

Serie

Normativas para el Tratamiento del Trastorno Bipolar

Actualización de las Guías CANMAT para el Tratamiento del Trastorno Bipolar

Bipolar Disorders
15(1):1-44, Feb 2013

Comentario crítico
Dr. Anibal Goldchuk



Actualización de las Guías CANMAT para el Tratamiento del Trastorno Bipolar

En esta actualización conjunta se describen las estrategias sugeridas para el enfoque global de los pacientes con trastorno bipolar de acuerdo con la bibliografía más reciente.

Introducción

La prevalencia de trastorno bipolar (TBP) tipo I, TBP tipo II y TBP subclínico es del 0.6%, 0.4% y 1.4%, en ese orden. Esta afección se correlaciona con una alta tasa de intentos de suicidio, así como con repercusiones económicas negativas, menor rendimiento laboral, reducción de la autoestima, mayor riesgo de abuso de sustancias y bajos índices de cumplimiento terapéutico. El TBP se define como una enfermedad crónica con necesidad de tratamiento multidisciplinario a largo plazo, con distintas estrategias de intervención psicofarmacológica y psicosocial.

En este contexto, se llevó a cabo una actualización de las normativas de la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) para el enfoque de los pacientes con TBP, cuyo objetivo consistió en asegurar la vigencia de la información para su aplicación en la práctica clínica.

Tratamiento agudo de la manía bipolar

En el tratamiento farmacológico de los episodios maníacos agudos se consideran como monoterapias de primera línea el litio, el divalproato de liberación prolongada (ER, *extended-release*), la risperidona, la paliperidona ER, la olanzapina, la quetiapina, la quetiapina XR, el aripiprazol, la ziprasidona y la asenapina. En el tratamiento combinado, la recomendación de primera línea es el divalproato o el litio en asociación con risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol o asenapina.

Se incluyen entre las monoterapias de segunda línea la carbamazepina, carbamazepina ER y el haloperidol, así como la terapia electroconvulsiva (TEC). La terapia combinada de segunda línea comprende la asociación de litio y divalproato; no se recomienda el tratamiento con gabapentina, lamotrigina y topiramato, así como las combinaciones de risperidona con carbamazepina y olanzapina con carbamazepina. El haloperidol es significativamente efectivo en casos de manía aguda, pero debería administrarse sólo a corto plazo, ya que el uso prolongado incrementa el riesgo de episodios depresivos. Los agentes de tercera línea para el tratamiento de los sujetos con TBP

con manía aguda que pueden emplearse como monoterapia incluyen clorpromazina, clozapina, oxcarbazepina, tamoxifeno y cariprazina. A estas opciones se agrega la combinación de litio o divalproato con haloperidol, litio con carbamazepina y la adición de tamoxifeno como adyuvante (Tabla 1)

Tratamiento agudo de la depresión bipolar en el TBP tipo I

Las opciones de primera línea incluyen la monoterapia con litio, lamotrigina, quetiapina y quetiapina XR, así como la combinación de litio o divalproato con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), olanzapina con ISRS, litio con divalproato y litio o divalproato con bupropión. Las opciones de segunda línea incluyen la monoterapia con divalproato o lurasidona y la terapia combinada con quetiapina e ISRS, el empleo adyuvante de modafinilo y el litio o el divalproato asociados con lamotrigina o lurasidona. Se incorporaron la monoterapia con lurasidona y la terapia combinada con lurasidona o lamotrigina y litio o divalproato como opciones de segunda línea. No se recomienda la monoterapia con gabapentina o aripiprazol, como tampoco la ziprasidona sola o combinada con otras drogas o la terapia combinada con levetiracetam.

Entre las opciones de tercera línea se citan la monoterapia con olanzapina, la carbamazepina y la TEC, la cual se propone en pacientes con depresión bipolar psicótica, alto riesgo de suicidio o complicaciones clínicas vinculadas con la nutrición inadecuada (Tabla 2).

Los antidepresivos son las drogas más indicadas en los pacientes con depresión bipolar, lo que parece guardar relación con la experiencia clínica de los profesionales. De todos modos, la información disponible no permite fundamentar esta prescripción en forma sistemática. Se destaca que la combinación de antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo o antipsicóticos atípicos reduce el riesgo de viraje maníaco. En esta actualización de las normativas, se recomienda emplear ISRS (excepto paroxetina) o bupropión en combinación con un estabilizador del estado de ánimo para el tratamiento agudo y a

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la manía aguda.

