

**GUÍA DE ACTUACIÓN FARMACÉUTICA EN
PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR**

Índice

Autores:

Andrea Salazar-Ospina
Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia. PhD en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia. Integrante del Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia.

Sebastián González-Avendaño
Médico y Cirujano, Universidad de Antioquia. Integrante del Grupo de Investigación en Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia.

Pedro Amariles Muñoz
Químico Farmacéutico, Universidad de Antioquia. PhD en Farmacia, Universidad de Granada. Profesor Asociado y Director del Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia.

Colaboradores:

John Paulus Nigrinis Ayús
Médico y Cirujano, Universidad de Antioquia.

Mauricio Monsalve David
Químico Farmacéutico, Universidad de Antioquia. cMSc en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia. Integrante del Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia.

Editores:

Pedro Amariles Muñoz
Químico Farmacéutico, Universidad de Antioquia. Profesor Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia. PhD en Farmacia (Farmacología - Universidad de Granada). MSc Farmacia Clínica. Especialista y Master en Atención Farmacéutica. Director del Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia. Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada - España.

María José Faus Dader
Doctora en Farmacia, Universidad de Granada. Especialista en bioquímica clínica. Diplomada en Pharmaceutical Care. Master en Dirección y Administración de Empresas. Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada - España.

Revisor:

Gabriel Jaime Montoya Montoya
Médico Especialista en Psiquiatría, Universidad de Antioquia. MSc en Bioética, OPS - Universidad de Chile. Sexólogo Clínico, acreditado por FLASSES. cPhD en Bioética, Universidad del Bosque. Especialista en Edición de Publicaciones, Universidad de Antioquia.

Avalado por:

Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.
Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada - España.

Diseño de portada:

Pedro Zuluaga Rivera

Diagramación:

Jhonny León Madrid

ISBN 978-958-57939-2-7

Medellín – Colombia

Primera edición

2014

Disponible en:
www.udea.edu.co/pyppfarmaceutica
www.humax.com.co

Prólogo

Capítulo 1 9

Generalidades del Trastorno Afectivo Bipolar

Capítulo 2 31

Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar

Capítulo 3 43

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar

Capítulo 4 61

Tratamiento farmacológico del Trastorno Afectivo Bipolar

Capítulo 5 135

Psicoterapia en el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar

Capítulo 6 147

Terapia electroconvulsiva (TEC) en el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar

Capítulo 7 16

Adherencia terapéutica en el Trastorno Afectivo Bipolar

Capítulo 8 173

Trastorno Afectivo Bipolar en condiciones especiales

Anexo 1 215

Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-5)

Anexo 2 223

El examen mental

Prólogo

GUÍA DE ACTUACIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

En las sociedades actuales se ha venido dando un interesante y complejo acercamiento a la comprensión global del fenómeno de la enfermedad mental y de las personas que la experimentan. Este proceso ha tenido que superar, con significativos esfuerzos, las visiones atávicas que, en el otro momento histórico, han menoscabado la dignidad de las personas con algún trastorno mental así como las resistencias al reconocimiento de sus derechos. Tal labor ha requerido de la articulación de múltiples esfuerzos para obtener la información científica sobre las causas de los trastornos, desplegar el espectro de opciones de tratamiento, reducir el impacto de la discapacidad que generan, procurar los mayores niveles de integración social y abrir espacios donde resuene la voz de quienes viven el trastorno como pacientes, familiares y cuidadores. Semejante empeño exige, sin duda, la integración de saberes, necesita de la convergencia discursiva y práctica que permite la creación de sinergias no observadas en otras épocas, sobre las que finalmente puede depositarse el valor innegable de la integración multidisciplinaria.

En esta Guía el lector puede encontrar un excelente ejemplo de la integración de disciplinas en procura de mejorar la calidad de vida de las personas con trastorno bipolar. El esfuerzo de sus autores ha generado un producto que ofrece elementos concretos y prácticos para los profesionales farmacéuticos, pero que a la vez establece un diálogo académico, equilibrado y estructurado con todas las ciencias de la salud.

La exposición completa de las generalidades del trastorno bipolar, su diagnóstico y manifestaciones clínicas permiten al lector hacerse a un cuerpo de conocimientos vigente para el entendimiento de las condiciones subyacentes al tratamiento del mismo. Esta labor se desarrolla con idoneidad en el primer capítulo. Más adelante en el segundo capítulo, los autores describen los alcances de la implementación de un programa novedoso de

seguimiento farmacoterapéutico en personas con trastorno bipolar. La pertinencia de este modelo para el medio colombiano es mostrada desde diversas aristas que finalmente desembocan en el bienestar de los pacientes y en la reducción de la carga que representa la enfermedad. En los siguientes capítulos, el lector encontrará una precisa y sustentada información sobre la medición de la efectividad de la terapia farmacológica en el trastorno bipolar que le permiten a cualquier profesional de la salud interesado, disponer de elementos clínicos para estimar el impacto de las intervenciones farmacoterapéuticas.

En el capítulo 4 se enuncian los elementos centrales de la complejidad inmanente del tratamiento del trastorno bipolar. Los autores realizan el esfuerzo encomiable de confeccionar un texto didáctico en el que muestran diversos puntos de vista de aproximación a la terapéutica del trastorno bipolar, bajo la criba de los estados clínicos como la manía o la depresión. Para hacerlo se valen de una revisión estructurada y soportada de múltiples fuentes bibliográficas vigentes sobre el problema en discusión. Esta visión farmacológica es complementada, acertadamente, con el capítulo 5 que describe los abordajes psicoterapéuticos en el paciente con trastorno bipolar así como en su red de apoyo.

Este texto fundamenta como las intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas configuran un nodo con ventajas terapéuticas superiores al de cada modalidad individual. Esta visión multidisciplinaria permea todo el texto y permite crear puentes con diversos saberes y disciplinas intervinientes en el proceso de salud-enfermedad de las personas y familias con trastorno bipolar. La presente Guía también tiene un completo capítulo dedicado al polémico uso de la terapia electroconvulsiva que no suele aparecer en otros textos dedicados al estudio de este trastorno psiquiátrico.

El desafío de la adherencia terapéutica en el trastorno bipolar requiere también del despliegue de estrategias didácticas y atractivas que redunden en mayores niveles de conocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento, la detección oportuna de efectos no deseados y la plena comunicación con el equipo tratante. Entendida así, la adherencia terapéutica se convierte en un punto valioso de convergencia de esfuerzos de los profesionales de la salud. El capítulo 7 se aboca a la descripción de las variables que definen el éxito terapéutico en conjunción con la adherencia al tratamiento. Por último, el capítulo 8 está dedicado a una revisión del tratamiento del trastorno bipolar en condiciones especiales como la infancia, la vejez y el embarazo.

El lector puede encontrar en esta Guía de actuación farmacéutica en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar un texto bien confeccionado para la información y educación acerca de las múltiples facetas del diagnóstico y tratamiento del trastorno bipolar. En esta línea, la obra ha de servir como instrumento en la elaboración de programas para el

abordaje integral de las personas con el trastorno y en la construcción de políticas para la inclusión de los enfermos mentales. Su interés por capturar una perspectiva multidisciplinaria lo hacen, además, un texto propositivo frente a lo que debe ser la nueva era de las producciones bibliográficas en el área de la salud humana.

Gabriel Jaime Montoya Montoya
Médico Psiquiatra

Capítulo 1

GENERALIDADES DEL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

1. Definición

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es una enfermedad mental, de curso variable y creciente, caracterizada por períodos de elevación del estado del ánimo (manía-hipomanía) y episodios depresivos, generalmente separados por intervalos asintomáticos (eutimia). El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, actualmente en su quinta edición (DSM-5)¹, describe los criterios que permiten identificar, diagnosticar y clasificar este problema de salud.

Existen fundamentalmente 2 tipos de TAB: El tipo I, caracterizado por la presencia de manía, que se manifiesta en la persona como exaltación, hiperactividad, euforia, ideas de grandeza, excesiva confianza en sí mismo, dificultad para concentrarse, entre otras (ver criterios de manía en el anexo 1). El tipo II requiere de la aparición a lo largo de la vida, de al menos un episodio de hipomanía y otro de depresión mayor (ver criterios de hipomanía y depresión mayor en el anexo 1). El trastorno ciclotímico corresponde a pacientes adultos que han experimentado, al menos dos años (o un año completo en niños) de síntomas de hipomanía y depresión, sin cumplir criterios de manía, hipomanía o depresión mayor, en la figura 1.1, se grafica lo descrito anteriormente.

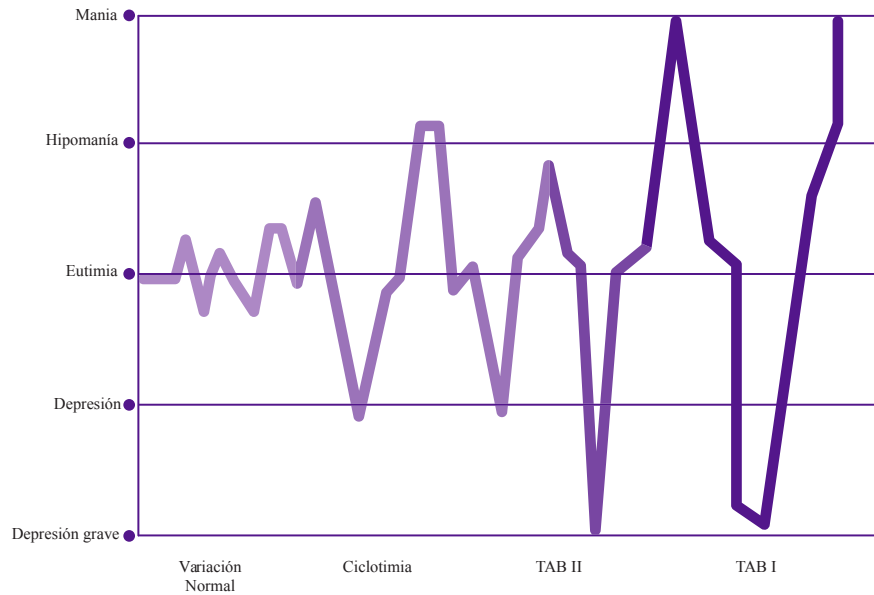


Figura 1.1. El espectro bipolar. Modificada de Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Oxford University Press; New York: 1990

2. Etiología y fisiopatología del TAB

La etiología exacta del TAB se desconoce. Sin embargo, se cree que es una enfermedad genética compleja, influenciada por el medio ambiente y provocada por una variada gama de defectos neurobiológicos. Los eventos estresantes de la vida, el consumo de alcohol, el abuso de sustancias, las deficiencias nutricionales, infecciones, reacciones inmunológicas y cambios en el ciclo sueño-vigilia pueden influenciar la expresión de los recursos genéticos o las vulnerabilidades propias del individuo, que conllevan a la desregulación de los neurotransmisores y las vías de señalización celular.

Los estudios en familias y gemelos establecieron la importancia de la genética en la patogénesis del TAB. El riesgo de por vida aproximado en los familiares de la persona con TAB es de 40-70% en gemelos monocigóticos y 5-10% en familiares de primer grado, mientras que en una persona sin relación, el riesgo es de 0.5-1.5%². Se ha encontrado gran componente genético en la patogénesis del TAB; por ejemplo, un estudio en Suecia reveló que el riesgo de desarrollar TAB fue mayor si alguno de los padres o hermanos tenían TAB³.

