

TRASTORNO BIPOLAR

GUÍAS DISTINGUIDAS PSIQUIATRÍA



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

Recomendaciones Fundamentadas y Actualizadas para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica y recurrente que necesita una terapia de mantenimiento. Es imprescindible la aplicación de un abordaje jerárquico en el cual se considere la eficacia de las drogas durante las diferentes etapas de la enfermedad.

Fuente: Bipolar Disorders 20(2):97-104, Mar 2018

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

Institución: University of British Columbia, Vancouver, University of Toronto, Toronto, Canadá; Barwon Health, Geelong, Australia

Título: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder

Traducción textual: Recomendaciones para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar Elaboradas por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* y la *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* en 2018

Introducción y objetivos

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad crónica y recurrente asociada con sintomatología subclínica interepisódica que requiere una terapia de mantenimiento. En consecuencia, la aplicación de un abordaje jerárquico en el cual se considere la eficacia de las drogas durante las diferentes etapas de la enfermedad, resulta necesaria. En este sentido, se recomienda optar por la continuidad de los tratamientos que, de acuerdo con la información disponible, resultan eficaces durante la fase de mantenimiento.

La cantidad de investigaciones sobre el tratamiento de los pacientes con TBP es creciente. En consecuencia, la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* efectuó actualizaciones periódicas de las recomendaciones terapéuticas fundamentadas para aplicar en dichos pacientes. La última actualización fue realizada en 2018 mediante un trabajo conjunto con la *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)*, con el fin de brindar información sobre la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de las intervenciones disponibles y mejorar el control clínico y los desenlaces de los pacientes que cursan las distintas fases del TBP. Además, la actualización de las recomendaciones responde a las modificaciones aplicadas en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5).

Las recomendaciones terapéuticas elaboradas por la CANMAT y la ISBD están destinadas a los médicos psiquiatras y generalistas con el fin de facilitar la aplicación de un tratamiento fundamentado durante las diferentes etapas del TBP.

Fundamentos para el tratamiento de los pacientes con TBP

Epidemiología

La prevalencia de TBP es variable, de acuerdo con la fuente considerada. En la *World Mental Health Survey Initiative* se informó una prevalencia total a lo largo de la vida del 2.4% al tener en cuenta los diferentes tipos de TBP en conjunto. Además, el TBP subclínico fue el más

frecuente, seguido por el TBP tipo I y el TBP tipo II. En general, el inicio del TBP tiene lugar entre la adolescencia tardía y la adultez joven, alrededor de los 25 años. Los pacientes con un TBP de inicio más temprano presentan un retraso en el comienzo del tratamiento, síntomas depresivos más graves y comorbilidad con otros trastornos como los de ansiedad y los relacionados con el consumo de sustancias. Debe considerarse que el TBP genera un nivel elevado de disfunción laboral, física, cognitiva y académica, entre otros aspectos. Asimismo, se observa una alteración de la calidad de vida y un costo económico significativo.

Evaluación diagnóstica

El TBP incluye un espectro de cuadros clínicos que oscilan entre el TBP tipo I y la ciclotimia. Los pacientes con TBP tipo I presentan cuadros de manía, síntomas psicóticos y pueden requerir internación, en tanto que la ciclotimia se caracteriza por hipomanía y depresión subclínicas. Entre ambos cuadros se ubica el TBP tipo II, caracterizado por hipomanía y depresión. En el DSM-5 se incluyeron especificadores que pueden utilizarse para describir el TBP en forma más detallada y orientar las decisiones terapéuticas. Por ejemplo, el especificador "con características mixtas" reemplazó a los episodios mixtos.

El TBP se caracteriza por la presencia de recurrencias, cuya frecuencia aumenta a medida que lo hace la cantidad de episodios previos. Asimismo, el número de episodios influye sobre la duración y la gravedad de los episodios subsiguientes y se asocia con una disminución del umbral para la aparición de episodios adicionales y con un aumento del riesgo de demencia a largo plazo. Desde el punto de vista neurobiológico, la progresión clínica se traduce en neuroprogresión. Esto permite clasificar a los pacientes en diferentes estadios. En un primer grupo se incluyen los enfermos con un aumento del riesgo de TBP vinculado con sus antecedentes familiares y la presencia de síntomas subclínicos. En un segundo grupo se encuentran los pacientes con episodios escasos y un desempeño

interepisódico adecuado. Finalmente, en un tercer grupo se incluyen aquellos individuos con episodios recurrentes, disfunción y alteración cognitiva. Debido a la heterogeneidad del TBP, la estadificación no resulta simple y, hasta el momento, se desconoce su utilidad desde el punto de vista clínico y terapéutico. De todos modos, pone de manifiesto la importancia de efectuar un diagnóstico temprano y de aplicar un tratamiento oportuno.

En muchos casos, el diagnóstico oportuno del TBP es complicado debido al predominio de cuadros depresivos, a la inestabilidad sintomática y al nivel elevado de comorbilidades, entre otras cuestiones. Esto tiene consecuencias negativas considerables sobre el pronóstico. El cuadro diagnosticado en forma errónea con mayor frecuencia en pacientes con TBP es el trastorno depresivo mayor (TDM), ya que existe un predominio del polo depresivo. No obstante, si el inicio de la enfermedad es temprano, las recurrencias depresivas son frecuentes, existen antecedentes familiares de TBP y se observan síntomas psicóticos, agitación, síntomas atípicos e intentos de suicidio, entre otros cuadros. La esquizofrenia y otras psicosis también son diagnosticadas en lugar del TBP, aunque también podría observarse un diagnóstico excesivo de TBP.

La aplicación de herramientas autoadministradas como el *Mood Disorders Questionnaire* (MDQ) puede ser de

utilidad para contar con información clínica más detallada. No obstante, solo tienen utilidad en forma complementaria y no deben emplearse con fines diagnósticos o terapéuticos. En cambio, la evaluación clínica es de fundamental importancia, al igual que las evaluaciones de seguimiento y el aporte de información por parte de allegados. La presencia de comorbilidades es frecuente y complica el diagnóstico. Se recomienda considerar otras causas de alteración del estado de ánimo, como los trastornos de la personalidad, las enfermedades neurológicas o el consumo de sustancias.

Riesgo de suicidio

El suicidio es una de las causas principales de mortalidad entre los enfermos con TBP, con lo cual es importante la evaluación clínica frecuente y apropiada del riesgo de suicidio. Los factores asociados con el aumento del riesgo de intento de suicidio incluyen el sexo femenino, la edad temprana de inicio de la enfermedad, la polaridad depresiva del primer episodio y la comorbilidad con el consumo de sustancias o con los trastornos de la personalidad del grupo B, entre otros. Algunas drogas como el litio y los anticonvulsivos disminuirían el riesgo de suicidio, aunque es necesario contar con información concluyente al respecto.

El Trastorno Bipolar de Tipo II Tiene Consecuencias Negativas Considerables

El trastorno bipolar de tipo II genera un nivel similar de discapacidad en comparación con el trastorno bipolar de tipo I y conlleva un costo económico superior porque los pacientes presentan los síntomas durante un tiempo más prolongado.