Primera línea	Monoterapia: litio, divalproato, divalproato ER ¹ , olanzapina ² , risperidona, quetiapina, quetiapina XR, aripiprazol, ziprasidona, asenapina ¹ , paliperidona ER ¹ Terapia adyuvante con litio o divalproato: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol, asenapina ¹
Segunda línea	Monoterapia: carbamazepina, carbamazepina ER, TEC, haloperidol ¹ Terapia combinada: litio + divalproato
Tercera línea	Monoterapia: clorpromazina, clozapina, oxcarbazepina, tamoxifeno, cariprazina ¹ (aún no disponible comercialmente) Terapia combinada: litio o divalproato + haloperidol, litio + carbamazepina, tamoxifeno adyuvante
No recomendado	Monoterapia: gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamilo, tiagabina Terapia combinada: risperidona + carbamazepina, olanzapina + carbamazepina

¹ Recomendación nueva o modificada

² Debido a sus efectos adversos metabólicos, se recomienda monitorización cuidadosa
ER, liberación prolongada; TEC, terapia electroconvulsiva.

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la depresión aguda en el TBP I.¹

Primera línea	Monoterapia: litio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XR Terapia combinada: litio o divalproato + ISRS ² , olanzapina + ISRS ² , litio + divalproato, litio o divalproato + bupropión
Segunda línea	Monoterapia: divalproato, lurasidona ³ Terapia combinada: quetiapina + ISRS ² , modafinilo adyuvante, litio o divalproato + lamotrigina ³ , litio o divalproato + lurasidona ³
Tercera línea	Monoterapia: carbamazepina, olanzapina, TEC ⁴ Terapia combinada: litio + carbamazepina, litio + pramipexol, litio o divalproato + venlafaxina, litio + IMAO, litio o divalproato o antipsicóticos atípicos + antidepresivos tricíclicos, litio o divalproato o carbamazepina + ISRS ² + lamotrigina, quetiapina + lamotrigina ³
No recomendado	Monoterapia: gabapentina, aripiprazol, ziprasidona ³ Terapia combinada: ziprasidona adyuvante ³ , levetiracetam adyuvante ³

¹ El uso de antidepresivos durante los episodios depresivos es complejo. El profesional debe contraponer el efecto deseado (remisión) con el no deseado (ciclado).

² Excepto paroxetina.

³ **Recomendación nueva o modificada.**

⁴ Podría considerarse terapia de primera o segunda línea en ciertas situaciones.

TBP I, trastorno bipolar tipo 1; ER, liberación prolongada; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TEC, terapia electroconvulsiva; IMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa

corto plazo de los pacientes con depresión bipolar. Los antidepresivos se interrumpen luego de 6 a 8 semanas de lograr la remisión completa. Se propone evitar los antidepresivos tricíclicos y la venlafaxina debido al incremento del riesgo de manía. Del mismo modo, no se recomiendan los antidepresivos en sujetos con cuadros mixtos o antecedente de ciclado rápido; tampoco se sugiere la monoterapia antidepresiva en pacientes con depresión bipolar.

Terapia de mantenimiento

La adherencia al tratamiento de los pacientes con depresión bipolar se asocia con la satisfacción con la medicación, la monoterapia, el miedo de presentar recaídas y el nivel educacional universitario. En cambio, el consumo de drogas de abuso, el antecedente de internaciones, los síntomas psicóticos, los efectos adversos de la medicación y la administración de dosis insuficientes generan repercusiones adversas sobre el cumplimiento terapéutico, entre otros factores. El incumplimiento terapéutico se correlaciona con mayor frecuencia de episodios, hospitalización, consultas de emergencia y costos de la enfermedad. Entre los factores predictivos de recurrencias se citan el antecedente de consumo de drogas de abuso, el sexo femenino, el inicio tardío del primer episodio depresivo, los síntomas atípicos y residuales y el ciclado rápido. En la terapia de mantenimiento de las personas con depresión bipolar se incluyen las estrategias psicosociales (psicoeducación, terapia cognitivo conductual, terapia familiar), aunque la información disponible es heterogénea. Las indicaciones de monoterapia de primera línea comprenden litio, lamotrigina, divalproato, olanzapina, quetiapina y risperidona inyectable de depósito. Se agrega también el aripiprazol, que se emplea en especial para la prevención de la manía, al igual que la risperidona. También se cita como primera línea al tratamiento adyuvante con litio o divalproato y quetiapina, risperidona inyectable de depósito, aripiprazol o ziprasidona.

Las alternativas terapéuticas de segunda línea incluyen la monoterapia con carbamazepina o paliperidona ER y las combinaciones de litio y divalproato.

Entre las opciones terapéuticas de tercera línea se menciona la asenapina y el empleo adyuvante de fenitoína, clozapina, TEC, topiramato, ácidos grasos omega-3, oxcarbazepina, gabapentina y asenapina. En cambio, no se recomienda la monoterapia con gabapentina, topiramato o antidepresivos ni la indicación adyuvante de flupentixol (Tabla 3)

El litio, la olanzapina y el aripiprazol se vinculan con eficacia significativa para la prevención de la manía, mientras que el divalproato y la lamotrigina resultan útiles para prevenir la depresión. Se ha confirmado la eficacia del litio, el divalproato, la lamotrigina y algunos antipsicóticos atípicos para prevenir las recaídas de diferente naturaleza. La mayoría de estos fármacos desempeña un papel importante en el enfoque de los pacientes con episodios mixtos o síntomas psicóticos.