En la tabla 1.1 se observa un resumen de las principales teorías etiológicas del TAB.

Tabla 1.1. Principales teorías etiológicas del TAB

Factores genéticos

- 80-90% de los pacientes con TAB tienen relación biológica con un trastorno del estado de ánimo (TAB, depresión mayor, ciclotimia, distimia).
- Los familiares de primer grado de un paciente bipolar tienen un riesgo de por vida de 15-35% de desarrollar algún trastorno del estado de ánimo y de 5-10% de desarrollar TAB.
- La concordancia de los trastornos del estado de ánimo en gemelos monocigóticos es de 60-80% y en dicigóticos es de 14-20%.
- Estudios de ligamiento sugieren que determinados loci en el cromosoma X pueden contribuir a la susceptibilidad genética del TAB.

Factores no genéticos

- Noxa perinatal
- Trauma craneoencefálico

Factores ambientales:

- La desincronización de los ritmos circadianos y estacionales causa variaciones en el estado de ánimo y el patrón de sueño.
- Los cambios en el ciclo sueño-vigilia o luz-oscuridad pueden precipitar episodios de manía o depresión.
- La terapia con luz brillante puede ser utilizada en el tratamiento de la “depresión de invierno” y puede desencadenar manía, odios mixtos.

Estrés psicosocial o físico:

- Los eventos estresantes de la vida a menudo preceden las variaciones del estado de ánimo, pueden aumentar las tasas de recurrencia y prolongar el tiempo de recuperación.

Factores nutricionales:

- La deficiencia de precursores de aminoácidos esenciales en la dieta puede causar desregulación de los neurotransmisores (por ejemplo, la deficiencia de L-triptófano provoca una disminución de la síntesis y la actividad de la 5HT y la melatonina).
- La deficiencia de ácidos grasos esenciales (por ejemplo, omega-3) genera alteraciones en la neurotransmisión.

Teorías de la neurotransmisión, neuroendocrinas y hormonales:

- Desequilibrio entre los sistemas de neurotransmisores excitadores e inhibidores; excitadores: NE, DA, glutamato, aspartato; inhibidores: 5HT, GABA.

Hipótesis de la monoamina:

- Un exceso de catecolaminas (principalmente NE y DA) causa manía.
- El déficit de neurotransmisores (especialmente NE, DA y/o 5HT) causa depresión.
- Los agentes que disminuyen las catecolaminas, se usan para el tratamiento de la manía (por ejemplo, antagonistas de la dopamina y agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos).
- Los agentes que incrementan la actividad de los neurotransmisores se utilizan para el tratamiento de la depresión (por ejemplo, inhibidores de la recaptación de 5HT, NE/DA e iMAOs).

Continúa página 12

Desregulación de neurotransmisores aminoácidos:

- La deficiencia de GABA o el exceso de glutamato causa desregulación de la neurotransmisión (por ejemplo, aumento de la actividad de DA y NE).
- Los agentes que incrementan la actividad del GABA o disminuyen la actividad del glutamato se usan para el tratamiento de la manía y la estabilización del ánimo (por ejemplo, benzodiacepinas, lamotrigina, litio, ácido valproico).

Hipótesis colinérgica:

- La deficiencia de acetilcolina provoca un desequilibrio en la actividad colinérgica-adrenérgica y puede incrementar el riesgo de episodios maníacos.
- Los agentes que aumentan la actividad de la acetilcolina pueden disminuir los síntomas maníacos (por ejemplo, el uso de la colinesterasa o aumento de la actividad colinérgica muscarínica).
- El aumento de los niveles centrales de acetilcolina puede incrementar el riesgo de episodios depresivos.
- Los agentes que reducen la actividad de la acetilcolina pueden aliviar los síntomas depresivos (por ejemplo, agentes anticolinérgicos).

Desregulación del sistema de segundo mensajero:

- El funcionamiento anormal de la proteína G desregula la actividad de la adenilatociclasa, las respuestas de los fosfoinosítidos, el intercambio de los canales de sodio/potasio/calcio y la actividad de las fosfolipasas.
- Actividad anormal de la proteína C quinasa y las vías de señalización celular.

Desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides:

- El hipertiroidismo puede desencadenar síntomas similares a los maníacos.
- El hipotiroidismo puede precipitar la depresión y ser un factor de riesgo para ciclaje rápido. El suplemento de hormonas tiroideas puede usarse en el ciclaje rápido refractario y para aumentar el efecto de los antidepresivos en la depresión unipolar.
- Se han reportado anticuerpos antitiroideos positivos en pacientes con TAB.
- Cambios hormonales durante el ciclo de vida femenino pueden causar desregulación de los neurotransmisores (por ejemplo, etapa premenstrual, postparto y perimenopausia).

Teorías de membrana y cationes:

- La actividad anormal y la homeostasis alterada del calcio y el sodio de las neuronas causa desregulación de los neurotransmisores.
- La hipocalcemia ha sido asociada con ansiedad, irritabilidad, manía, psicosis y delirium.
- La hipercalcemia puede causar depresión, estupor y coma.
- Las concentraciones intra y extracelulares de calcio pueden afectar la síntesis de NE, DA y 5HT, además de la excitabilidad neuronal.

Teorías de sensibilización y efecto “kindling”:

- Las recurrencias de los episodios de cambio del estado de ánimo generan comportamiento sensible, “kindling” electrofisiológico y pueden resultar en ciclajes rápidos o continuos.

Modificada de : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. 2008.

3. Epidemiología

Los trastornos mentales representan una carga alta de discapacidad y morbimortalidad a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el TAB se ubica como la sexta causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo, entre todas las enfermedades (edades de 15 a 44 años)^{5,6} y la esperanza de vida se reduce significativamente en quienes lo padecen. Entre 25-50% de los pacientes intentan suicidarse y alrededor del 15% mueren por esta causa⁷. Con frecuencia, el individuo con TAB experimenta ruptura en las relaciones interpersonales a nivel social, profesional, conyugal o familiar, lo que influye de manera importante en su bienestar y calidad de vida⁸. Se estima una tasa de sub-diagnóstico de 30-69% en Europa y Estados Unidos^{9,10}.

3.1 Prevalencia

En una muestra representativa de la población adulta de Estados Unidos, la prevalencia del TAB tipo I fue aproximadamente de 1% y la de TAB tipo II fue de 1.1%¹¹. Sin embargo, la verdadera prevalencia es incierta, debido al número de pacientes que son diagnosticados con depresión sin haberse indagado por síntomas previos sugestivos de manía o hipomanía^{11,12}. En un estudio con pacientes ambulatorios que recibían tratamiento para depresión, en una clínica de medicina familiar se aplicó un cuestionario para tamización de trastorno afectivo bipolar (Cuestionario de Trastornos del Ánimo, MDQ) que fue positivo en 21.3% de los casos y de estos, dos tercios nunca habían sido diagnosticados con TAB^{11,12}. Por su parte, el estudio de Salud Mental Medellín (2011–2012), reportó una prevalencia de vida para el TAB I y II según el género de 1.78% y 1.24% en hombres y mujeres respectivamente, con una razón de 0.7 mujeres por cada hombre. En cuanto a los indicadores de prevalencia para el TAB I y II según la edad, no se observó una tendencia clara con relación a los grupos de edad, sin embargo entre las edades de 12 a 29 años se presenta la mayor proporción (2.94%) de la enfermedad¹³.

3.2 Incidencia

La incidencia del TAB tipo I es de 0.8% (0.4-1.6%) y la del TAB tipo II es de 0.5% en la población adulta¹⁴. A nivel mundial, el TAB tipo I y la ciclotimia son igualmente frecuentes en hombres y mujeres; el TAB tipo II parece ser más frecuente en mujeres. En Colombia, la prevalencia del TAB tipo I durante la vida es de 1.8 en total (2.1 en hombres y 1.8 en mujeres) la del TAB tipo II es 0.1 en total (0.1 en hombres y 0.2 en mujeres). En el espectro bipolar (TAB I, II, ciclotimia y otros no especificados) va de 3-6.5%¹⁵.

En los pacientes bipolares tipo I, el inicio de la enfermedad es temprano (21 años en promedio), su frecuencia se incrementa hasta los 35 años y luego desciende. Sin embargo, en el 20% comienza a los 50 años y es poco frecuente que esto ocurra después de los 60 años. Se presenta más comúnmente en personas divorciadas o que nunca se han casado. No hay evidencia de su relación con el estatus socioeconómico¹⁶.

4. Factores de riesgo y de protección

Con frecuencia se ha observado una asociación entre el riesgo de desarrollar TAB y la presencia de historia familiar de trastornos afectivos (especialmente TAB), que ha sido atribuida a factores genéticos. Igualmente, a partir de una revisión sistemática realizada en el año 2003, se observaron otros factores de riesgo probables para el TAB, como se describe en la tabla 1.2.

Tabla 1.2 Factores de riesgo probables para TAB

Factor de interés (valor asociado)	Resultado
Género (femenino)	0
Etnicidad (no blanca)	?
Embarazo y complicaciones obstétricas (sumario de puntuación más alta)	+?
Infección por influenza prenatal (Segundo semestre)	0
Estación de nacimiento (invierno-primavera)	+?
Lugar de nacimiento (urbano)	0
Orden de nacimiento (bajo)	0
Coefficiente intelectual (CI) premórbido	?
Lateralidad (izquierdo)	?
Ajuste premórbido, comportamiento escolar (disfunción)	?
Estatus socioeconómico de la persona (educación y ocupación: alto nivel)	?
Estatus socioeconómico de la persona (ingresos menores, desempleo, estado civil: soltero, residencia urbana)	+*
Estatus socioeconómico de los padres (educación y ocupación: alto nivel)	?
Acontecimientos recientes estresantes de la vida	+?
Relación padre-hijo (alterada)	?
Pérdida paterna temprana (presente)	?
Parto (dentro de los 3 meses después del parto)	+
Lesiones cerebrales traumáticas (antecedentes – historia actual)	+?
Trastorno convulsivos (antecedentes – historia actual)	?
Esclerosis múltiple (antecedentes – historia actual)	+?

0 = No se sospecha ninguna asociación, pero se necesitan más investigaciones para confirmar esta

+ = Una asociación es muy probable

+? = Algunos hallazgos sugestivos se han previsto, pero la evidencia no es concluyente.

? = Permanecen las inconsistencias, y esto no ha sido abordado, una asociación ha sido examinado sólo en un número limitado de estudios

* = Una asociación positiva es probable, pero esto puede considerarse como la consecuencia del curso previo del TAB.

Tomada de : Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2003 Aug;5(4):231-42.

Por su parte, entre los factores protectores conocidos para el TAB se encuentran: el uso de medicamentos profilácticos, abstinencia al alcohol y a drogas sintéticas “recreativas”, mantener un horario estructurado, horarios regulares de sueño y vigilia, tener amigos, contacto social recurrente, sistema de soporte y acompañamiento (familiar, social, profesional), psicoterapia y adecuada nutrición.

5. Manifestaciones clínicas

El TAB se manifiesta a través de episodios repetitivos (al menos dos) que incluyen diversos síntomas y signos complejos, donde predomina el estado de ánimo alterado¹⁶ como se describe a continuación:

5.1 Manía: Corresponde a un período donde el ánimo está persistentemente elevado, expansivo o irritable, causando una reducción significativa de la funcionalidad del individuo, con una duración al menos de una semana, o que requiere hospitalización. En este tiempo, deben estar presentes 3 o más de los síntomas descritos para el episodio maníaco (anexo 1) y estos no deben ser secundarios al uso de alguna sustancia (medicamentos, drogas de abuso, etc.), ni a otra condición médica.