Fuente: Bipolar Disorders 20(2):126-129, Mar 2018
Autores: Yatham L, Kennedy S, Berk M y colaboradores
Institución: University of British Columbia, Vancouver, University of Toronto, Toronto, Canadá; Barwon Health, Geelong, Australia
Título: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder
Traducción textual: Recomendaciones para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar Elaboradas por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) y la *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) en 2018

Trastorno bipolar de tipo II

El trastorno bipolar (TBP) de tipo II se diagnostica en presencia de episodios de hipomanía y depresión en los pacientes que no sufren episodios maníacos. A diferencia de la manía, la hipomanía no se asocia con la necesidad de internación o con síntomas psicóticos. Si bien el cuadro suele ser estable, puede constituir un factor de riesgo de TBP de tipo I. Más allá de estas diferencias, el TBP de tipo II genera un nivel similar de discapacidad en comparación con el de tipo I. Además, conlleva un costo económico

superior porque los pacientes presentan síntomas, principalmente depresivos, durante un tiempo más prolongado. Al igual que el TBP de tipo I, el de tipo II se relaciona con un aumento del riesgo de suicidio.

Episodios agudos

En la actualidad se cuenta con información relativamente limitada sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con TBP de tipo II. La evaluación del paciente con hipomanía es, en líneas generales, similar a la del pacien-

te con manía. El tratamiento consiste, en primer lugar, en la interrupción de los fármacos que pueden empeorar o prolongar los síntomas, como los antidepresivos o los estimulantes. Se propone la utilización de divalproato, N-acetilcisteína, quetiapina y risperidona para el tratamiento de los pacientes con hipomanía, aunque los estudios al respecto presentan limitaciones metodológicas. Además, no se cuenta con información clínica sobre el uso de otros fármacos, lo que dificulta la elaboración de recomendaciones específicas. No obstante, se sugiere que los antimaníacos son eficaces en presencia de hipomanía. En consecuencia, se recomienda la administración de estabilizadores del estado de ánimo como el divalproato, solos o en combinación con antipsicóticos atípicos.

El tratamiento agudo de los pacientes con depresión bipolar de tipo II coincide con el empleado en los pacientes con depresión asociada con el TBP de tipo I. La quetiapina es el único fármaco de primera línea recomendado en estos casos y es eficaz ya sea administrado como monoterapia o combinado con otros fármacos (Tabla 1). Las opciones de segunda línea incluyen el litio y la sertralina o la venlafaxina en los pacientes con depresión pura. La lamotrigina también se incluye entre las opciones de segunda línea, al igual que la terapia electroconvulsiva, sobre todo en los pacientes con resistencia al tratamiento que requieren una respuesta rápida. Las opciones de tercera línea para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar de tipo II incluyen la monoterapia con divalproato, fluoxetina, tranilcipromina o ziprasidona. También se menciona

el uso complementario de agomelatina, bupropión, ácido eicosapentaenoico, N-acetilcisteína, pramipexol, hormonas tiroideas y ketamina por vía intravenosa.

Tabla 1. Nivel de fundamentación y recomendaciones para el tratamiento agudo de los pacientes con depresión bipolar de tipo II.

Recomendación	Fármaco	Nivel de fundamentación
Primera línea	Quetiapina	Nivel 1
Segunda línea	Litio Lamotrigina Bupropión (ady) TEC Sertralina ^a Venlafaxina ^a	Nivel 2 Nivel 2 Nivel 2 (Nivel 3) Nivel 2 Nivel 2
Tercera línea	Agomelatina (ady) Bupropión (ady) Divalproato EPA (ady) Fluoxetina ^a Ketamina (i.v. o sublingual) (ady) N-acetilcisteína (ady) Pramipexol (ady) Hormonas tiroideas (ady) Tranilcipromina Ziprasidona ^b	Nivel 4 Nivel 4 Nivel 4 Nivel 4 Nivel 3 Nivel 3 Nivel 4 Nivel 3 Nivel 4 Nivel 3 Nivel 3
No recomendado	Paroxetina	2 negativo

ady, adyuvante; TEC, terapia electroconvulsiva; EPA, ácido eicosapentaenoico.

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

^b Para pacientes con depresión e hipomanía mixta.

Tratamiento de la Manía Bipolar

Los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar deben ser diagnosticados y tratados en forma adecuada ya que afectan el desempeño y la calidad de vida y suponen un riesgo potencial para el individuo.

Fuente: Bipolar Disorders 20(2):108-1113, Mar 2018

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

Institución: University of British Columbia, Vancouver, University of Toronto, Toronto, Canadá; Barwon Health, Geelong, Australia

Título: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar

Disorder

Traducción textual: Recomendaciones para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar Elaboradas por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* y la *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* en 2018

Tratamiento agudo de la manía bipolar

De acuerdo con los criterios incluidos en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), la manía tiene lugar ante la presencia anormal y persistente de un estado de ánimo elevado, expansivo o irritable, que coincide con un aumento anormal y persistente de la actividad y la energía. Este cuadro debe presentarse la mayor parte del día, casi cada día, durante al menos una semana, y generar un nivel elevado de disfunción y necesidad de internación o acompañarse por síntomas psicóticos. Además, el episodio maníaco requiere la presencia de al menos tres de los siguientes síntomas: disminución de la necesidad de sueño, aumento de la autoestima o grandiosidad, verbosidad, fuga de ideas, agitación psicomotora, tendencia a la distracción, aumento del nivel de actividad y conductas de riesgo potencial.

Estrategias terapéuticas

La agitación grave requiere un tratamiento oportuno que permita disminuir sus consecuencias negativas. En pacientes con TBP tipo I, debe excluirse la acetaminofeno. Dado que la agitación se asocia con la manía, el tratamiento del episodio maníaco podría resultar adecuado para reducir el síntoma. En los pacientes que accedan a recibir tratamiento por vía oral se recomienda el uso de drogas antimaniacas como primera opción. En ausencia de remisión de la agitación, será necesario efectuar una evaluación completa del enfermo y administrar un tratamiento complementario de acción rápida. El uso de una dosis de carga de divalproato por vía oral puede ser adecuado en estos casos, al igual que el tratamiento con antipsicóticos o benzodiazepinas. De ser necesario, se recomienda el empleo de drogas por vía inhalatoria o intramuscular.

El tratamiento de los pacientes que cursan un episodio maníaco puede tener lugar mediante el empleo de diferentes drogas. La elección del fármaco a administrar tendrá lugar según el nivel de fundamentación existente, los antecedentes terapéuticos de los pacientes y el cuadro clínico, entre otros factores. En primer lugar, debe eva-

luarse la probabilidad de conductas de riesgo, incluido el de suicidio, la conciencia de enfermedad, el cumplimiento del tratamiento y el apoyo social. Además, es necesario descartar el consumo de sustancias u otras causas de manía y confirmar el diagnóstico de TBP. Si el paciente recibía antidepresivos y estimulantes, deberán abandonarse.

El tratamiento inicial del paciente maníaco debe incluir el empleo de fármacos de primera línea, como es la monoterapia con divalproato cuya eficacia coincide con la del litio. Otros medicamentos incluidos en este nivel son la quetiapina, la risperidona y el aripiprazol. Entre las drogas de segunda línea se incluyen la carbamazepina, la olanzapina, la ziprasidona y el haloperidol, ya que son eficaces pero tienen un perfil más desfavorable de tolerabilidad y seguridad. En cuanto a la terapia combinada, debe tenerse en cuenta que el divalproato o el litio pueden administrarse junto con antipsicóticos atípicos como la quetiapina o el aripiprazol. Este esquema es especialmente útil en pacientes con cuadros más graves. Se recomienda discutir con los enfermos o sus cuidadores los riesgos y beneficios de cada opción. En ausencia de respuesta con dosis óptimas de drogas de primera línea, se recomienda cambiar el esquema y optar por otros fármacos de primera línea.