Tratamiento agudo y de mantenimiento de los pacientes con TBP II

La terapia aguda de los individuos con hipomanía no ha sido evaluada en profundidad, como probable consecuencia del predominio de los episodios depresivos entre los pacientes con TBP tipo II. La quetiapina, el divalproato y la risperidona parecen efectivos, aunque los estudios disponibles presentan limitaciones que impiden conclusiones definitivas. Se postula que las drogas útiles en pacientes maníacos (litio, divalproato, antipsicóticos atípicos) también pueden indicarse en casos de hipomanía.

La psicoterapia puede ser beneficiosa en individuos con depresión bipolar tipo II, aunque la información disponible es limitada. En relación con el uso de fármacos, la quetiapina y la quetiapina XR constituyen una opción de primera línea como monoterapia. Las alternativas de segunda línea no fueron modificadas e in-

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de mantenimiento del TBP.

Primera línea	Monoterapia: litio, lamotrigina (eficacia limitada en prevenir la manía), divalproato, olanzapina ¹ , quetiapina, risperidona ID ² , aripiprazol ² Terapia adyuvante con litio o divalproato: quetiapina, risperidona ID ² , aripiprazol ² , ziprasidona ²
Segunda línea	Monoterapia: carbamazepina, paliperidona ER ³ Terapia combinada: litio + divalproato, litio + carbamazepina, litio o divalproato + olanzapina, litio + risperidona, litio + lamotrigina, olanzapina + fluoxetina
Tercera línea	Monoterapia: asenapina ³ Terapia adyuvante: fenitoína, clozapina, TEC, topiramato, ácidos grasos omega-3, oxcarbazepina, gabapentina, asenapina ³
No recomendado	Monoterapia: gabapentina, topiramato o antidepresivos Terapia adyuvante: flupentixol

¹ Debido a sus efectos adversos metabólicos, su uso debe ser estrictamente controlado.

² Principalmente para prevenir la manía.

³ **Indicación nueva o modificada.**

TBP, trastorno bipolar; ID, inyectable de depósito; ER, liberación prolongada; TEC, terapia electroconvulsiva.

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la depresión aguda en el TBP II.

Primera línea	Quetiapina, quetiapina XR ¹
Segunda línea	Litio, lamotrigina, divalproato, litio o divalproato + antidepresivos, litio + divalproato, antipsicóticos atípicos + antidepresivos
Tercera línea	Monoterapia con antidepresivos (principalmente en pacientes con episodios poco frecuentes de hipomanía), cambio por otro antidepresivo, quetiapina + lamotrigina ¹ , TEC adyuvante ¹ , NAC adyuvante ¹ , T₃ adyuvante ¹
No recomendado	Consultar el texto en relación con las recomendaciones contra la monoterapia con antidepresivos

¹ Recomendación nueva o modificada.

TEC, terapia electroconvulsiva; NAC, N-acetilcisteína; T₃, triyodotironina.

cluyen litio, lamotrigina, divalproato y la combinación de litio o divalproato y antidepresivos, litio y divalproato o antipsicóticos atípicos y antidepresivos (Tabla 4).

En la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP tipo II se propone la psicoterapia y el uso de fármacos. En este último caso, la meta principal es prevenir los episodios depresivos.

Los agentes de primera línea son el litio, la lamotrigina y la quetiapina como monoterapia. Como segunda elección terapéutica se consideran el divalproato o los antipsicóticos atípicos en combinación con antidepresivos, o el uso adyuvante de quetiapina o lamotrigina. Otras alternativas de segunda línea comprenden la combinación de dos de los siguientes fármacos: litio, divalproato o antipsicóticos atípicos; entre las opciones de tercera línea se citan carbamazepina, oxcarbazepina, antipsicóticos atípicos, TEC y fluoxetina. No se recomienda administrar gabapentina.

Seguridad y monitorización

El tratamiento de los pacientes con TBP puede aumentar el riesgo de comorbilidades, dada su asociación con factores de

riesgo cardiovascular (incremento de peso, diabetes, síndrome metabólico, dislipidemia). Por lo tanto, se recomienda una evaluación clínica y de laboratorio al comienzo del tratamiento y durante el seguimiento. La *International Society for Bipolar Disorders* ha publicado consensos para la monitorización de seguridad en todos los pacientes con TBP que reciben tratamiento, los cuales incluyen recomendaciones específicas para cada fármaco individual.

