407-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
810. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1329-47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
811. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA*. 1994;271:918-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
812. Persson G. Lithium side-effects in relation to dose and to levels and gradients of lithium in plasma. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;55:208-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
813. Persson G. Plasma lithium levels and side-effects during administration of a slow release lithium sulfate preparation (Lithium-lipett-C) and lithium-carbonate tablets. *Acta Psychiatr Scand*. 1974;50:174-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
814. Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract*. 1999;12:43-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
815. Bosquet S, Descombes E, Gauthier T, Fellay G, Regamey C. Nephrotic syndrome during lithium therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2728-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
816. Tandon P, Wong N, Zaltzman JS. Lithium-induced minimal change disease and acute kidney injury. *N Am J Med Sci*. 2015;7:328-31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
817. Pradhan BK, Chakrabarti S, Irpati AS, Bhardwaj R. Distress due to lithium-induced polyuria: exploratory study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65:386-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
818. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*. 2003;64:585-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

819. Johnson G. Lithium – early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology*. 1998;19:200-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
820. Castro VM, Roberson AM, McCoy TH, et al. Stratifying risk for renal insufficiency among lithium-treated patients: an electronic health record study. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:1138-43. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
821. Bocchetta A, Ardaur R, Fanni T, et al. Renal function during long-term lithium treatment: a cross-sectional and longitudinal study. *BMC Med*. 2015;13:12. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
822. Rej S, Herrmann N, Shulman K, et al. Lithium use, but not valproate use, is associated with a higher risk of chronic kidney disease in older adults with mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:e980-e985. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
823. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298:2038-47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
824. Crowe E, Halpin D, Stevens P. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1530. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
825. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med*. 1994;97:383-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
826. Tondo L, Abramowicz M, Alda M, et al. Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5:27. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
827. Haussmann R, Bauer M, von Bonin S, Grof P, Lewitzka U. Treatment of lithium intoxication: facing the need for evidence. *Int J Bipolar Disord*. 2015;3:23. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
828. Stubner S, Grohmann R, Engel R, et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:S70-S8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
829. Swann AC. Major system toxicities and side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:16-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
830. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate – a pharmacoepidemiologic study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry*. 1995;152:413-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
831. Blackburn SCF, Oliart AD, Rodríguez LAG, Gutthann SP. Antiepilepticos y discrasias sanguíneas: un estudio de cohorte. *Farmacoterapia*. 1998; 18 :1277-83. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
832. Trannel TJ, Ahmed I, Goebert D. Ocurrencia de trombocitopenia en pacientes psiquiátricos que toman valproato. *Soy J Psiquiatría*. 2001; 158 :128-30. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
833. King DJ, Wager E. Seguridad hematológica de los fármacos antipsicóticos. *J Psicofarmacología*. 1998; 12 :283-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
834. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. Anomalías del intervalo QTc y tratamiento con fármacos psicotrópicos en pacientes psiquiátricos. *Lanceta*. 2000; 355 :1048-52. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
835. Roose SP, Bone S, Haidorfer C, Dunner DL, Fieve RR. Tratamiento con litio en pacientes mayores. *Soy J Psiquiatría*. 1979; 136 :843-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
836. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, et al. Asociación entre la T-4 libre sérica más baja y una mayor inestabilidad del estado de ánimo y depresión en pacientes bipolares mantenidos con litio. *Soy J Psiquiatría*. 1999; 156 :1909-14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
837. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Trastorno bipolar de ciclos rápidos y no rápidos: un metanálisis de estudios clínicos. *J Clin Psiquiatría*. 2003; 64 :1483-94. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
838. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hiperparatiroidismo y terapia de litio a largo plazo: un estudio transversal y el efecto de la abstinencia de litio. *J Intern Med*. 1996; 240 :357-65. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
839. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. El valproato se asocia con oligomenorrea de nueva aparición con hiperandrogenismo en mujeres con trastorno bipolar. *Biopsiquiatría*. 2006; 59 :1078-86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
840. Zhang L, Li H, Li S, Zou X. Anormalidades reproductivas y metabólicas en mujeres que toman valproato para el trastorno bipolar: un metanálisis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 202 :26-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
841. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Seguimiento longitudinal de las características reproductivas y metabólicas del síndrome de ovario poliquístico asociado con valproato: un informe preliminar. *Psiquiatría Biol*. 2006; 60 :1378-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

842. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Consenso multidisciplinario sobre las recomendaciones terapéuticas para la hiperprolactinemia iatrogénica secundaria a antipsicóticos . *Neuroendocrinol frontal* . 2017; 45 :25-34. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
843. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Consenso español sobre los riesgos y la detección de la hiperprolactinemia relacionada con los fármacos antipsicóticos . *Rev Psiquiatr Salud Ment* . 2016; 9 :158-73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
844. Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD, et al. Hiperprolactinemia y medicamentos para el trastorno bipolar: revisión sistemática de un tema descuidado en la práctica clínica . *Eur Neuropsychopharmacol* . 2015; 25 :1045-59. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
845. Cullen B, Ward J, Graham NA, et al. Prevalencia y correlatos de deterioro cognitivo en adultos eutímicos con trastorno bipolar: una revisión sistemática . *J Afecta Desorden* . 2016; 205 :165-81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
846. Goswami U, Sharma A, Varma A, et al. El rendimiento neurocognitivo de los pacientes bipolares eutímicos medicados y libres de fármacos no difiere . *Acta Psychiatr Scand* . 2009; 120 :456-63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
847. Dias VV, Balanza-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, et al. Enfoques farmacológicos en los trastornos bipolares y el impacto en la cognición: una descripción crítica . *Acta Psychiatr Scand* . 2012; 126 :315-31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
848. Malhi GS, McAulay C, Gershon S, et al. La batería de litio: evaluación del perfil neurocognitivo del litio en el trastorno bipolar . *Trastorno Bipolar* . 2016; 18 :102-15. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
849. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156:702-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
850. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania – a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:841-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
851. Keck PE, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:741-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
852. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1011-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
853. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1148-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
854. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999;53:S53-67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
855. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):Cd003196. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
856. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:432-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
857. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Tratamiento de los temblores de valproato . *Neurología* . 1983; 33 :1380-2. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
858. Cheng M, Tang X, Wen S, Yue J, Wang H. Encefalopatía hiperamonémica asociada con valproato (VPA) independiente de niveles séricos elevados de VPA: 21 casos en China desde mayo de 2000 hasta mayo de 2012 . *Compre Psiquiatría* . 2013; 54 :562-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
859. Maj M, Starace F, Nolfi G, Kemali D. Niveles mínimos de litio en plasma necesarios para una profilaxis eficaz en el trastorno bipolar DSM-III: un estudio prospectivo . *Farmacopsiquiatría* . 1986; 19 :420-3. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
860. Vestergaard P. ¿Cómo prefiere el paciente su tratamiento con litio ? *Farmacopsiquiatría* . 1985; 18 :223-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
861. Deseos de WC. Trastornos del movimiento asociados al tratamiento con neurolépticos . *J Clin Psiquiatría* . 2001; 62 :15-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
862. Chue P, Kovacs CS. Seguridad y tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos en pacientes con trastorno bipolar: prevalencia, seguimiento y manejo . *Trastorno Bipolar* . 2003; 5 :62-79. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
863. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Eficacia comparativa de los antipsicóticos típicos y atípicos como tratamiento adicional a los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de la manía aguda . *J Clin Psiquiatría* . 2001; 62 :975-80. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

864. Rudolph JL, Gardner KF, Gramigna GD, McGlinchey RE. Antipsicóticos y disfagia orofaríngea en pacientes mayores hospitalizados . *J Clin Psicofarmacol* . 2008; 28 :532-5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
865. Lee JC, Takeshita J. Disfagia inducida por antipsicóticos: informe de un caso . *Prim Care Companion CNS Disord* . 2015; 17 <https://doi.org/10.4088/PCC.15l01792> . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
866. Sarkar S, Gupta N. Actualización de información sobre drogas. Antipsicóticos atípicos y síndrome neuroléptico maligno: matices y pragmática de la asociación . *Toro BJ psiquico* . 2017; 41 :211-6. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
867. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Síndrome neuroléptico maligno: una revisión desde una perspectiva clínicamente orientada . *Curr Neurofarmaco* . 2015; 13 :395-406. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
868. Kwok JS, Chan TY. Enfermedades recurrentes relacionadas con el calor durante el tratamiento antipsicótico . *Ann Pharmacother* . 2005; 39 :1940-2. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
869. Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M, et al. Hipotermia asociada con el uso de fármacos antipsicóticos: una serie de casos clínicos y revisión de la literatura actual . *J Clin Pharmacol* . 2012; 52 :1090-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
870. Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, et al. Erupción cutánea asociada con lamotrigina: consideraciones de riesgo-beneficio en adultos y niños . *Epilepsia* . 1999; 40 :985-91. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
871. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Revisión de seguridad de la experiencia de ensayos clínicos en adultos con lamotrigina . *Seguro de drogas* 1998; 18 :281-96. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
872. Rzany B, Correia O, Kelly JP, et al. Riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica durante las primeras semanas de tratamiento antiepiléptico: un estudio de casos y controles . *lanceta* _ 1999; 353 :2190-4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
873. Yeung CK, Chan HH. Efectos adversos cutáneos del litio: epidemiología y manejo . *Soy J Clin Dermatol* . 2004; 5 :3-8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
874. Mezuk B, Morden NE, Ganoczy D, Post EP, Kilbourne AM. Uso de anticonvulsivos, trastorno bipolar y riesgo de fractura entre adultos mayores en la Administración de Salud de Veteranos . *Soy J Geriatr Psiquiatría* . 2010; 18 :245-55. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
875. Williams LJ, Henry MJ, Berk M, et al. Uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y densidad mineral ósea en mujeres con antecedentes de depresión . *Int Clin Psicofarmacol* . 2008; 23 :84-7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
876. Williams LJ, Pasco JA, Jackson H, et al. La depresión como factor de riesgo de fractura en mujeres: un estudio longitudinal de 10 años . *J Afecta Desorden* . 2016; 192 :34-40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
877. Williams LJ, Bjerkeset O, Langhammer A, et al. La asociación entre los síntomas depresivos y de ansiedad y la densidad mineral ósea en la población general: el estudio HUNT . *J Afecta Desorden* . 2011; 131 :164-71. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
878. Comité de ACOG sobre boletines de práctica: obstetricia. Boletín de práctica ACOG. Pautas de manejo clínico para obstetras y ginecólogos. Uso de medicamentos psiquiátricos durante el embarazo y la lactancia . *Obstet Gynecol* . 2008; 111 :1001-20. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
879. Hale TW, Rowe HE. *Medicamentos y Leche Materna* . Nueva York, NY: Springer Publishing Company, LLC;2017. [[Google académico](#)]