El uso de medicamentos de segunda línea deberá considerarse en ausencia de resultados apropiados ante el uso de drogas de primera línea. En este caso, puede optarse por la monoterapia con olanzapina o carbamazepina, o por la combinación de divalproato o litio con olanzapina. La terapia electroconvulsiva también se incluye como opción de segunda línea. Las opciones de tercera línea empleadas en pacientes maníacos son la monoterapia con clorpromazina o clonazepam, la monoterapia o el uso complementario de clozapina y la monoterapia con tamoxifeno. En esta instancia también puede optarse por el empleo combinado de divalproato o litio con fármacos de tercera línea. Finalmente, puede optarse por el agregado de estimulación magnética transcraneal repetitiva a nivel de la corteza prefrontal derecha. Se recomienda seleccionar opciones de tercera línea únicamente en ausencia de

respuesta a la monoterapia o el tratamiento combinado con fármacos de primera o segunda línea, ya que no se cuenta con información suficiente sobre su eficacia.

Elección del tratamiento

Algunas características clínicas pueden ser de utilidad para escoger el esquema terapéutico a administrar. Por ejemplo, en pacientes con manía disfórica, antecedentes de episodios múltiples, irritación, abuso de sustancias o antecedente de traumatismo cerebral, se recomienda el uso de divalproato. En cambio, el litio será más útil en pacientes con antecedente de tener menos episodios o con síntomas de grandiosidad, entre otras características. Si se requiere una respuesta terapéutica rápida, es recomendable el uso combinado de divalproato o litio con un antipsicótico atípico.

La presencia de ansiedad se asocia con desenlaces más desfavorables. El tratamiento con divalproato puede ser eficaz como ansiolítico en pacientes con manía. También se informó la eficacia de la quetiapina, la olanzapina y, en menor medida, la carbamazepina. El divalproato también es beneficioso en pacientes con características mixtas,

quienes también pueden obtener beneficios ante el uso de antipsicóticos atípicos. La combinación de divalproato o litio con antipsicóticos atípicos puede ser más adecuada en comparación con otras drogas para el tratamiento de los pacientes maníacos que presentan síntomas psicóticos.

El ciclado rápido se caracteriza por la presencia de cuatro o más episodios de alteración del estado de ánimo por año. Los pacientes maníacos que presentan ciclado rápido deben ser evaluados con el fin de descartar una etiología subyacente diferente como la disfunción tiroidea, el uso de antidepresivos, estimulantes u otros psicofármacos. Dichos compuestos deberán abandonarse en forma paulatina debido al riesgo de abstinencia que puede provocar dicha interrupción. No obstante, también es importante tener en cuenta la gravedad del ciclado rápido y la necesidad de estabilizar el cuadro clínico. En estos casos, es probable que se requiera una combinación de estabilizadores del estado de ánimo. Finalmente, la información sobre el tratamiento de los pacientes con TBP que presentan un patrón sintomático estacional es heterogénea. No se cuenta con datos que indiquen la superioridad de una droga en comparación con otra en estos casos.

Tabla 1. Clasificación jerárquica de los tratamientos de primera y segunda línea recomendados para los pacientes con manía aguda.

Manía aguda	Nivel de fundamentación por etapa de tratamiento					Consideraciones para seleccionar el tratamiento				
	Mantenimiento					Agudo		Mantenimiento		Riesgo de viraje depresivo
	Prevención de cualquier tipo de episodio	Prevención de la manía	Prevención de la depresión	Depresión aguda	Seguridad	Tolerabilidad	Seguridad	Tolerabilidad		
Monoterapias de primera línea										
Litio	▲	▲	▲	▲	◆	+	+	++	++	-
Quetiapina	▲	▲	▲	▲	▲	+	++	++	++	-
Divalproato	▲	▲	◆	◆	◆	-	+	++ ^e	+	-
Asenapina	▲	◆	◆	◆	□	-	+	-	+	-
Aripiprazol	▲	◆	◆	□	□	-	+	-	+	-
Paliperidona	▲	◆	◆	□	□	-	+	+	++	-
Risperidona	▲	•	•	□	□	-	+	+	++	-
Cariprazina	▲	□	□	▲	▲	-	+	-	-	-
Tratamientos combinados de primera línea										
Quetiapina + Li/DVP	▲	▲	▲	▲	• ^c	+	++	+++ ^e	++	-
Aripiprazol + Li/DVP	◆	◆	◆	□	•	+	+	++ ^e	++	-
Risperidona + Li/DVP	▲	•	•	□	•	+	++	+++ ^e	++	-
Asenapina + Li/DVP	◆	•	•	□	•	+	+	++ ^e	+	-
Tratamientos de segunda línea. Tratamientos combinados										
Olanzapina	▲	▲	▲	▲	▲ ^d	+	++	+++	++	-
Carbamazepina	▲	◆	◆	◆	◆	++	+	++ ^e	++	-
Olanzapina + Li/DVP	▲	•	•	•	□	+	++	+++ ^e	++	-
Litio + DVP	◆	◆	◆	□	□	+	++	++	++	-
Ziprasidona	▲	•	•	□	□	++	++	++	+	-
Haloperidol	▲	□	•	▷	□	+	++	+++	++	++
TEC	◆	•	•	•	•	+	++	+	++	-

DVP, divalproato; TEC, terapia electroconvulsiva; Li, litio.

▲, nivel 1 de fundamentación; ◆, nivel 2 de fundamentación; ◆, nivel 3 de fundamentación; •, nivel 4 de fundamentación; □, nivel 1 de fundamentación negativa; ◊, nivel 2 de fundamentación negativa; ◊, nivel 3 de fundamentación negativa; ▷, nivel 4 de fundamentación negativa; □, sin información; -, consecuencias limitadas sobre la selección del tratamiento; +, consecuencias leves sobre la selección del tratamiento; ++, consecuencias moderadas sobre la selección del tratamiento; +++, consecuencias significativas sobre la selección del tratamiento.

^a Si bien las monoterapias se detallan antes de las terapias combinadas, las terapias combinadas pueden estar indicadas como opción de preferencia en pacientes con antecedente de respuesta parcial a la monoterapia y en caso de manía psicótica o necesidad de respuesta rápida.

^b Ausencia de diferencias frente al placebo en pacientes con un episodio índice maniaco; ausencia de estudios disponibles en pacientes con un episodio índice depresivo.

^c Ausencia de estudios controlados, aunque la experiencia clínica sugiere la utilidad de la estrategia.

^d Ausencia de diferencias en comparación con el placebo al evaluar los síntomas depresivos principales.

^e El divalproato y la carbamazepina deberían utilizarse con precaución en mujeres en edad fértil.

El Tratamiento de la Depresión Bipolar

La depresión bipolar aguda requiere un abordaje terapéutico apropiado que incluya el manejo de los síntomas subclínicos interepisódicos y la consideración del riesgo de suicidio, entre otras cuestiones de importancia.

Fuente: Bipolar Disorders 20(2):114-119, Mar 2018

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

Institución: University of British Columbia, Vancouver, University of Toronto, Toronto, Canadá; Barwon Health, Geelong, Australia

Título: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder

Traducción textual: Recomendaciones para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar Elaboradas por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* y la *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* en 2018

Tratamiento agudo de los pacientes con depresión bipolar

La depresión bipolar se define en presencia de un estado anímico depresivo o anhedónico acompañado por alteraciones del sueño, del apetito, del desempeño psicomotor o la concentración, entre otros aspectos clínicos. Este cuadro puede ser más incapacitante que la manía y, de hecho, es más duradero. A pesar del tratamiento, con frecuencia se observan síntomas subclínicos que generan una disfunción considerable y requieren un abordaje oportuno. En la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) se incluyen especificadores para describir los episodios depresivos como el distrés ansioso, las características mixtas, atípicas o melancólicas, el ciclado rápido y el patrón estacional. Dichos especificadores pueden ser útiles para orientar el tratamiento.