Conclusiones

La presente actualización de las normativas de la CANMAT se realizó con el fin de incorporar nueva información a las recomendaciones vigentes para el enfoque de los pacientes con TBP. Se destaca que, en individuos con falta de respuesta a los fármacos de primera línea, se propone la indicación de agentes alternativos de primera elección.

El uso racional de intervenciones psicosociales, tratamientos somáticos alternativos como la TEC y las numerosas terapias experimentales representan nuevas promesas para el abordaje del TBP.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicalud.com

Título original: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Collaborative Update of CANMAT Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder: Update 2013

Autores: Yatham L, Kennedy S, Berk M y colaboradores

Fuente: *Bipolar Disorders* 15(1):1-44, Feb 2013

Comentario crítico

Avances en las Guías de Tratamiento de la Enfermedad Bipolar

Dr. Aníbal Goldchluk

Médico psiquiatra, Jefe de Servicio de Consultorios Externos, Hospital Borda, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Presidente honorario del capítulo de Psicofarmacología, Asociación Psiquiatras de la Argentina (APSA).

El comentario de este artículo convoca a una pregunta inicial: ¿cuál es la influencia que tienen sobre la práctica clínica habitual las guías de tratamiento? Al desconocer la existencia de algún trabajo en la Argentina que haya investigado este punto, voy a contestarla sobre la base de la experiencia personal de los ámbitos clínicos en los que me desempeño. De manera no habitual, las normativas de tratamiento promueven decisiones vinculantes y, de la misma manera, son usadas como referencias de respaldo de las decisiones clínicas.

En nuestro hospital, por ejemplo, se confeccionaron guías específicas para cada una de las categorías principales de trastorno mental, tomando en cuenta los fármacos disponibles de manera efectiva, sin que ellas hayan logrado la mínima adhesión entre los profesionales. Sin embargo, esta llamativa condición, por la cual las guías son una suerte de “letra muerta” entre nosotros, no quiere decir que, en los hechos, los hábitos y las secuencias de prescripción no estén marcados por las recomendaciones que dichas normativas indican. Es como si todo ese resumen de investigaciones, evidencia médica y conocimiento de expertos sedimentado en las guías también se hubiera sedimentado naturalmente en las habilidades de cada clínico. Por supuesto, no abogo por lo innecesario de las guías, sino que describo un estado de situación.

¿Dista mucho lo que pasa en nuestro país de lo que pasa en otros? Divac (*Psychiatry Danubina* 21[2]:224-229, 2009) muestra que sólo un porcentaje de los clínicos en su país se rigen por normativas de tratamiento y que, cuando son interrogados, les resulta difícil contestar por cuáles lo hacen, cuando lo hacen. Estos clínicos alegan que los mayores determinantes de su indicación son la eficacia y la seguridad de una droga y que se basan en su experiencia personal. No obstante, dado que las guías están inspiradas en los mismos criterios y reclutan la experiencia enriquecida de expertos, los autores se preguntan por la limitada influencia de estas normativas en los hábitos de prescripción. No descartan, finalmente, que ellos puedan estar

marcados por cuestiones como costos y accesibilidad, lo cual es particularmente válido para nuestro país.

Respecto del artículo, es una “actualización de las normativas de la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) para el enfoque de los pacientes con trastorno bipolar, cuyo objetivo consistió en asegurar la vigencia de la información para su aplicación en la práctica clínica” En tanto actualización, incorpora las evidencias nuevas acerca de la eficacia de los recursos terapéuticos recientes en la enfermedad.

La utilidad para los clínicos es la reafirmación de la discriminación de acuerdo con el objeto que es tratado (fase aguda depresiva o maníaca; fase de mantenimiento) y el tipo de trastorno que está en juego (I o II). Es decir que, ante un enfermo bipolar, tendremos que establecer esta discriminación antes de decidir el recurso a emplear.

Otra cuestión que se resalta y que ordena nuestra intervención es que la prescripción en la fase aguda debe estar coordinada con los efectos que podrá tener sobre la evolución.

Un rasgo de la guía es proponer una serie de alternativas, tanto en primera línea como en mantenimiento, caracterizadas por la combinación de drogas; esto, gracias a los resultados de estudios que mostraron eficacia usando esta posibilidad. Es importante porque, en la práctica clínica habitual, el tratamiento con múltiples fármacos es la regla, aunque no siempre es racional. La guía aporta, entonces, las combinaciones que tienen comprobación.

Una mención especial merece la afirmación que señala que los antidepresivos, usados en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, presentan menos riesgos de viraje maniaco. Finalmente, es sabido que el uso de antidepresivos es común en la enfermedad pero, a la vez, es un tema controvertido e irresuelto. Este argumento, entonces, es discutible y entra en contradicción con otros trabajos sobre el tema. Véase, por ejemplo, de Pacchiarotti y col., “The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders” (*Am J Psychiatry*, 2013).