Los signos y síntomas de un episodio maníaco incluyen¹⁸:

- Aumento de la energía, hiperactividad e inquietud.
- Exaltación del estado de ánimo, euforia expansiva (optimismo).
- Irritabilidad.
- Taquipsiquia, taquilalia, fuga de ideas, tangencialidad.
- Disprosexia.

- Disminución de la necesidad de sueño (dormir).
- Elevada autoestima, ideas de grandiosidad, megalomaníacas.
- Aumento de la sociabilidad.
- Juicio disminuido.
- Gastos excesivos.
- Aumento del deseo sexual, hipersexualidad.
- Abuso de drogas, alcohol y medicamentos sedantes e hipnóticos.
- Participación en conductas de riesgo.
- Comportamiento provocativo, intrusivo o agresivo.
- Pobre introspección.

5.2 Hipomanía: Se refiere a una duración más corta de los síntomas maníacos (hasta 4 días) y se utiliza a menudo para hacer referencia a un nivel menos grave de éstos. Cuando se presenta, no hay psicosis. La hipomanía causa un deterioro leve de la funcionalidad, pero también puede llegar a mejorarla. Por definición, su tratamiento es ambulatorio.

Los criterios del DSM-5 para identificar un episodio hipomaniaco, se encuentran en el anexo 1.

5.3 Depresión mayor: Los criterios del DSM-5 para depresión mayor se describen en el anexo 1. Al menos uno de los síntomas manifestados deberá ser ánimo deprimido o pérdida del interés o del placer, y deben causar malestar o un deterioro significativo de la funcionalidad del paciente. No deben corresponder a efectos directos de una sustancia (abuso de drogas o medicamentos), ni ser atribuibles a una condición médica o un duelo.

En el episodio depresivo se presenta¹⁸:

- Disminución del estado de ánimo, tristeza.
- Sentimientos de desesperanza, pesimismo.
- Sentimientos de culpa, inutilidad o impotencia.
- Anhedonia.
- Disminución de la libido.
- Astenia, adinamia, bradiquinesia.
- Disprosexia
- Falta de iniciativa (abulia).

- Inquietud o irritabilidad.
- Hipersomnia o insomnio.
- Cambios en el apetito y/o ganancia o pérdida de peso.
- Dolor crónico u otros síntomas corporales no causados por enfermedad física o lesión.
- Ideación suicida, intento de suicidio.

5.4 Psicosis: Los episodios graves de manía o depresión, a menudo pueden incluir síntomas psicóticos que reflejan el estado de ánimo del paciente; sin embargo, en algunos casos son incongruentes con el estado de ánimo y pueden conducir a un diagnóstico errado de esquizofrenia.

Los síntomas psicóticos pueden ser¹⁸:

- Alucinaciones: Oír, ver o sentir la presencia de cosas que otros no pueden percibir.
- Delirios: Falsas creencias, fuertemente arraigadas, no influenciadas por el razonamiento lógico o explicadas por conceptos culturales de la persona.
- Incapacidad para la comunicación, debido a la marcada aceleración o distorsión del habla, fuga de ideas, bradipsiquia y bradiquinesia.

6. Identificación y diagnóstico

La identificación del trastorno bipolar (TAB) es clínica y requiere la historia previa, los antecedentes los síntomas del paciente y la aplicación de los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, (DSM-5), como se detalla en el anexo 1.

7. Problemas de salud que pueden confundirse con el TAB

Los diagnósticos diferenciales del TAB se describen a continuación:

7.1 Depresión unipolar

Los pacientes que padecen depresión unipolar, posteriormente pueden o no desarrollar un episodio de manía o hipomanía. El clínico debe conocer los antecedentes, sobre todo de aquellos con algún riesgo para trastorno bipolar (incluyen, la presencia de depresión en la niñez o la adolescencia, poseer un familiar de primer grado con enfermedad bipolar, síntomas sugestivos de psicosis, melancolía severa, ideación suicida o pobre respuesta a los antidepresivos). Dada la presentación inicial del TAB, muchos pacientes pueden haber sido diagnosticados previamente con depresión mayor. En un estudio llevado a cabo por Hirschfeld et al.¹⁹, se encontró que 60% de los pacientes con TAB habían sido diagnos-

ticados inicialmente con depresión unipolar. La consecuencia de un diagnóstico errado, es un tratamiento inadecuado, que conduce a los pacientes a virajes hacia hipomanía y ciclaje rápido²⁰.

Algunas diferencias, entre la depresión bipolar y unipolar, se han establecido a lo largo del tiempo. En la primera, con frecuencia hay predominio de apatía sobre tristeza, de inhibición psicomotriz sobre ansiedad y de hipersomnias sobre insomnio. También hay menor incidencia de pérdida del apetito y pérdida de peso, mayor labilidad emocional y probabilidad aumentada de desarrollar síntomas psicóticos. Además, la edad de aparición de los síntomas es menor, la incidencia de episodios posparto y estacionales es más alta y son frecuentes los antecedentes familiares de manía o TAB. Se ha sugerido que en la fase depresiva del TAB tipo II, se presentan más síntomas atípicos que en la depresión unipolar. Las formas unipolares de depresión se caracterizan por la presencia de episodios más graves y de mayor duración, con menor variabilidad sintomática, insomnio de inicio, pérdida de peso, confusión y preocupaciones somáticas²¹.

La “International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force” propuso una aproximación probabilística para distinguir entre depresión unipolar o bipolar en un individuo con depresión mayor en quien no es claro un episodio previo de manía, como se muestra en la tabla 1.3.

Tabla 1.3. Propuesta para distinguir entre depresión bipolar y unipolar ²²

Mayor probabilidad de DEPRESIÓN BIPOLAR si están presentes 5 o más de las siguientes características	Mayor probabilidad de DEPRESIÓN UNIPOLAR si están presentes 4 o más de las siguientes características
Signos y síntomas del estado mental	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipersomnias y/o aumento del sueño durante el día • Hiperfagia y/o aumento de peso • Otros síntomas depresivos atípicos como “parálisis de plomo” • Retardo psicomotor • Síntomas psicóticos y/o culpabilidad patológica • Labilidad emocional / síntomas maníacos 	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnio inicial / disminución del sueño • Pérdida del apetito y/o pérdida de peso • Niveles de actividad normales o aumentados • Quejas / preocupaciones somáticas
Curso de la enfermedad	
<ul style="list-style-type: none"> • Inicio temprano de la primera depresión (< 25 años) • Múltiples episodios previos de depresión (≥ 5 episodios) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición más tardía de la primera depresión (> 25 años) • Larga duración del episodio actual (> 6 meses)

Continúa página 19

Antecedentes familiares	
Historia familiar de trastorno afectivo bipolar	Sin historia familiar de trastorno afectivo bipolar

Tomado y modificado de: Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008;10:144 – 152

7.2 Esquizofrenia

El curso, el pronóstico y la respuesta terapéutica de los pacientes esquizofrénicos y bipolares son diferentes, y ambos trastornos implican tratamientos farmacológicos distintos. La principal confusión, al momento de establecer el diagnóstico diferencial entre TAB y esquizofrenia, se da al rotular como esquizofrénicos a los pacientes maníacos, dado el predominio de la irritabilidad sobre la euforia y la presencia de síntomas psicóticos en éstos últimos. González-Pinto et al.²³, encontraron que un tercio de los pacientes que hicieron parte de su estudio habían sido diagnosticados con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos y concluyeron que los síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo eran el mayor factor de confusión diagnóstica; además, que dichos síntomas se asociaban a una edad de inicio más temprana.

Según Akiskal, las fuentes de error más importantes en el diagnóstico diferencial de TAB y esquizofrenia son: la sobrevaloración del cuadro clínico transversal desatendiendo al curso evolutivo de la enfermedad, la atribución de características defectuales a los pacientes con remisiones incompletas, la consideración de las conductas extrañas y de irritabilidad, como típicas de esquizofrenia, el hecho de que muchos clínicos estén poco familiarizados con los fenómenos de alucinaciones y delirios en los trastornos afectivos, la sobrevaloración de los síntomas de primer rango de Schneider como patognomónicos de esquizofrenia, la confusión entre la anhedonia depresiva o la despersonalización y el aplanamiento afectivo, así como entre la fuga de ideas y las asociaciones laxas; éstas últimas, que cuando forman parte de una manía psicótica se asocian a la presión del habla, la distraibilidad y la expansividad, mientras que en la esquizofrenia aparecen en el contexto del descarrilamiento y la perseveración. Con respecto al aplanamiento afectivo, en el TAB se observaría depresión grave y pensamiento enlentecido, mientras que en la esquizofrenia, afecto inapropiado y pobre contenido del pensamiento²⁴.

Se propone que, para llevar a cabo el diagnóstico diferencial de TAB y esquizofrenia, debe evaluarse la presencia de determinados factores como historia familiar de trastornos del ánimo en tres generaciones consecutivas, el curso bifásico, la ausencia de incoherencia persistente y pobreza de contenidos, el buen contacto afectivo, la respuesta adecuada a estabilizadores del ánimo y una buena remisión²⁵.

7.3 Uso y abuso de sustancias

El uso y abuso de sustancias puede presentarse en el contexto del trastorno afectivo bipolar como una comorbilidad, disimulando el estado de ánimo o haciendo parte de un diagnóstico incompleto²⁶. El principal problema en el diagnóstico diferencial entre el TAB y las adicciones, especialmente en las etapas iniciales, tiene que ver con el enmascaramiento de la sintomatología afectiva, especialmente de aquella que es más sutil, como la disforia, la hiperactividad, la irritabilidad y los síntomas mixtos, por el consumo de sustancias con el potencial de desencadenar alteraciones emocionales y conductuales en individuos que no están afectados por un trastorno afectivo. Los trastornos del estado de ánimo deben tenerse como primera posibilidad diagnóstica e incluso como diagnóstico primario, si se mantienen las manifestaciones afectivas más allá del período de desintoxicación. Cuando el episodio afectivo se presenta secundariamente al consumo de una sustancia, algunos autores proponen realizar un doble diagnóstico de trastorno del estado de ánimo y uso de sustancias, como alternativa al trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias que propone el DSM²⁷.

Es necesario establecer criterios de causalidad para aclarar el diagnóstico, realizando un análisis exhaustivo de la causa/efecto, intentando asociar la aparición de los síntomas con los períodos de intoxicación o de abstinencia, o determinando que finalmente son fenómenos separados²⁰. No debe descuidarse ningún aspecto de la entrevista con el paciente, ya que ésta aportará información relevante para guiar el diagnóstico.

7.4 Causas secundarias de manía

La tabla 1.4 incluye las causas secundarias que frecuentemente pueden desencadenar cuadros compatibles con manía, incluyendo medicamentos, enfermedades y sustancias.