Consideraciones diagnósticas

Con frecuencia, la depresión bipolar es diagnosticada en forma errónea como trastorno depresivo mayor (TDM) debido a la ausencia de identificación de los síntomas maníacos. Esto debe ser tenido en cuenta por los profesionales. Más allá de los síntomas maníacos, características como la edad temprana de inicio, la recurrencia de los episodios, el antecedente familiar de trastorno bipolar (TBP) o los síntomas atípicos aumentan la probabilidad de bipolaridad. Se recomienda que los pacientes con depresión y riesgo elevado de TBP sean evaluados en forma periódica con el fin de detectar síntomas maníacos y aplicar un tratamiento apropiado.

Más del 70% de los intentos de suicidio y de suicidios consumados observados en pacientes con TBP tienen lugar durante esta etapa de la enfermedad. La depresión mixta supone un riesgo especialmente elevado. Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de evaluar a los individuos con depresión bipolar y decidir su tratamiento. Otra consecuencia de la depresión bipolar es la alteración del desempeño cognitivo y psicosocial, con lo cual se recomienda evitar el tratamiento con drogas que afecten estos aspectos.

Abordaje terapéutico

El abordaje de elección es el farmacológico, que deberá iniciarse con una droga de primera línea, cuya elección se consensuará con el paciente y sus allegados, en la medida de lo posible. Se recomienda tener en cuenta los antecedentes terapéuticos de los pacientes y el perfil farmacológico de cada fármaco.

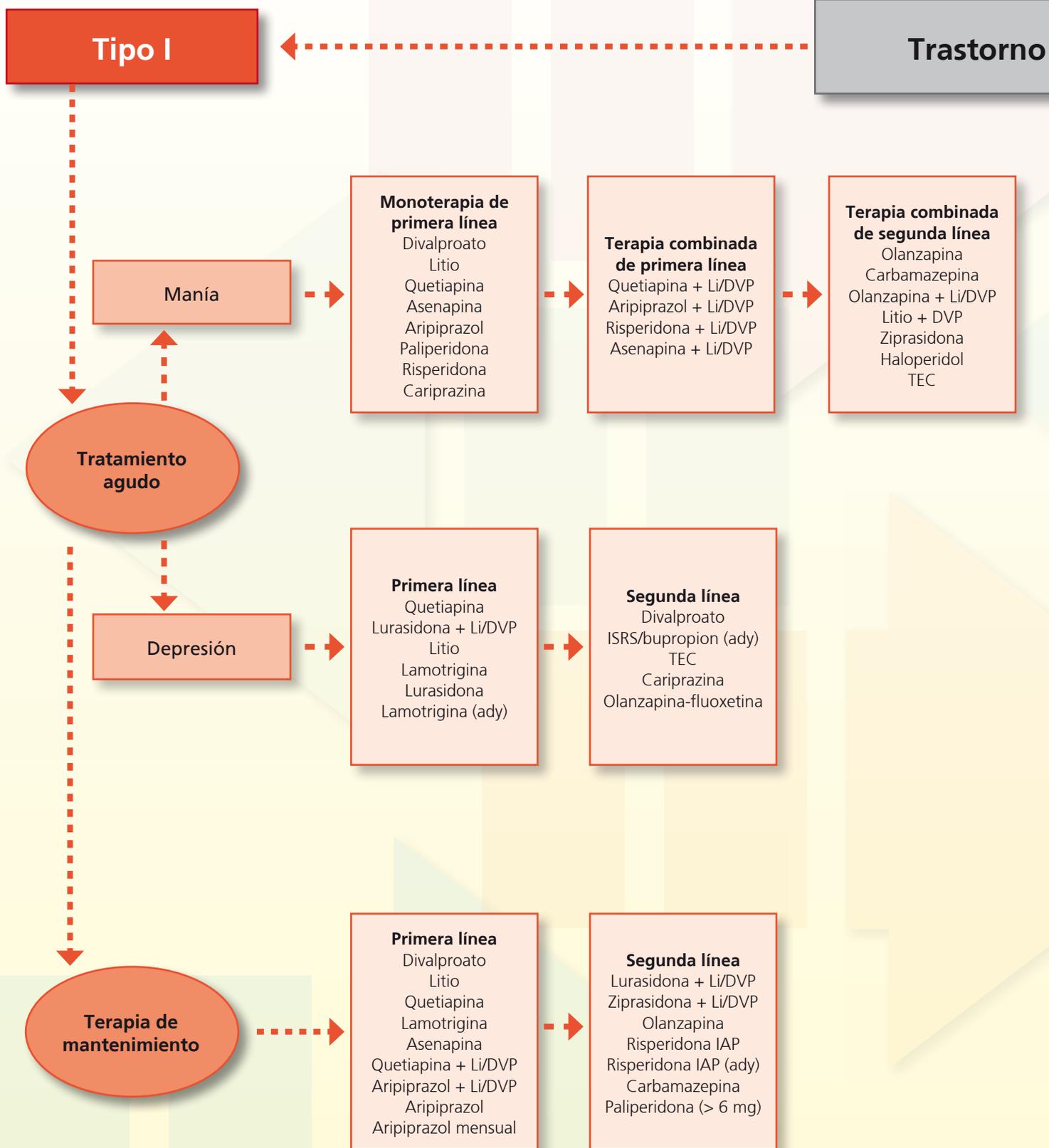
A esto pueden sumarse las intervenciones psicosociales que complementan el tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión bipolar e incluyen la psicoeducación, la terapia cognitivo conductual, la terapia interpersonal y la terapia interpersonnal y del ritmo social. Ninguna de estas opciones es considerada de primera línea en presencia de cuadros agudos de depresión bipolar.

Las opciones de primera línea para los pacientes con depresión bipolar incluyen la monoterapia con quetiapina, litio, lamotrigina o lurasidona. Mientras que estas dos últimas drogas pueden utilizarse como fármacos complementarios de primera línea, la quetiapina y el litio no fueron evaluados con dicho fin. No obstante, en la práctica clínica se emplean en esquemas combinados cuando es necesario optimizar el tratamiento. Antes de considerar la falta de eficacia del tratamiento, se recomienda administrar dosis adecuadas de las drogas durante períodos apropiados.

En ausencia de mejoría temprana, es decir durante las primeras dos semanas de tratamiento, es probable que no se obtenga una respuesta satisfactoria. No obstante, la respuesta al tratamiento con lamotrigina puede demorar un tiempo más prolongado debido a la necesidad de titular la dosis en forma paulatina. Ante la falta de respuesta al tratamiento con todas las opciones de primera línea se recomienda optimizar la dosis y verificar el cumplimiento y la duración correcta del tratamiento.

La monoterapia con divalproato constituye una opción de segunda línea a administrar a los pacientes con depresión bipolar aguda en ausencia de respuesta adecuada al tratamiento con drogas de primera línea. Asimismo, el divalproato y el litio o los antipsicóticos atípicos pueden administrarse en combinación con antidepresivos como

Tratamiento agudo y de mantenimiento de los



pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II

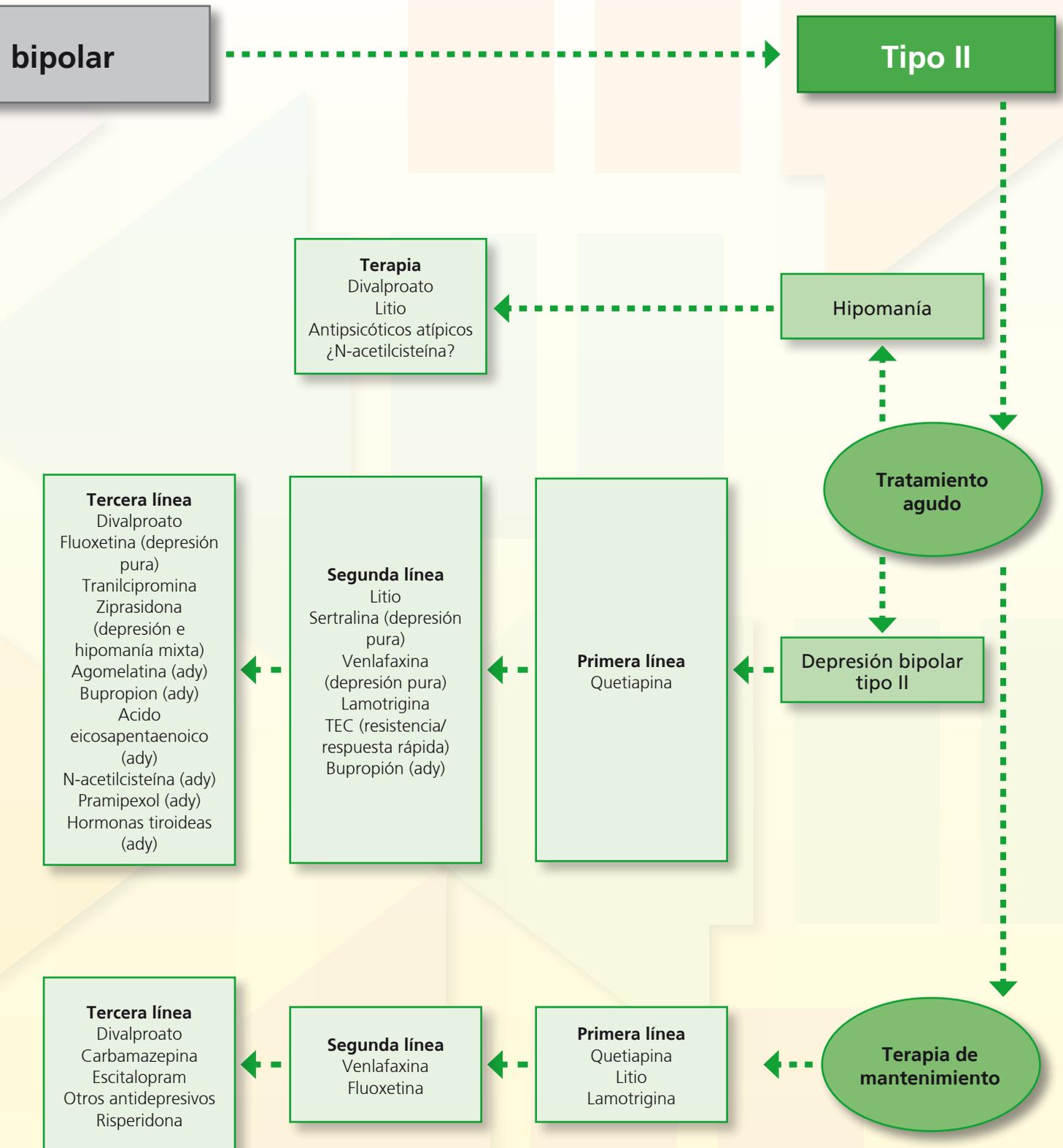


Tabla 1. Clasificación jerárquica de los tratamientos de primera y segunda línea recomendados para los pacientes con depresión bipolar aguda tipo I.

Depresión aguda	Nivel de fundamentación por etapa de tratamiento					Consideraciones para seleccionar el tratamiento				
	Mantenimiento					Agudo		Mantenimiento		Riesgo de viraje maniaco/hipomaniaco
	Prevención de cualquier tipo de episodio	Prevención de la depresión	Prevención de la manía	Manía aguda	Seguridad	Tolerabilidad	Seguridad	Tolerabilidad		
Tratamientos de primera línea										
Quetiapina	▲	▲	▲	▲	▲	+	++	++	++	-
Lurasidona + Li/DVP	▲	◆ ^a	◆ ^b	● ^c	s/í	+	++	++ ^d	++/+	-
Litio	❖	▲	▲	▲	▲	+	+	++	++	-
Lamotrigina	❖	▲	▲	❖	□	++	-	-	-	-
Lurasidona	❖	•	•	•	s/í	-	+	-	+	-
Lamotrigina (ady)	❖	•	•	•	▷	++	+	++	++	-
Tratamientos de segunda línea										
Divalproato	❖	▲	❖	◆	▲	-	+	++ ^d	+	-
ISRS/bupropion (ady)	▲	s/í		s/í	s/í	-	+	-	+	+
TEC	•	•	•	•	◆	+	++	+	++	-
Cariprazina	▲	s/í	s/í	s/í	▲	-	+	-	-	-
Olanzapina-fluoxetina	❖	s/í	s/í	s/í	s/í	+	++	+++	+	+

ady, adyuvante; DVP, divalproato; TEC, terapia electroconvulsiva; Li, litio, ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. ▲, nivel 1 de fundamentación; ❖, nivel 2 de fundamentación; ◆, nivel 3 de fundamentación; ●, nivel 4 de fundamentación; □, nivel 1 de fundamentación negativa; ◊, nivel 2 de fundamentación negativa; ◁, nivel 3 de fundamentación negativa; ▷, nivel 4 de fundamentación negativa; s/í, sin información; -, consecuencias limitadas sobre la selección del tratamiento; +, consecuencias leves sobre la selección del tratamiento; ++, consecuencias moderadas sobre la selección del tratamiento; +++, consecuencias significativas sobre la selección del tratamiento.

^a Tendencia de superioridad ante la aplicación del criterio principal de eficacia.

^b Eficaz en pacientes con episodio índice depresivo.

^c Los resultados negativos del estudio se deberían a cuestiones metodológicas; clasificación según la opinión de expertos.

^d El divalproato y la carbamazepina deberían utilizarse con precaución en mujeres en edad fértil.

los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o el bupropion. Los antidepresivos deberían evitarse a menos que resulte necesario su empleo, especialmente en pacientes con antecedente de viraje maniaco inducido por estas drogas. Además, ante el uso de antidepresivos, se recomienda brindar información a los pacientes o sus allegados sobre los síntomas de alarma asociados con el viraje. No se recomienda la monoterapia antidepresiva en pacientes con depresión bipolar tipo I. La terapia electroconvulsiva se incluye entre las opciones de segunda línea, en caso de resistencia al tratamiento o riesgo elevado de suicidio, catatonia o psicosis.