Tabla 1.4. Causas secundarias de manía⁴

<p>Condiciones médicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades del SNC (tumor cerebral, ECV, trauma, hematoma subdural, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, epilepsia del lóbulo temporal, enfermedad de Huntington) • Infecciones (encefalitis, neurosífilis, sepsis, VIH) • Trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos (variaciones del calcio y el sodio, hiper o hipoglicemia) • Desequilibrio hormonal (enfermedad de Addison, enfermedad de Cushing, hiper o hipotiroidismo, trastornos del estado de ánimo relacionados con la menstruación, el embarazo o la menopausia) <p>Medicamentos o drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intoxicación por alcohol • Estados de abstinencia a medicamentos (alcohol, agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos, antidepresivos, barbitúricos,

Continúa página 21

<p>benzodiazepinas, opiáceos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos (iMAOs, ATC, ISRS y/o NE y/o DA, antagonistas 5HT) • Agentes que aumentan la DA (estimulantes del SNC: anfetaminas, cocaína, simpaticomiméticos, agonistas DA, liberadores de DA, inhibidores de la recaptación de DA) • Alucinógenos (LSD, PCP) • La intoxicación por marihuana precipita psicosis, pensamientos paranoides, ansiedad, inquietud • Agentes que aumentan la NE (antagonistas $\alpha 2$ adrenérgicos, β agonistas, inhibidores de la recaptación de NE) • Esteroides (anabólicos, corticotropina, corticoesteroides) • Preparados tiroideos • Xantinas (cafeína, teofilina) • Agentes contra el sobrepeso y descongestionantes (efedrina, pseudoefedrina) • Productos fitoterapéuticos (Hierba de San Juan) <p>Terapias somáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia con luz brillante • Deprivación del sueño

Tomada y modificada de DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. 2008.

7.5 Trastornos orgánicos

Se requiere de la presencia de una enfermedad médica o sustancia que presumiblemente esté vinculada con la aparición de la enfermedad mental, desde el punto de vista fisiopatológico. Vieta y Cirera²⁸ proponen que el diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes orgánicos cerebrales, como las demencias y el delirium, que cursan con deterioro cognitivo y disminución considerable del nivel de conciencia, y con los trastornos afectivos primarios .

La sospecha diagnóstica debe apoyarse en la enfermedad médica de base, la evolución posterior y los antecedentes personales y familiares del paciente. Algunos factores que permiten realizar el diagnóstico diferencial, incluyen la asociación temporal entre el comienzo, la resolución o exacerbación de la enfermedad física y el trastorno afectivo o su comportamiento relacionado con el consumo o suspensión de determinada sustancia, además del deterioro cognitivo asociado y la adecuada respuesta al tratamiento de la enfermedad de base. Si existen dudas acerca de la posible etiología orgánica, es necesario realizar una completa anamnesis o interrogatorio al paciente, seguido de un cuidadoso examen físico con énfasis neurológico, para planear la conducta de acuerdo a los hallazgos.

7.6 Trastorno de personalidad límite

Los trastornos de personalidad cluster B, pueden compartir con el TAB, la manía y la hipomanía, con manifestaciones de impulsividad, inestabilidad emocional y participación en conductas de riesgo; sin embargo, el diagnóstico diferencial con el trastorno de personalidad límite dependerá de la presencia de crisis repetitivas, tendencia a la automutilación/autoagresión y preocupación por el abandono²⁶.

7.7 Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Los problemas de atención pueden representar una condición independiente, sobre todo en niños y adolescentes. Entre el 85-90% de los niños con trastorno afectivo bipolar, cumplen criterios DSM para TDAH, pero los problemas de atención pueden ser parte de los síntomas del TAB²⁷.

8. Problemas de salud asociados al TAB (comorbilidades)

Se define comorbilidad, a la presencia de dos o más síndromes en el mismo paciente, donde el diagnóstico de uno no excluye los demás. Particularmente en el TAB, existe una alta asociación de sufrir una o más comorbilidades, bien sean de tipo psiquiátrico o médico, lo que aumenta el riesgo de morbilidad en estos pacientes²⁹. Con frecuencia, el TAB coexiste con trastornos del Eje I (trastornos clínicos psiquiátricos) y trastornos del Eje II (trastornos de la personalidad, o trastornos del desarrollo o retraso mental) los cuales dificultan el diagnóstico y el tratamiento³⁰ y, además, suelen preceder el inicio del trastorno bipolar y/u otros trastornos psiquiátricos en la edad adulta y en la adolescencia temprana³¹.

Vale la pena resaltar, que si bien el actual DSM-5 eliminó el sistema multiaxial, la revisión de los artículos a la fecha conservaban dicha clasificación.

Un estudio transversal con 508 pacientes bipolares, evaluó el índice de comorbilidad psiquiátrica entre tres grupos de edad que comprendía: jóvenes (≤ 30 años), adultos (>30 y ≤ 45 años) y adultos mayores (>45 años) principalmente con el Eje I. Los resultados revelaron homogeneidad en la población de estudio en cuanto al género y la presencia de TAB I/II; sin embargo hubo diferencias significativas en relación a la presentación de alguna comorbilidad psiquiátrica. El abuso de sustancias, principalmente de la marihuana ($p = 0.04$) y los trastornos alimentarios como la anorexia ($p = 0.014$) se destacaron en la población joven. Por su parte, el Trastorno Obsesivo Compulsivo fue la comorbilidad de mayor frecuencia en la población adulta ($p = 0.001$)³². A la par fueron identificadas diferencias asociadas al género, en cuanto a la presentación y curso de la enfermedad, siendo el inicio del TAB más temprano en hombres que en mujeres, quienes a su vez experimen-

tan más episodios de depresión, manía mixta y ciclado rápido que los hombres. El TAB II suele ser más común en mujeres que en hombres, así como también la presencia de trastornos médicos y psiquiátricos (enfermedad de la tiroides, migraña, obesidad y trastornos de ansiedad) lo que representa un factor negativo en la recuperación de la enfermedad.^{33,34} En cuanto al abuso de sustancias en la población bipolar en general, el mayor índice es registrado por parte de los hombres más que en las mujeres³⁵ y entre las complicaciones asociadas a este abuso se encuentran mayores tasas de manía, episodios mixtos y ciclados rápidos; a su vez aumenta el tiempo de recuperación, la presencia de trastornos médicos e intentos suicidas³⁶. Los trastornos de ansiedad con frecuencia coexisten en el TAB^{36,37},^{38,39} lo que muchas veces genera solapamiento en cuanto a la sintomatología (tanto en el episodio maniaco como depresivo) y, además, estos pacientes tienden a ser más inestables emocionalmente y tener múltiples comorbilidades como abuso de sustancias, trastornos alimenticios⁴⁰ y de la personalidad⁴¹, intentos de suicidio, ciclado rápido y psicosis⁴². Igualmente, se ha identificado una asociación significativa entre las personas con TAB y el riesgo elevado de sufrir trastorno de pánico^{36,43}, así como TOC, fobia social⁴⁴ y trastorno de estrés post-traumático⁴⁵. El TDAH es una comorbilidad frecuente en la población joven, el cual puede representar un factor negativo en la evolución de la enfermedad (presentación, pronóstico, tratamiento)^{46,47}.

A menudo, es frecuente observar en los pacientes con TAB la presencia de enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus (DM), hipotiroidismo, obesidad, tabaquismo y hábitos alimenticios poco saludables, que predisponen a una disminución en la calidad de vida, mayor prevalencia de comorbilidad médica y mayores costos de la enfermedad⁴⁸. Los pacientes con TAB tienden a presentar más problemas de peso que la población general, lo cual se relaciona principalmente con el uso de estabilizadores del ánimo y antipsicóticos de segunda generación⁴⁹, sumados a la coexistencia de trastornos alimentarios, mayor número de episodios depresivos y la falta de hábitos de vida saludable⁵⁰.

Los trastornos relacionados con el Eje II se asocian con un curso más complejo de la enfermedad, así como una menor tasa de empleo, mayor uso de medicamentos psiquiátricos y mayor incidencia de trastornos por consumo de alcohol y otras sustancias, en comparación con los pacientes bipolares sin comorbilidades en el Eje II⁵¹.

9. Curso y evolución

El TAB puede debutar con un episodio maniaco, hipomaniaco, mixto o depresivo. Aunque las mujeres y los hombres, son más vulnerables a tener un primer episodio de depresión, en los varones se ha encontrado mayor probabilidad de presentar un episodio maniaco inicial. Particularmente en la edad preescolar, este trastorno es difícil de identi-

ficar, puesto que se solapa con el TDAH y su curso clínico varía con respecto a los adultos⁵². En los pacientes jóvenes, la ira, la irritabilidad y los episodios largos hacen parte de las manifestaciones comunes de la manía⁵³.

La aparición del TAB aumenta durante la adolescencia tardía y la adultez temprana (generalmente entre las edades de 15 y 30 años). No es frecuente la aparición de un primer episodio maniaco a la edad de 60 años, en cuyo caso los síntomas estarían relacionados probablemente con una condición médica o neurológica (por ejemplo, accidente cerebrovascular, tumor, o la demencia) o medicamentos.

Generalmente, transcurren 4 años o más entre el primer y el segundo episodio, sin embargo, este tiempo es variable debido a las características de la enfermedad¹⁴. El 90% de los pacientes bipolares tienen al menos una hospitalización psiquiátrica y dos tercios tienen dos o más hospitalizaciones en su vida. En este sentido, se ha observado que los síntomas depresivos son más frecuentes que los maníacos durante el curso de la enfermedad, y que los episodios hipomaniacos no son tan severos como los maníacos, en los que se altera la funcionalidad de la persona⁵⁴.

10. Suicidio

Los pacientes con TAB tienen un alto riesgo de suicidio. Este comportamiento ocurre, particularmente con mayor frecuencia, durante los episodios depresivos graves o mixtos, en pacientes con inicio temprano de la enfermedad. Con menor frecuencia, se presenta en el contexto de un episodio maniaco o eutimia⁵⁵.

A lo largo de la vida, el riesgo de suicidio se ha calculado en 14% y anualmente en 2.5%. En los pacientes bipolares, la mortalidad por suicidio es 25 veces mayor que en la población general. A través de estudios en la comunidad norteamericana, se han documentado intentos suicidas en el 29% de los sujetos con TAB entrevistados, en comparación con 15.9% de los pacientes unipolares y 4.2% de los pacientes con trastornos del Eje I. Además, 40% de los pacientes involucrados en un comportamiento suicida, grave requirieron cambio en el tratamiento clínico y hasta 18% realizaron intentos suicidas, posteriores al ajuste de la terapia y a pesar del tratamiento agresivo⁵⁶. del mismo modo se ha establecido que entre 25 y 50% de los pacientes bipolares intentan suicidarse al menos una vez en su vida, siendo este riesgo mayor en los pacientes con TAB II que con TAB I⁵⁷; aunque en un meta-análisis llevado a cabo por Novick et al.⁵⁸, se concluyó que no hay diferencias significativas en la tasa de intentos suicidas entre ambos subtipos de TAB, no obstante los sujetos con TAB II usan métodos más violentos y letales que quienes padecen TAB I.

En cuanto al período de mayor riesgo de suicidio, numerosos estudios prospectivos han determinado que el tiempo comprendido entre los 6 y 12 meses posteriores a un alta hospitalaria, es el de mayor vulnerabilidad para este desenlace. Así mismo, se ha documentado que el 38% de los suicidios ocurren en los primeros 2 años de la hospitalización inicial y 61% en los siguientes 5 años, reconociéndose incluso un riesgo persistente durante más de 25 años de seguimiento⁵⁹.

Puntos clave

- El TAB es un trastorno mental crónico que se manifiesta con períodos de elevación del estado del ánimo y episodios depresivos, generalmente separados por intervalos asintomáticos (eutimia).
- Existen dos tipos de TAB: En el tipo I, la elevación del estado del ánimo corresponde a la manía, que reduce significativamente la funcionalidad y requiere manejo hospitalario; en el tipo II, se presenta como hipomanía, que es más corta y de menor intensidad. Ambos requieren la presencia de al menos un episodio depresivo.
- Aunque se desconoce la etiología del TAB, se cree que es una enfermedad genética influenciada por factores neurobiológicos y medioambientales.
- Según la OMS, el TAB representa la sexta causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo.
- Los diagnósticos diferenciales del TAB incluyen: Depresión unipolar, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos orgánicos, trastorno de personalidad límite y TDAH, entre otros.
- El riesgo suicida en los pacientes con TAB es 25 veces mayor que en la población general y casi el doble, en comparación con los pacientes que padecen depresión unipolar.

Bibliografía

¹American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

²Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet.* 1999;36(8):585.

³Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet.* 2009 Jan 17;373(9659):234-9.

⁴DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* 7th ed. 2008.

⁵Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 2002;68:167-181.

⁶Baldessarini RJ, Tondo L. Suicide risk and treatments for patients with bipolar disorder. *JAMA.* 2003;290:1517-1519.

⁷Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61Suppl 9:47.

⁸Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res* 2000; 34(3): 193-200.

⁹Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE Jr, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry.* 2003 Jan;64(1):53-9.

¹⁰Baca-García E, Perez-Rodríguez MM, Basurte-Villamor I, López-Castromán J, Fernández del Moral AL, Jiménez-Arriero MA, González de Rivera JL, Saiz-Ruiz J, Leiva-Murillo JM, de Prado-Cumplido M, Santiago-Mozos R, Artés-Rodríguez A, Oquendo MA, de Leon J. Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Jun;115(6):473-80.

¹¹Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 May;64(5):543-52. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Sep;64(9):1039.

¹²Das AK, Olfson M, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Blanco C, Feder A, Gross R, Neria Y, Lantigua R, Shea S, Weissman MM. Screening for bipolar disorder in a primary care practice. *JAMA.* 2005;293(8):956.

¹³Grupo de Investigación en Salud Mental – Universidad CES, Secretaría de Salud de Medellín – Grupo de Salud Mental. Primer Estudio Poblacional de Salud Mental Medellín, 2011-2012. Medellín, Colombia: Yolanda Torres de Galvis; 2012. 351 p.

¹⁴American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder, Second Edition, 2002. <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1669577> (Acceso: 21/01/2013)

¹⁵Ministerio de Protección Social. Estudio Nacional de Salud Mental - Colombia 2003.

¹⁶Yepes LE. Trastorno Bipolar. En: Toro RJ, Yepes LE, Palacio CA, editores. *Psiquiatría.* 5ª Ed. Medellín. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); 2010, p195-208.

¹⁷Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2003 Aug;5(4):231-42. Review.

¹⁸Spearing M. *Bipolar Disorder.* 2nd ed. Bethesda (MA): National Institute of Mental Health; 2001.

¹⁹Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 Feb;64(2):161-74.

²⁰Uribe F, Zorrilla I. Trastorno bipolar. En: Manual del residente de psiquiatría. Tomo 1. ENE Life Publicidad S.A. y Editores, 2009;295-302.

²¹Grunze H. The Clinical Side of Bipolar Disorders. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44 (Suppl. 1): S43 – S48

²²Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008 Feb;10(1 Pt 2):144-52.

²³Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, Ballesteros J, Lopez P, Ezcurra J, Figuerido JL, de Leon J. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord.* 1998 Jul;50(1):41-4.

²⁴Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. En: Sadock BJ, Sadock VA, editores. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Volume I. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 1999;1371.

²⁵Akiskal HS. La hipomanía y las taxonomías. En: Vieta E, editor. *Hipomanía.* Madrid: Aula Médica, 2002;71-5.

²⁶Goldberg JF. Differential diagnosis of bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2010 Feb;15(2 Suppl 3):4-7.

²⁷Vieta E, Salva J. Diagnóstico diferencial de los trastornos bipolares. En: Vieta E, Gasto C, editores. *Trastornos bipolares.* Barcelona: Springer-Verlag, 1997;175-93.

²⁸Vieta E, Cirera E. Trastornos bipolares orgánicos. En: Vieta E, Gasto C, editores. *Trastornos bipolares.* Springer-Verlag, 1997;479-95.

²⁹Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidity of bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2005;67:1-8.

³⁰Vieta, E., Colom, F., Corbella, B., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, C., 2001. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord.* 3, 253–258.

³¹Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: a community-based longitudinal investigation. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1679–81.

- ³²ell'Osso B, Buoli M, Bortolussi S, Camuri G, Vecchi V, Altamura AC. Patterns of Axis I comorbidity in relation to age in patients with Bipolar Disorder: a cross-sectional analysis. *J Affect Disord.* 2011 Apr;130(1-2):318-22.
- ³³Sit D. Women and bipolar disorder across the life span. *J Am Med Womens Assoc.* 2004 Spring;59(2):91-100. Review.
- ³⁴Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2003 Sep;26(3):595-620. Review.
- ³⁵Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2001 Aug;3(4):181-8. Review.
- ³⁶Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2005 Jan-Feb;67(1):1-8. Review.
- ³⁷Perugi G, Akiskal HS, Toni C, Simonini E, Gemignani A. The temporal relationship between anxiety disorders and (hypo)mania: a retrospective examination of 63 panic, social phobic and obsessive-compulsive patients with comorbid bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2001 Dec;67(1-3):199-206.
- ³⁸Goldstein BI, Levitt AJ. Prevalence and correlates of bipolar I disorder among adults with primary youth-onset anxiety disorders. *J Affect Disord.* 2007 Nov;103(1-3):187-95.
- ³⁹Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry.* 2007 Mar;52(3):175-81.
- ⁴⁰McElroy SL, Kotwal R, Keck PE Jr, Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord.* 2005 Jun;86(2-3):107-27. Review.
- ⁴¹Bowden CL. Comorbidities with bipolar disorders: significance, recognition, and management. *CNS Spectr.* 2010 Feb;15(2 Suppl 3):8-9; discussion 17.
- ⁴²Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry.* 2007 Mar;52(3):175-81.
- ⁴³Goodwin RD, Hoven CW. Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity. *J Affect Disord.* 2002 Jun;70(1):27-33.
- ⁴⁴Perugi G, Frare F, Madaro D, Maremmanni I, Akiskal HS. Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection? *J Affect Disord.* 2002 Feb;68(1):33-9.
- ⁴⁵Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord.* 2002 Feb;68(1):1-23. Review.
- ⁴⁶Waxmonsky J. Assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with comorbid psychiatric illness. *Curr Opin Pediatr.* 2003 Oct;15(5):476-82. Review.

- ⁴⁷Kunwar A, Dewan M, Faraone SV. Treating common psychiatric disorders associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Apr;8(5):555-62. Review.
- ⁴⁸McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry.* 2005 Apr-Jun;17(2):83-93. Review.
- ⁴⁹Moreno C, Merchán-Naranjo J, Alvarez M, Baeza I, Alda JA, Martínez-Cantarero C, Parellada M, Sánchez B, de la Serna E, Giráldez M, Arango C. Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses. *Bipolar Disord.* 2010 Mar;12(2):172-84.
- ⁵⁰Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry.* 2003 Dec;64(12):1426-35. Review.
- ⁵¹Kay JH, Altshuler LL, Ventura J, Mintz J. Impact of axis II comorbidity on the course of bipolar illness in men: a retrospective chart review. *Bipolar Disord* 2002;4:237-42.
- ⁵²Wozniak J. Recognizing and managing bipolar disorder in children. *J Clin Psychiatry.* 2005;66Suppl 1:18-23. Review.
- ⁵³Chang KD. Course and impact of bipolar disorder in young patients. *J Clin Psychiatry.* 2010 Feb;71(2):e05. Review.
- ⁵⁴Keck, P. Bipolar disorder in adults: Epidemiology and diagnosis. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- ⁵⁵Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, Zalsman G, Zemishlany Z, Carli V; European Psychiatric Association. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry.* 2012 Feb;27(2):129-41.
- ⁵⁶Oquendo MA, Chaudhury SR, Mann JJ. Pharmacotherapy of suicidal behavior in bipolar disorder. *Arch Suicide Res.* 2005;9(3):237-50.
- ⁵⁷Treuer T, Tohen M. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. *Eur Psychiatry.* 2010 Oct;25(6):328-33.
- ⁵⁸Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord.* 2010 Feb;12(1):1-9.
- ⁵⁹Oquendo MA, Currier D, Mann JJ. Prospective studies of suicidal behavior in major depressive and bipolar disorders: what is the evidence for predictive risk factors? *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Sep;114(3):151-8.

Capítulo 2

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

1. Conceptos generales

1.1 Atención Farmacéutica:

La Atención Farmacéutica (AF), es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades .

En el mismo sentido, recientemente se ha establecido que la AF es la participación activa del farmacéutico, en la mejora de la calidad de vida del paciente, mediante la dispensación, indicación farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico. Esta participación, implica la cooperación con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente, así como su intervención en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades².

1.2 Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT):

El SFT, es la práctica profesional en la cual, el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos, mediante la detección de PRUM (Problemas Relacionados con la Utilización de Medicamentos; considerados como Problemas Relacionados con Medicamentos –PRM- en España) y la prevención y resolución de RNM (Resultados Negativos Asociados a los Medicamentos), de forma

continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

Con este servicio, se busca alcanzar la máxima efectividad y seguridad de los medicamentos que el paciente va a utilizar o ya está utilizando³, siendo una vía, para que el farmacéutico contribuya a la utilización efectiva, segura y económica de los medicamentos, dentro del proceso de atención en salud, cumpliendo con las funciones básicas de informar y educar al paciente y realizar el seguimiento de los resultados alcanzados con la farmacoterapia.

De esta definición de SFT es preciso que se consideren ciertos aspectos¹:

- El SFT aborda de manera global todos los problemas de salud y los medicamentos que utiliza el paciente, centrándose en la valoración de la necesidad, efectividad y seguridad de la farmacoterapia. Por ello, debe ser un servicio donde el farmacéutico debe priorizar los casos en los que considere que un paciente, por sus características clínicas, requiere de una evaluación y seguimiento más cercano de los resultados que se buscan con la utilización de la farmacoterapia, o existe un alto riesgo de la presentación de efectos no deseados. En este sentido, los pacientes con problemas de salud crónicos son uno de los grupos de pacientes que tienen una mayor probabilidad de presentación de RNM o PRUM.

- La detección, prevención y resolución de RNM requiere de la valoración y evaluación continuada de los efectos de los medicamentos que utiliza el paciente. Por ello, el SFT es una actividad clínica, en la que el farmacéutico debe detectar (identificar) cambios en el estado de salud del paciente atribuibles a la utilización de la farmacoterapia. Función que requiere de la definición y valoración de variables clínicas (síntomas, signos, eventos clínicos, mediciones metabólicas o fisiológicas) que permitan determinar si la farmacoterapia es necesaria, efectiva y/o segura, idealmente de forma cuantitativa⁴.

- La realización del SFT requiere de la colaboración e integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinario de salud que atiende al paciente. Dentro de este equipo, el farmacéutico debe conocer y definir su rol y limitaciones, en el manejo y cuidado de los problemas de salud, aportando cuando lo crea conveniente, su juicio clínico desde la perspectiva del medicamento.

- El SFT debe proveerse de forma continuada y, por tanto, el farmacéutico debe cooperar y colaborar con el paciente durante el tiempo que lo requiera. Para ello debe centrarse, además de la prevención o resolución de los RNM, en el tratamiento integral de los problemas de salud del paciente. Para intentar prolongar su continuidad en el tiempo, en el SFT debe diseñarse de un plan de actuación para preservar o mejorar el estado de salud del paciente, así como para evaluar de forma continua los resultados de las intervenciones realizadas para alcanzar tal fin.