La aplicación de estrategias de tercera línea sólo tendrá lugar en ausencia de respuesta a las diferentes opciones de primera y segunda línea. En esta instancia se incluye la monoterapia con carbamazepina u olanzapina y el uso complementario de aripiprazol, armodafinilo, asenapina, levotiroxina, modafinilo o pramipexol. La estimulación magnética transcranial repetitiva puede aplicarse a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral, en forma complementaria al tratamiento farmacológico. De ser necesario, pueden emplearse otros antidepresivos en forma comple-

mentaria como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). No obstante, en dichos casos es fundamental asegurar un tratamiento preventivo apropiado con drogas antimaníacas. Tanto los ISRS como los IMAO aumentan especialmente el riesgo de viraje maniaco y desestabilización del estado de ánimo.

Entre las opciones de tercera línea que pueden emplearse como complemento del tratamiento en pacientes con depresión bipolar se incluye el ácido eicosapentaenoico, la N-acetilcisteína y la terapia lumínica. La administración de ketamina por vía intravenosa también se incluye entre las opciones de tercera línea, aunque tiene un efecto breve y debe reservarse para los enfermos con síntomas graves que no obtienen beneficios ante la aplicación de otro tratamiento. Además, no se cuenta con información concluyente sobre su eficacia. No se recomienda la monoterapia con antidepresivos en pacientes con depresión bipolar ya que pueden provocar viraje maniaco y no existe información concluyente sobre su eficacia. La monoterapia con aripiprazol tampoco es recomendada, al igual que el uso de ziprasidona o de lamotrigina en combinación con ácido fólico, entre otras drogas.

Pautas para el Tratamiento del Trastorno Bipolar en Poblaciones Especiales

El trastorno bipolar puede presentarse en niños y adolescentes, quienes requerirán un abordaje terapéutico adecuado según su edad. De igual modo, existen ciertas pautas para el tratamiento de los ancianos con trastorno bipolar.

Fuente: Bipolar Disorders 20(2):133-137, Mar 2018
Autores: Yatham L, Kennedy S, Berk M y colaboradores
Institución: University of British Columbia, Vancouver, University of Toronto, Toronto, Canadá; Barwon Health, Geelong, Australia
Título: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder
Traducción textual: Recomendaciones para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar Elaboradas por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* y la *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* en 2018

Tratamiento de los niños y adolescentes con trastorno bipolar

Existe una proporción considerable de pacientes bipolares que presentan su primer episodio durante la infancia o la adolescencia. El inicio temprano se asocia con características desfavorables relacionadas con la gravedad de la enfermedad, la carga sintomática y la presencia de comorbilidades. En la actualidad se considera que el diagnóstico de los niños y adolescentes con trastorno bipolar (TBP) debe realizarse sobre la base de los mismos criterios aplicados en la población adulta. No obstante, el curso de la enfermedad en niños y adolescentes se asocia con índices más elevados de recuperación sintomática y de recurrencias. En líneas generales, el tratamiento de los adolescentes bipolares es insuficiente, a pesar de los índices elevados de tendencia suicida y comorbilidades.

A la hora de efectuar el diagnóstico de TBP en niños y adolescentes, debe considerarse que existen síntomas en común con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el trastorno oposicionista desafiante, el abuso de sustancias y otros cuadros. El riesgo de bipolaridad en pacientes jóvenes con trastorno depresivo mayor (TDM) es mayor en presencia de antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, desregulación emocional y conductual, manía subclínica, ciclotimia, depresión atípica o síntomas psicóticos (Tabla 1). Es importante que los pacientes y sus familiares conozcan el riesgo potencial de viraje maníaco y sean evaluados con el fin de aplicar un abordaje terapéutico oportuno.

Tratamiento farmacológico para niños y adolescentes

Los niños y adolescentes con TBP reciben un tratamiento generalmente similar al de los pacientes adultos. No obstante, existen cuestiones como la tolerabilidad de las drogas o la presencia de comorbilidades que requieren especial atención. La aplicación de estrategias con el fin de modificar el estilo de vida es importante y debe

acompañar a las intervenciones farmacológicas y psicológicas. De hecho, estos enfermos tienen riesgo alto de presentar arterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular a temprana edad. Se recomienda prestar especial atención a los efectos adversos metabólicos de las drogas debido a la susceptibilidad acentuada que presentan los niños y adolescentes. De acuerdo con lo antedicho, el tratamiento farmacológico combinado solo se utilizará de ser estrictamente necesario.

El abordaje terapéutico de los niños y adolescentes con manía aguda incluye el uso de drogas de primera línea como el litio, la risperidona, el aripiprazol, la asenapina y la quetiapina. Los fármacos de segunda línea son la olanzapina y la ziprasidona, principalmente por cuestiones de seguridad y tolerabilidad. Los pacientes que no presentan un nivel adecuado de respuesta al tratamiento de primera y segunda línea pueden recibir divalproato. No se recomienda el uso de oxcarbazepina.

El fármaco de primera línea para el tratamiento de los pacientes con episodios agudos de depresión es la lurasidona. Como opciones de segunda línea se incluyen el litio y la lamotrigina. La combinación de olanzapina y fluoxetina es considerada una opción de tercera línea, al igual que la quetiapina. Los antidepresivos deben utilizarse con precaución y en combinación con drogas estabilizadoras del estado de ánimo. No se recomienda el uso de oxcarbazepina.

El divalproato es un fármaco de primera línea para la terapia de mantenimiento de los niños y adolescentes con TBP. La droga puede administrarse sola o en combinación con risperidona o litio. El aripiprazol y el litio también son opciones de primera línea. No se cuenta con drogas de segunda línea para el tratamiento de los niños y adolescentes bipolares. La asenapina, la quetiapina, la risperidona y la ziprasidona se incluyen entre los agentes de tercera línea.

En pacientes con TBP estables o eutímicos, en respuesta a la administración de estabilizadores del estado de

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de los síntomas maníacos en niños y adolescentes.

Síntoma	Manía/hipomanía bipolar	TDAH	TOD
Elación	Episódica, prolongada, patológica (inapropiada según el contexto o no característica) asociada con un cambio de funcionamiento. Acompañada por ≥ 3 síntomas maníacos diferentes.	De estar presente, no es claramente episódica o patológica.	De estar presente, no es claramente episódica o patológica.
Irritabilidad	Episódica, prolongada, patológica, asociada con un cambio de funcionamiento. Acompañada por ≥ 4 síntomas maníacos diferentes.	Puede ser una característica asociada, relacionada con un rebote del efecto estimulante o debida a una enfermedad comórbida (por ej., TOD).	Criterio diagnóstico, no constituye un episodio prolongado ni se acompaña de otros síntomas maníacos.
Sueño	Disminución de la necesidad de sueño (sueño significativamente menor, en comparación con lo usual, sin aumento de la fatiga o somnolencia diurna); el cambio debe relacionarse con el estado de ánimo.	Insomnio (dificultad para conciliar el sueño); puede ser una característica asociada o vincularse con el uso de estimulantes, pero la necesidad de sueño no se ve modificada.	No es un síntoma o una característica frecuente; puede asociarse con la afectación de las reglas o rutinas relacionadas con el sueño.
Grandiosidad	Aumento no característico y distintivo de la autoconfianza o importancia; el cambio debe relacionarse con el estado de ánimo.	No constituye un síntoma o una característica frecuente.	La actitud desafiante hacia figuras de autoridad es frecuente, pero no se relaciona necesariamente con el estado de ánimo.
Hiperactividad y distracción	Episódica; si se diagnostica la comorbilidad con el TDAH, el empeoramiento debe estar relacionado con el estado de ánimo.	Criterio diagnóstico, cuadro no episódico.	No prominente o episódico.

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TOD, trastorno oposicionista desafiante.