- El SFT se realiza de forma sistematizada y se ajusta a unas directrices o pautas coherentes y relacionadas entre sí, con el objetivo de mejorar o mantener el estado de salud del paciente. El SFT necesita del diseño y desarrollo de procedimientos (métodos), fácilmente aplicables en cualquier ámbito asistencial, que establezcan un modo estructurado y ordenado de actuar, centren el trabajo (intervención) del farmacéutico y aumenten la probabilidad de éxito de la intervención.

- El SFT debe realizarse de forma documentada y, por tanto, requiere que el farmacéutico adopte un papel activo en el diseño y elaboración de sistemas de registro que le permitan documentar su actividad y asumir la responsabilidad correspondiente.

La realización de actividades de AF, en especial el SFT, requiere, como mínimo, del entendimiento y aplicación de los conceptos y orientaciones establecidas en el Consenso español sobre Atención Farmacéutica, el Documento de Consenso FORO de Atención Farmacéutica, el Segundo Consenso de Granada sobre PRM, el Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM y en el Método Dáder^{8,9,10}. Entre estas publicaciones, resulta pertinente destacar los siguientes conceptos:

- **Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):** Son aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos, causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación². Este término podría considerarse equivalente al de Problemas Relacionados con la Utilización de Medicamentos (PRUM), definido en la legislación de Colombia^{11,12}, los cuales se entienden como causas prevenibles de RNM, asociadas a errores en la medicación (prescripción, dispensación, administración o uso por parte del paciente o encargado de su cuidado), incluyendo las falencias y deficiencias en el sistema de suministro de medicamentos, asociados principalmente, a la ausencia en los Servicios Farmacéuticos, de procesos de gestión técnico-administrativos, que garanticen la existencia de medicamentos necesarios, efectivos, seguros y que cumplan con los criterios de calidad establecidos y con la documentación e información suficiente, actualizada y clara para su utilización correcta.



Figura 2.1. Clasificación de los problemas relacionados con la utilización de medicamentos (PRUM) dependiendo del momento y de la fase del proceso de uso (cadena terapéutica) en que se puedan presentar.

- Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM): Son resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos².

- Clasificación de los RNM: La clasificación de los RNM se fundamenta en las tres necesidades básicas de una farmacoterapia: necesaria, efectiva y segura; a partir de las cuales el Tercer Consenso de Granada establece los siguientes RNM (figura 2.2).

Necesidad	Efectividad	Seguridad
Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir un medicamento que necesita	Inefectividad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.	Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
Efecto de medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita	Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación	Inseguridad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Figura 2.2 Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) de acuerdo al Tercer Consenso de Granada.

- Clasificación de los PRUM: Dependiendo del momento y de la fase del proceso de uso (cadena terapéutica) en que se puedan presentar, los PRUM pueden ser de 6 tipos (figura 2.1).

1.3 Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico

El método Dáder^{8,9,10}, es una herramienta desarrollada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, España, para facilitar la realización y el cumplimiento de los objetivos del SFT. Este método, actualmente en su tercera versión, ha sido acogido y adaptado en Colombia desde hace varios años. La figura 2.3 ilustra el proceso de SFT.

El Método Dáder, incluye 9 pasos o etapas, donde la elaboración del primer estado de situación del paciente, la evaluación e identificación de sospechas de RNM, las intervenciones para resolver los RNM y la elaboración de un nuevo estado de situación del paciente, constituyen los puntos esenciales del SFT, como se describe a continuación:

1.3.1 Elaboración del primer estado de situación: a cada paciente, el farmacéutico debe elaborar el primer estado de situación. La información necesaria la obtiene de una entrevista concertada con el paciente, a la que éste acude con sus medicamentos y la información de sus problemas de salud. Debe enfatizarse con el paciente, en la importancia de llevar a la cita, la bolsa de medicamentos y los resultados de pruebas de laboratorio más recientes. Es clave, además, que la información de la entrevista, se complemente con la historia clínica del paciente y que se puedan resolver las inquietudes que surjan, con el médico tratante.

En el estado de situación, deben quedar registrados los problemas de salud (detallando la fecha de inicio, si el problema está controlado o no, etc) y, en la misma línea en la que aparece el problema de salud, los medicamentos (principio activo, estrategia terapéutica, fecha de inicio de la terapia, pauta posológica prescrita, pauta utilizada por el paciente)^{13,14,15}.

1.3.2 Evaluación e identificación de sospechas de RNM:(Resultados negativos de la medicación): El cumplimiento de ésta fase requiere de la revisión y documentación bibliográfica de los aspectos claves sobre los problemas de salud y los medicamentos registrados en el estado de situación.

• **De los problemas de salud se deben establecer:** Objetivos a conseguir en el control del problema, hábitos higiénico-dietéticos saludables y tratamiento no farmacológico coadyuvante, otros problemas de salud relacionados que puedan contribuir al agravamiento de las consecuencias del problema de salud y sus indicadores correspondientes, consecuencias posibles de la falta de control del problema de salud y estrategias farmacológicas habituales.

• **De los medicamentos, se debe tener claridad sobre los siguientes aspectos:**

¿Para qué?

Indicaciones aprobadas.

¿Qué le hace el fármaco al organismo (cómo y cuándo actúa, efectos)?

Mecanismo de acción, efectos generados y tiempo que debe transcurrir para que se presenten los efectos. Alteraciones que puede generar sobre resultados de pruebas analíticas (interacciones medicamento-pruebas de laboratorio) o en la disponibilidad o efectos de nutrientes (interacciones medicamento-nutrientes), al igual que problemas de salud o estados fisiológicos en los que sus efectos pueden variar cuantitativa o cualitativamente (interacciones medicamento-enfermedad, definidas habitualmente como precauciones y contraindicaciones) e identificar otros fármacos que pueden potenciar o antagonizar sus efectos deseados o no deseados (interacciones farmacodinámicas).

¿Qué le hace el organismo al fármaco (absorción, distribución y eliminación)?

Aspectos claves que determinan las concentraciones plasmáticas que se alcanzan con la pauta utilizada del fármaco, incluyendo los factores que pueden generar cambios biofarmacéuticos o farmacocinéticos y favorecer el aumento o disminución en sus concentraciones, lo que puede conducir a que se presenten problemas de efectividad o seguridad (interacciones farmacocinéticas).

Con la información recolectada y analizada, se procede a identificar las posibles sospechas de RNM que pueda presentar el paciente. Para ello, a los medicamentos de cada línea del estado de situación, se les deben plantear los siguientes interrogantes:

• **¿El (los) medicamento(s) es (son) necesario(s)?** Se acepta que los medicamentos que tratan el problema de salud son necesarios si están indicados para tratar dicho problema. Si la respuesta es “no es necesario” es porque no se identifica un problema de salud que justifique el uso de un medicamento.

• **¿El (los) medicamento(s) es (son) efectivo(s)?** La pregunta de efectividad se hace conjuntamente para todos los medicamentos implicados en el abordaje del problema de salud, puesto que, en caso de que no exista tal efectividad, resulta difícil atribuírselo a un medicamento concreto. Se considera que la estrategia terapéutica es efectiva (respuesta “sí”) cuando se han conseguido los objetivos terapéuticos identificados en la fase de estudio y en el tiempo suficiente para dicha valoración, el cual puede variar para los diferentes medicamentos. Por el contrario, la respuesta es “no”, cuando no se han alcanzado dichos objetivos. En este caso se identifica una sospecha de RNM por ineffectividad, que puede ser dependiente o no de la cantidad de medicamento.

• **¿El medicamento es seguro?** A diferencia de los apartados anteriores, la seguridad es particular de cada medicamento; por ello, la pregunta debe hacerse a cada uno de los integrantes de la estrategia terapéutica y el RNM por inseguridad, debe asignarse al medicamento que pueda producir el problema. Si la respuesta es “sí” existe una sospecha de RNM por inseguridad, la cual puede ser dependiente o no de la cantidad de medicamento.

• **¿Más medicamentos?** Si hubiese más medicamentos en el estado de situación, el farmacéutico debe avanzar a la siguiente línea del estado de situación y seguir el proceso indicado antes.

• **¿Se identificó algún problema de salud que no está siendo tratado y que no sea causado por ineffectividad o inseguridad de alguno de los medicamentos anteriores?** Si la respuesta es afirmativa, se identifica una sospecha de RNM asociado a no recibir una medicación necesaria.

1.3.3 Intervención para resolver los PRM: En esta fase, se pretende resolver los PRM y PRUM detectados y establecer un plan de seguimiento, para evitar la aparición de nuevos RNM. La intervención debe realizarse directamente con el paciente o con el médico (cuando el problema de salud requiera de la valoración médica o esté relacionado con medicamentos de prescripción médica) y finaliza con la verificación del resultado de la decisión del médico, es decir si ha desaparecido o no el motivo de la intervención, en el tiempo suficiente para que ello se pueda valorar.

1.3.4 Nuevo estado de situación del paciente: El desenlace de la intervención da lugar a otro estado de situación. En función de que continúen existiendo RNM o no, se continuará el plan de actuación, susceptible de ser modificado con el paciente si no está dando resultado o se realizará un plan de seguimiento, con la monitorización adecuada de los problemas que tenga el paciente, de acuerdo a las características de dichos problemas y a la idiosincrasia de la persona que los sufre.

2. Beneficios de la implementación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) a pacientes con TAB

La implementación de programas de SFT en Colombia ^{13,14,15}, ha mostrado beneficios para el sistema de salud e impactos importantes sobre el cumplimiento de las metas terapéuticas, contribuyendo a la reducción de los problemas de inseguridad con el mal uso de los medicamentos y a la disminución de las tasas de fracaso terapéutico, creando una cultura muy importante, sobre el uso racional y adecuado de los medicamentos. En el mismo sentido, la idoneidad y conocimiento del profesional farmacéutico, le ofrecen la oportunidad de integrarse en el campo asistencial, a los equipos multidisciplinarios de atención integral en salud.

Las instituciones que manejan servicios y unidades de atención hospitalaria o ambulatoria de pacientes con enfermedades psiquiátricas, se favorecen de manera directa con la prestación de los servicios de AF, especialmente del SFT, optimizando el recurso humano, fortaleciendo sus equipos de trabajo, mejorando la prestación del servicio, los niveles de satisfacción de los usuarios, el control de los pacientes, la minimización de los fallos terapéuticos y de las interacciones medicamentosas adversas. Asimismo, se observa que la participación del químico farmacéutico en la atención de los pacientes, tiene efectos sobre la disminución de las hospitalizaciones, consultas ambulatorias o de urgencias por problemas de ineffectividad o seguridad, constituyendo indicadores positivos, de la gestión en salud.

No obstante, el beneficiario más importante de un programa de SFT es el paciente. En este caso el paciente con TAB, puesto que puede estar más tiempo libre de síntomas y de eventos indeseados asociados a la medicación, mejora su percepción de la realidad y su calidad de vida, así mismo, su interacción con el medio social y con su entorno. Se mejora el cumplimiento con la terapia y la adherencia a la misma, aprende a utilizar los medicamentos de una manera más comprometida y conoce mejor su enfermedad.

Estos aspectos anotados son relativamente fáciles de medir, pero existen un sin número de beneficios intangibles que apuntan a la mejoría de las relaciones interpersonales, del entorno productivo, laboral y económico de los pacientes, como también al bienestar físico y social de los pacientes para que alcancen sus propias metas.

Puntos clave

- Con la implementación de programas de SFT a pacientes con TAB, el químico farmacéutico contribuye a la obtención de mejores resultados terapéuticos y por ende, coopera con las funciones del médico y los demás profesionales de la salud, en la mejoría de la calidad de vida del paciente y de su familia.
- Durante el SFT, una de las tareas fundamentales del farmacéutico, como profesional de la salud experto en medicamentos, es ayudar a la prevención de los riesgos iatrogénicos evitables y a mejorar la efectividad y seguridad de los medicamentos, dando respuesta a la necesidad social existente, que demanda ser atendida.
- El método Dáder de SFT tiene como objetivo la detección de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM/PRUM), para la prevención y resolución de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados positivos, concretos y evaluables que mejoren la calidad de vida del paciente.
- La definición de la situación clínica específica del paciente facilita el entendimiento de los objetivos terapéuticos que el médico busca y la intensidad del tratamiento. La claridad y precisión de esta situación clínica es clave para identificar posibles RNM de ineffectividad de los tratamientos empleados y de necesidad.
- En pacientes con TAB, el objetivo de la primera entrevista es obtener la mayor información útil desde la perspectiva farmacéutica, para lograr un SFT integral. Se debe indagar al paciente por diagnósticos médicos que indiquen la presencia o ausencia de problemas de seguridad de los medicamentos que utiliza el paciente, al igual que problemas de adherencia.

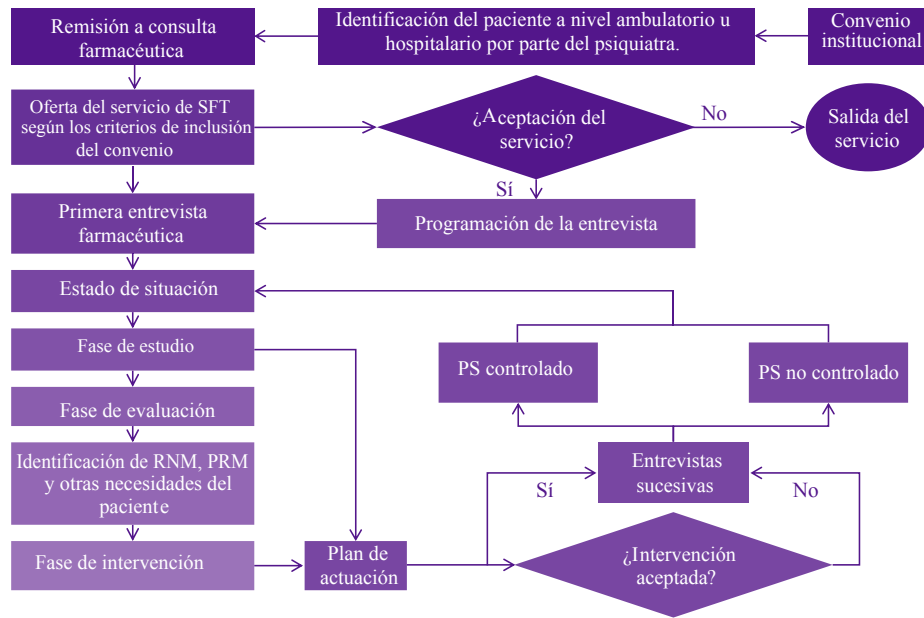


Figura 2.3. Proceso del servicio de seguimiento farmacoterapéutico en el contexto colombiano.¹⁰

Bibliografía

- ¹ Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez F. Atención Farmacéutica. Conceptos, procesos y casos prácticos. Madrid, Ediciones Ergón. 2007. Capítulo 5: 87-136.
- ² Grupo de Expertos. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ars Pharm 2001; 42:221-41.
- ³ Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharm 2007; 48:5-17.
- ⁴ Amariles P, Faus MJ, Sabater D, Machuca M, Martínez-Martínez F. Seguimiento farmacoterapéutico y parámetros de efectividad y seguridad de la farmacoterapia. El farmacéutico 2006; 162:84-100.
- ⁵ Grupo de Expertos. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ars Pharmaceutica 2001; 42:221-41.
- ⁶ FORO de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Madrid. 2008. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es (Acceso: 10/06/2014).
- ⁷ Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada Sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Ars Pharmaceutica 2002; 43:175-84.
- ⁸ Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain): Dader method to provide pharmacotherapy follow up. Ars Pharm 2005; 46:309-37.
- ⁹ Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain): Pharmacotherapy Follow-up: The Dader Method (3rd revision: 2005). Pharmacy Practice 2006; 4:44-53.
- ¹⁰ Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus MJ. Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Tercera Edición 2007. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. 2007. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es (Acceso: 10/06/2014).
- ¹¹ República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Decreto Número 2200 de 2005. Disponible en: http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO%202200%20DE%202005.PDF (Acceso: 01/07/2014).
- ¹² Salazar-Ospina A, Benjumea DM, Amariles P. Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2011 Sep; 29(3): 329-340.
- ¹³ Agudelo N, Cifuentes J, Amariles P. Impacto de la intervención del químico farmacéutico en el proceso de atención ambulatoria en una institución de salud en Medellín-Colombia. Pharm Care Esp 2003; 5:1-12.
- ¹⁴ Amariles P, Giraldo N. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el contexto de Colombia. Seguir Farmacoter 2003; 1:99-104.
- ¹⁵ Amariles P, Giraldo NA, Toro-Pareja V, et al. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en instituciones de salud de Colombia. Revista VITAE: Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia 2005; 12:29-38.

Capítulo 3

APORTES PARA LA REALIZACIÓN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

En este capítulo, se presentan diferentes elementos dirigidos a orientar a los químicos farmacéuticos en el proceso de SFT a pacientes con TAB, tomando como referencia los lineamientos del método DADER, los cuales se complementan y ajustan a la experiencia práctica de SFT a pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar en Colombia.

A. Aspectos generales:

- Ofrecer el programa de SFT a las aseguradoras e instituciones de salud.
- Definir los responsables de llevar a cabo el proceso.
- Definir el espacio físico.
- Definir los recursos logísticos.
- Talento humano.
- Definir la población objeto.

B. Brindar información al grupo de pacientes sobre el tipo de programa a realizar y obtener de su parte, el consentimiento informado.

C. Mantener una comunicación directa y continua con el equipo interdisciplinario de salud involucrado en la atención del paciente: Psiquiatras, psicólogos clínicos, trabajadores sociales, nutricionistas, terapeutas ocupacionales, médicos generales, enfermeras y demás personal de apoyo.

D. Tener acceso a la información requerida: historia clínica, paraclínicos, escalas de valoración psiquiátrica y psicológica, registros de farmacia, entre otros.

E. Realizar la captación del paciente a partir de una base de datos o por remisión o identificación del paciente a nivel ambulatorio u hospitalario por parte del psiquiatra, personal de enfermería o personal de farmacia (lo que aplique).

F. Presentar y retroalimentar continuamente los resultados del programa de SFT al personal de la institución donde se desarrolla el servicio.

1. Aspectos relacionados con la efectividad del tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar

La identificación y medición de la efectividad en la enfermedad bipolar suele ser complicada, tal vez porque no hay un parámetro cuantificable estándar que permita comprobar la mejoría de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. Esencialmente, el psiquiatra realiza la evaluación del paciente (cuando aplique, a familiares y cuidadores) a través de la observación y el interrogatorio, buscando sintomatología relacionada con la enfermedad y otros factores adicionales, que pueden influir sobre la gravedad y el curso del trastorno.

Aunque el examen mental es el modelo de medida más utilizado por los psiquiatras en la práctica clínica, a lo largo del tiempo se han desarrollado diversos métodos de evaluación (entrevistas, escalas, cuestionarios) buscando contribuir a la precisión diagnóstica y a la caracterización de diversos cuadros psicopatológicos, por medio de la recolección de datos clínicos y la aplicación de criterios específicos.

En la tabla 3.1 se muestran los aspectos básicos del examen mental y en el anexo 2, se describen detalladamente sus componentes.

Tabla 3.1. Aspectos básicos del examen mental.

1. Trastornos de la conducta motora y la actitud	Temblor, distonía, acatisia, inquietud, agitación, bradiquinesia, impulsividad, aislamiento.
2. Trastornos de la conciencia	Alerta, confusión, estupor, coma, somnolencia, insomnio (conciliación/reconciliación), hipersomnía.
3. Trastornos de la orientación	Persona, espacio, tiempo.
4. Trastornos de la atención	Hipoprosexia, hiperprosexia, distráctil.
5. Trastornos sensorceptivos	Alucinaciones visuales, auditivas, olfativas, gustativas, táctiles.
6. Trastornos de la memoria	Remota, reciente e inmediata.
7. Trastornos del pensamiento (contenido/expresión)	Curso- velocidad: taquipsiquia, bradipsiquia, bloqueo; Desorganización del pensamiento: circunstancialidad, incoherencia o disgregación, asociación laxa de ideas, fuga de ideas, ensalada de palabras, respuestas tangenciales e irrelevantes, neologismos; Contenido- Ideas delirantes: autorreferenciales, persecutorias, mágicas, de influencia, grandeza o megalomaniacas, somáticas, nihilistas. Ideas sobrevaloradas: minusvalía desesperanza, culpa, hipocondríacas, místicas
8. Trastornos de la afectividad	Tristeza, disforia, anhedonia, alegría, exaltación, ansiedad, temor, pánico, irritabilidad, embotado, ambivalencia, mixto.
9. Trastornos de la inteligencia	Inteligencia, aptitudes, retardo mental, demencia.
10. Juicio: introspección y prospección	Ausencia de introspección, precaria, pobre, aceptable, adecuada. Juicio: desviado, debilitado, anulado.

Tomada de Yepes LE. Trastorno Bipolar. En: Toro RJ, Yepes LE, Palacio CA, editores. *Psiquiatría*. 5ª Ed. Medellín. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); 2010, p195-208.

El uso de las escalas de evaluación psiquiátrica, ofrece múltiples ventajas en el abordaje integral de los pacientes con enfermedades mentales, porque permiten identificar a los individuos que necesitan tratamiento, seguimiento o cualquier otra intervención, ayudan a establecer diagnósticos clínicos de acuerdo a sistemas de clasificación como el DSM o el CIE-10 y evalúan características clínicas más allá del diagnóstico, para facilitar la toma de decisiones terapéuticas y definir el nivel de complejidad requerido para la atención de los pacientes. Asimismo, constituyen herramientas para determinar estados de discapacidad desde el punto de vista administrativo y legal, sirven para documentar el desempeño de los sistemas de salud y proporcionan medidas que pueden ser útiles en términos investigativos.

Continúa página 45

1.1 Herramientas para la evaluación de la efectividad de la terapia en el TAB

1.1.1 Evaluación de la depresión

- **Escala de Depresión de Hamilton (HDRS o HAM-D)**

Es el instrumento más usado para evaluar la gravedad de la depresión¹. Fue desarrollado por Hamilton² en 1960. Consiste en una lista de chequeo, heteroaplicada, diseñada para usarse en pacientes con antecedentes de depresión y que permite evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y la respuesta al tratamiento.

La versión original incluía 21 ítems y posteriormente el mismo autor publicó³ una versión reducida de 17, que es la recomendada actualmente⁴. La HDRS comprende características esenciales de la depresión, como la disminución del estado de ánimo, la pérdida de interés en actividades habituales y características asociadas como ansiedad e hipocondriasis⁵.