ánimo en dosis óptimas y en comorbilidad con el TDAH pueden administrarse psicoestimulantes como las anfetaminas y el metilfenidato. En cambio, no es posible recomendar el uso de atomoxetina debido a la falta de estudios al respecto. La comorbilidad entre el TBP y los trastornos por consumo de sustancias puede ser tratada mediante el uso de litio o N-acetilcisteína, aunque no se cuenta con información suficiente al respecto.

Tratamiento de los ancianos con TBP

El envejecimiento de la población se asocia con la necesidad de contar con pautas para el tratamiento de los pacientes ancianos con TBP. Según lo estimado en Estados Unidos, en 2030 más de la mitad de los pacientes bipolares tendrán una edad mayor de 60 años. Cerca del 95% de los sujetos de edad avanzada con TBP padecen su primer episodio antes de los 50 años, aunque es posible observar un inicio posterior. En este último caso, se registran comorbilidades neurológicas o físicas que pueden afectar el pronóstico de manera desfavorable.

Tanto la manía como la hipomanía son síntomas menos prominentes en ancianos, en comparación con lo observado en pacientes más jóvenes con TBP. En cambio, la depresión y los trastornos cognitivos se observan con mayor frecuencia. Las comorbilidades psiquiátricas son menos frecuentes en ancianos bipolares en comparación con lo hallado en poblaciones más jóvenes. Según lo estimado, más del 30% de los pacientes ancianos con TBP presentan disfunción cognitiva durante los diferentes episodios de la enfermedad, aun en ausencia de síntomas prominentes. Dicha disfunción es relativamente estale y no supera la esperada de acuerdo con el envejecimiento normal. Es posible que el litio disminuya la frecuencia de disfunción cognitiva. La evaluación de la disfunción cognitiva en ancianos con TBP puede efectuarse mediante la aplicación de herramientas estandarizadas como la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Los resultados de dicha evaluación deben tenerse en cuenta a la hora de

diseñar el tratamiento a administrar. Las comorbilidades médicas son frecuentes en pacientes ancianos con TBP y disminuyen la expectativa de vida. En consecuencia, la evaluación física y neurológica de estos pacientes debe incluir la consideración de las comorbilidades con el fin de aplicar un abordaje terapéutico adecuado y, de ser necesario, multidisciplinario.

No se cuenta con estudios adecuados suficientes que aporten información sobre la eficacia de las diferentes drogas empleadas para el tratamiento de los pacientes ancianos con TBP. Según los datos disponibles, los fármacos utilizados en la población adulta también resultan eficaces en ancianos, aunque deben tenerse en cuenta cuestiones relacionadas con la farmacocinética, la farmacodinamia, la seguridad y la tolerabilidad. Asimismo, las comorbilidades observadas en los ancianos aumentan el riesgo de interacciones farmacológicas y efectos adversos y la necesidad de efectuar evaluaciones periódicas.

El uso de litio en pacientes ancianos con TBP se asoció con efectos adversos neurológicos y renales. Además, su empleo requiere la evaluación periódica de la litemia y la función renal con el fin de ajustar la dosis. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción entre el litio y otras drogas. La carbamazepina puede inducir a las isoenzimas del sistema enzimático citocromo P450 y afectar el metabolismo y la eficacia de otras drogas. Los antipsicóticos son empleados con frecuencia en pacientes ancianos con TBP, aunque en algunos casos se aconseja el uso de dosis bajas con el fin de disminuir el riesgo de efectos adversos. Finalmente, el divalproato puede provocar efectos adversos motores y metabólicos.

Los datos de utilidad a la hora de escoger los fármacos a administrar a los pacientes ancianos con TBP incluyen la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad. Hasta el momento no se cuenta con información suficiente al respecto. No obstante, en general se considera que las drogas útiles en la población adulta también resultan eficaces en pacientes ancianos.

El divalproato es un fármaco de primera línea que puede emplearse como monoterapia en pacientes ancianos con manía aguda. Otra droga de utilidad en este caso es el litio. La quetiapina es un agente de segunda línea, en tanto que la asenapina, el aripiprazol, la carbamazepina y la risperidona se consideran opciones de tercera línea. En presencia de resistencia al tratamiento con las drogas mencionadas, puede considerarse el uso de clozapina.

No se cuenta con estudios clínicos, aleatorizados y controlados sobre el tratamiento de los pacientes ancianos que presentan depresión bipolar. Los datos existentes permiten indicar la utilidad de la monoterapia con quetiapina o lurasidona como opciones de primera línea para el tratamiento de dichos pacientes. No obstante, debido al riesgo de efectos adversos observado en ancianos que reciben antipsicóticos atípicos, puede optarse por el uso de litio o lamotrigina, drogas eficaces en la población

adulto. Entre los fármacos de tercera línea se incluye el divalproato, el aripiprazol y la carbamazepina, en tanto que la terapia electroconvulsiva puede considerarse en pacientes con resistencia al tratamiento, tendencia suicida o problemas vinculados con la ingesta. El uso de antidepresivos en ancianos con depresión bipolar es discutido, en tanto que no se cuenta con estudios concluyentes sobre el tema. Sin embargo, la administración es frecuente en la práctica clínica. En ciertos casos, puede ser de utilidad el uso de un antidepresivo con bajo potencial de viraje maníaco como los ISRS o el bupropion, en combinación con estabilizadores del estado de ánimo. Se recomienda considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas en esta instancia del tratamiento. Por último, se destaca la utilidad del divalproato para la terapia de mantenimiento de los pacientes ancianos con depresión bipolar. También puede ser eficaz el uso de lamotrigina o litio.

Los Pacientes con Trastorno Bipolar Requieren Terapia de Mantenimiento

La terapia de mantenimiento está pensada con el fin de evitar las recurrencias, disminuir los síntomas residuales y mejorar el funcionamiento y la calidad de vida de los pacientes con trastorno bipolar.

Fuente: Bipolar Disorders 20(2):121-, Mar 2018

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

Institución: University of British Columbia, Vancouver, University of Toronto, Toronto, Canadá; Barwon Health, Geelong, Australia

Título: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder

Traducción textual: Recomendaciones para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar Elaboradas por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* y la *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* en 2018

Terapia de mantenimiento para los pacientes con trastorno bipolar

El trastorno bipolar (TBP) puede constituir una enfermedad neuroprogresiva, con lo cual resulta necesario aplicar una terapia de mantenimiento oportuna con el fin de mejorar los desenlaces clínicos, revertir el deterioro cognitivo, preservar la neuroplasticidad y mejorar el pronóstico y la progresión clínica. Las recurrencias son más probables en individuos con un cuadro de inicio más temprano, síntomas psicóticos o subclínicos, ciclado rápido, número elevado de episodios previos y comorbilidad con los trastornos de ansiedad o relacionados con el consumo de sustancias. En cambio, el apoyo psicosocial y el nivel bajo de estrés favorecen la evolución clínica.

Para lograr un buen cumplimiento terapéutico, es importante contar con el consentimiento del paciente en un contexto de colaboración. La falta de cumplimiento es frecuente, afecta el curso de la enfermedad y puede generar un aumento de la dosis, un cambio de medicación o el agregado de más drogas en forma innecesaria. Además, la interrupción del tratamiento se asocia con recurrencias, disfunción, necesidad de internación y aumento del riesgo de suicidio.

Estrategias psicosociales

La terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP es fundamentalmente farmacológica. Sin embargo, la aplicación complementaria de estrategias psicosociales puede disminuir el riesgo de recurrencias, como la terapia cognitivo conductual (TCC) y la terapia interpersonal y de ritmo social.

Estrategias farmacológicas

A la hora de aplicar una terapia de mantenimiento a los pacientes con TBP, se recomienda tener en cuenta las drogas que fueron eficaces durante la etapa aguda con el fin de continuar su administración. No obstante, no es aconsejable el uso de antidepresivos a largo plazo ya que aumenta el riesgo de viraje maníaco, aunque en algunos casos la interrupción del tratamiento antidepresivo pue-

de generar desestabilización. Los antipsicóticos atípicos pueden resultar eficaces para prevenir las recaídas maníacas, aunque es necesario contar con más información al respecto. El esquema terapéutico por administrar deberá discutirse con los pacientes y sus cuidadores con el fin de lograr un abordaje consensuado.

De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, el divalproato es una droga de primera línea para la monoterapia de mantenimiento de los pacientes con TBP. Otras drogas incluidas en este nivel son el litio, la quetiapina y la lamotrigina. Más recientemente se incluyó la asenapina como droga de primera línea para la prevención de los episodios maníacos y depresivos. El aripiprazol también es considerado un fármaco de primera línea para la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP, aunque no se demostró su eficacia para la prevención de los episodios depresivos. En cuanto al tratamiento combinado, se destaca la utilidad del divalproato en combinación con la quetiapina o el aripiprazol. Finalmente, puede optarse por el uso combinado de litio con quetiapina o aripiprazol. Se recomienda optimizar la dosis y asegurar el cumplimiento del tratamiento de primera línea antes de considerar su falta de eficacia. El uso de fármacos de segunda línea sólo debería tener lugar en pacientes que no responden en forma adecuada ante el uso de diferentes drogas de primera línea.

Las opciones de segunda línea para la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP incluyen el uso de olanzapina, risperidona inyectable de acción prolongada sola o como complemento del tratamiento con otras sustancias, carbamazepina, paliperidona, lurasidona y ziprasidona. En el caso de estas dos últimas drogas, su empleo se recomienda en combinación con estabilizadores del estado de ánimo como el divalproato. En ausencia de respuesta a las opciones terapéuticas mencionadas, deberá optarse por el uso de agentes de tercera línea. En este caso se incluye el tratamiento complementario con lamotrigina, aripiprazol, clozapina o gabapentín. La combinación de olanzapina y fluoxetina puede resultar útil para mantener la estabilidad en pacientes con depresión bipolar.

Tabla 1. Clasificación jerárquica de las drogas de primera y segunda línea recomendadas para la terapia de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar.

	Nivel de fundamentación por etapa de tratamiento					Consideraciones para seleccionar el tratamiento			
	Mantenimiento			Agudo		Agudo		Mantenimiento	
	Prevención de cualquier tipo de episodio	Prevención de la depresión	Prevención de la manía	Depresión	Manía	Seguridad	Tolerabilidad	Seguridad	Tolerabilidad
Tratamientos de primera línea									
Litio	▲	▲	▲	❖	▲	+	+	++	++
Quetiapina	▲	▲	▲	▲	▲	+	++	++	++
Divalproato	▲	❖	◆	❖	▲	-	+	++ ^c	+
Lamotrigina	▲	▲	❖	▲	□	++	-	-	-
Asenapina	❖	❖	❖	✓	▲	-	+	-	+
Quetiapina + Li/DVP	▲	▲	▲	•	▲	+	++	+++ ^c	++
Aripiprazol + Li/DVP	❖	s/i ^a	❖	•	❖	+	+	++ ^c	++
Aripiprazol	❖	s/i ^a	❖	□	▲	-	+	-	+
Aripiprazol mensual	❖	s/i ^a	❖	s/i	s/i	-	+	-	+
Tratamiento de segunda línea									
Olanzapina	▲	▲	▲	▲ ^b	▲	+	++	+++	++
Risperidona IAP	▲	s/i ^a	▲	s/i	s/i	-	+	+	++
Risperidona IAP (ady)	❖	•	❖	s/i	s/i	+	++	+++	++
Carbamazepina	❖	❖	❖	◆	▲	++	++	+ ^c	++
Paliperidona (> 6 mg)	❖	s/i ^a	❖	s/i	▲	-	+	+	++
Lurasidona + Li/DVP	◆ ^d	◆ ^e	•	❖	s/i	+	++	++ _c	++/-
Ziprasidona + Li/DVP	❖	s/i ^a	❖	<	◇	++	++	++ _c	-

ady, adyuvante; DVP, DVP, divalproato; IAP, inyectable de acción prolongada; Li, litio.

▲, nivel 1 de fundamentación; ❖, nivel 2 de fundamentación; ◆, nivel 3 de fundamentación; •, nivel 4 de fundamentación; □, nivel 1 de fundamentación negativa; ◇, nivel 2 de fundamentación negativa; <, nivel 3 de fundamentación negativa; >, nivel 4 de fundamentación negativa; s/i, sin información; -, consecuencias limitadas sobre la selección del tratamiento; +, consecuencias leves sobre la selección del tratamiento; ++, consecuencias moderadas sobre la selección del tratamiento; +++, consecuencias significativas sobre la selección del tratamiento.

^a Ausencia de diferenciación frente al placebo en pacientes con episodio índice maniaco; sin estudios sobre el efecto en pacientes con episodio índice depresivo.

^b Sin diferenciación al considerar los síntomas depresivos principales.

^c El divalproato y la carbamazepina deberían emplearse con precaución en mujeres en edad fértil.

^d Tendencia de superioridad al considerar el criterio principal de valoración de eficacia.

^e Eficaz en pacientes con episodio índice depresivo.

Características clínicas que orientan la elección del tratamiento

Existen factores que se asocian con un pronóstico general favorable en pacientes con TBP e incluyen el cumplimiento terapéutico, el apoyo social y la ausencia de ciclado rápido o trastornos de la personalidad, entre otros. El litio es una droga eficaz para la prevención de nuevos episodios maníacos o depresivos. Además, disminuiría el riesgo de suicidio. La respuesta a la lamotrigina generalmente tiene lugar en pacientes con cuadros de polaridad predominantemente depresiva y ansiedad comórbida. En cambio, la monoterapia con lamotrigina no resulta eficaz en pacientes con episodios maníacos frecuentes. La quetiapina es útil para la terapia de mantenimiento, especialmente en pacientes con cuadros mixtos. En cuanto a la asenapina, su eficacia es superior para la prevención de los episodios maníacos, aunque también

sería de utilidad en presencia de depresión. En cuanto a la carbamazepina, la respuesta resultó superior en pacientes con cuadros atípicos o TBP tipo II.

La resistencia al tratamiento puede deberse al incumplimiento, a la administración de esquemas subóptimos y a la presencia de comorbilidades, entre otros factores. Es importante asegurar que los pacientes hayan recibido drogas de primera o segunda línea durante un período considerable y en dosis suficientes. Asimismo, los pacientes que no responden a agentes de primera, segunda o tercera línea deberán ser evaluados con el fin de conocer su perfil metabólico y excluir condiciones que impidan la acción de las drogas. En ausencia de cumplimiento terapéutico, se recomienda la aplicación de estrategias psicosociales y ofrecer fármacos inyectables de acción prolongada como la risperidona o el aripiprazol.



Investigación+Documentación S.A.
SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de **Guías Distinguidas (GD)** fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*.
Los artículos de GD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de GD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.
Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de i+d.
Impreso en la República Argentina, Julio de 2018. Colección Guías Distinguidas, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.