Los ítems son valorados en un rango de 0-4 o 0-2. En total, el intervalo de puntuación final está entre 0-52 y el tiempo indicado para su aplicación son los últimos 7 días. En promedio se requieren 15-30 minutos para diligenciar la escala.

No hay un consenso definido en cuanto a la valoración de la HDRS, por lo cual diversos autores han propuesto varios puntos de corte, como se muestra en la tabla 3.2.

La respuesta al tratamiento se define como una disminución mayor o igual al 50% de la puntuación inicial de la escala; una respuesta completa corresponde a la reducción entre el 25-49% del valor basal y la no respuesta está determinada por una disminución inferior al 25% del puntaje inicial. Por lo general, el estado de remisión o asintomático, corresponde a un puntaje en la escala menor a 7 u 8 en otras publicaciones⁶.

Tabla 3.2. Puntos de corte para la interpretación de la HDRS.

		Puntaje HDRS				
		Bech 1996	APA 2000	Furukawa 2007	NICE 2009	Baer 2010
No deprimido	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4	4
	5	5	5	5	5	5
	6	6	6	6	6	6
	7	7	7	7	7	7
Menor	8	8	8	8	8	8
	9	9	9	9	9	9
	10	10	10	10	10	10
	11	11	11	11	11	11
	12	12	12	12	12	12
Menos que mayor	13	13	13	13	13	13
	14	14	14	14	14	14
	15	15	15	15	15	15
	16	16	16	16	16	16
	17	17	17	17	17	17
Mayor	18	18	18	18	18	18
	19	19	19	19	19	19
	20	20	20	20	20	20
	21	21	21	21	21	21
	22	22	22	22	22	22
	23	23	23	23	23	23
	24	24	24	24	24	24
Grave	25	25	25	25	25	25
	26	26	26	26	26	26
	27	27	27	27	27	27
	28	28	28	28	28	28
	29	29	29	29	29	29
	30	30	30	30	30	30
	31	31	31	31	31	31

Tomada y modificada de Kriston L, von Wolff A. Not as golden as standards should be: interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Affect Disord.* 2011 Jan;128(1-2):175-7.

Otras escalas para evaluar la depresión

La tabla 3.3 resume algunas características de los instrumentos para evaluar la depresión:

Tabla 3.3 Instrumentos para evaluar la depresión

Escala	Nro. Items	Aplicación	Tiempo requerido (min)	Interpretación
PHQ-9	9	Autoadministrada	3	0-4: No depresión 5-9: Depresión leve 10-14: Depresión moderada 15-19: Depresión moderadamente grave >20: Depresión grave
BDI-II	21	Autoadministrada	5-10	0-13: Depresión mínima 14-19: Depresión leve 20-28: Depresión moderada 29-63: Depresión grave
MADRS	10	Heteroaplicada	15	0-6: No depresión 7-19: Depresión menor 20-34: Depresión moderada 35-60: Depresión grave.

PHQ-9: Patient Health Questionnaire; BDI-II: Beck Depression Inventory II; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Tomada y modificada de Furukawa TA. Assessment of mood: guides for clinicians. J Psychosom Res. 2010 Jun; 68(6):581-9 y Bobes J, G-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, et al. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 3ra Ed. 2004. Barcelona (España).

1.1.2 Evaluación de la Manía

- **Escala de Manía de Young (YMRS o MRS)**

Es un instrumento heteroaplicado, desarrollado por Young⁷ en 1978 y validado al idioma español por Colom et al., 2002⁸. Es la escala usada con mayor frecuencia en la evaluación de los síntomas maníacos⁹.

Incluye 11 ítems calificados en rangos de 0-4, y algunos entre 0-8 para compensar la pobre cooperación de los pacientes maníacos graves. El valor 0 corresponde a la ausencia del síntoma y el valor más alto, a gravedad extrema. El marco de referencia temporal se sitúa en las últimas 48 horas. En promedio se requieren 15-30 minutos para diligenciar la escala.

La YMRS entrega una calificación total, que es la suma de las puntuaciones en los 11 ítems y oscila entre 0-60. Una calificación menor o igual a 6 corresponde a eutimia, entre 7-20 a un episodio mixto y mayor de 20 a un episodio maníaco, como se observa en la tabla 3.4. El criterio de respuesta clínica implica una reducción del 50% de la puntuación inicial y la remisión se define como una puntuación final menor o igual a 7¹⁰.

Tabla 3.4 Puntos de corte para la interpretación de la YMRS

Puntaje YMRS			
0-6	7-20	>20	
Eutimia	Episodio Mixto	Episodio maníaco	
		Leve	Moderado
		20-25	26-37
		Grave	38-60

Otras escalas para valorar la manía

La tabla 3.5 resume las características de algunos instrumentos para evaluar la manía:

Tabla 3.5. Instrumentos para evaluar la manía

Escala	Nro. Items	Aplicación	Interpretación
MAS	11	Heteroaplicada	0-5: No manía 6-9: Hipomanía (leve) 10-14: Manía probable 15: Manía definitiva
EVMAC	15	Heteroaplicada	0-7: No existe manía o manía cuestionable 8-15: Sintomatología maníaca leve 16-25: Sintomatología moderada 26: Sintomatología grave

MAS: Escala de Manía de Bech-Rafaelsen

EVMAC: Escala para la Valoración de la Manía por Clínicos

Tomada y modificada de Bobes J, G-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, et al. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 3ra Ed. 2004. Barcelona (España).

1.1.3 Escala de Impresión Clínica Global para TAB (CGI-BP)

La Escala de Impresión Clínica Global modificada para el trastorno bipolar (CGI-BP)¹¹ evalúa en el tiempo la gravedad de la enfermedad, respondiendo a la pregunta ¿cuál es la gravedad de la enfermedad del paciente? Para las sub-escalas de depresión y manía la evaluación de la gravedad de los síntomas refleja la semana anterior. Los estados mix-

tos se evalúan según la puntuación más alta entre las sub-escalas de manía y de depresión. Para la sub-escala general, la evaluación es longitudinal y refleja el período de tiempo en que el paciente sigue el tratamiento actual, enfatizando en los episodios más recientes, aunque también puede tomarse como referencia el año previo. Son 7 indicadores y la mejoría global (con las mismas indicaciones numéricas) pero pensando en la percepción de la mejoría por parte del evaluador, como se muestra en la tabla 3.6.

Tabla 3. 6 Puntuación de la escala CGI-BP para depresión, manía y enfermedad bipolar en general

1	2	3	4	5	6	7
Normal	Mínima	Ligera	Moderada	Marcada	Grave	Muy grave

Tomada y modificada de Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res.* 1997 Dec 5;73(3):159-71.

¿Cómo valorar la efectividad en el Trastorno Afectivo Bipolar?

Para realizar SFT a los pacientes con TAB, es imprescindible involucrar cada uno de los factores sociales, emocionales, físicos, entre otros, que pueden contribuir positiva o negativamente en el curso de la enfermedad y en el logro de objetivos terapéuticos, como se observa en la figura 3.1.

Continúa página 51

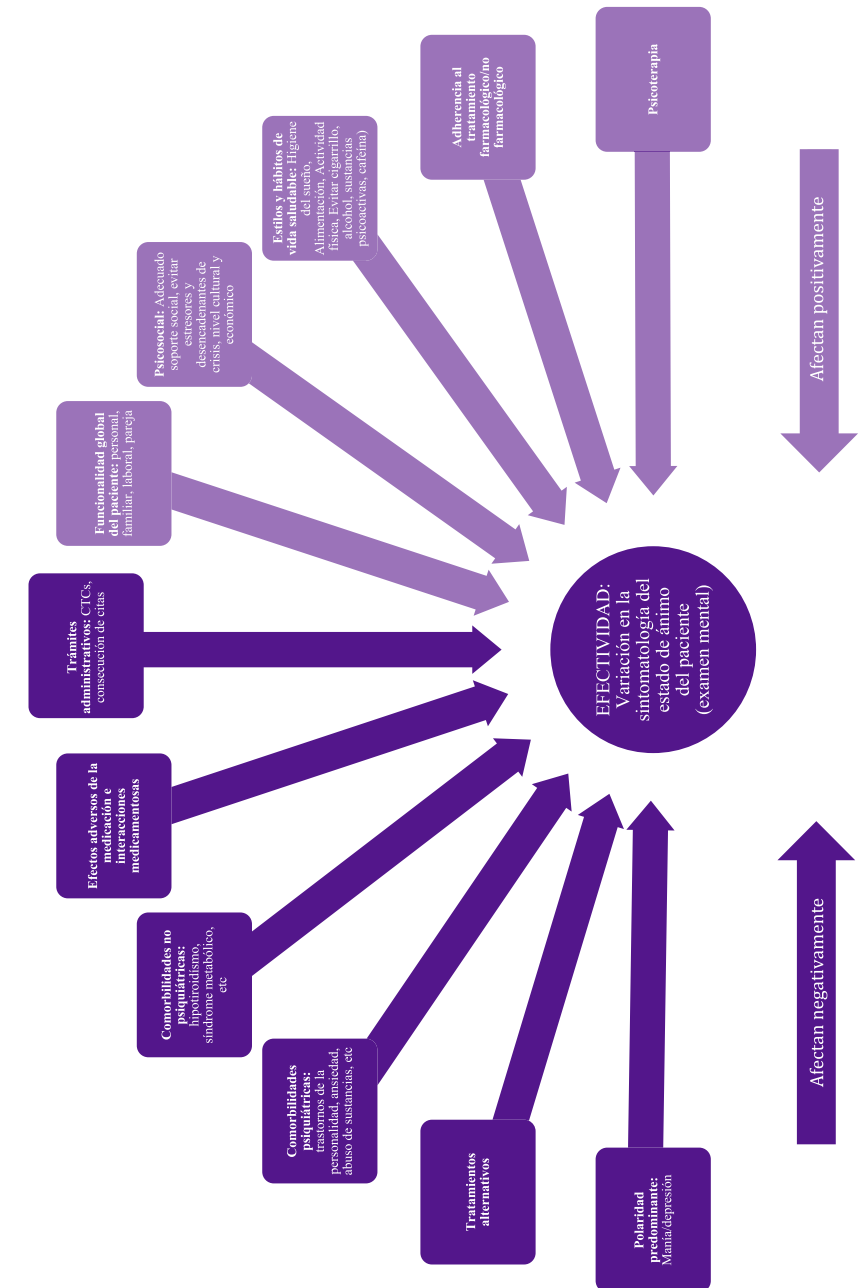


Figura 3.1. Factores que pueden contribuir positiva o negativamente en la efectividad de la farmacoterapia, en el curso de la enfermedad y en el logro de los objetivos terapéuticos.

De igual forma, se deben considerar algunas definiciones, de acuerdo a lo sugerido por Hirschfeld et al., 2007¹²:

- La respuesta es definida como una reducción del 50% en la puntuación de la escala de valoración estándar de sintomatología, partiendo de una base de referencia, independientemente del tipo de episodio índice (manía, depresión, mixto). Ejemplo: reducción del 50% del valor inicial en el puntaje de la escala de manía de Young (YMRS). Además, es necesario que el otro polo no se empeore significativamente durante la respuesta. La falta de respuesta, implica una reevaluación del tratamiento y probablemente un ajuste en el mismo. Para que exista una respuesta es necesario que el paciente este recibiendo tratamiento.

- La remisión es definida como la ausencia de síntomas o mínimos síntomas maníacos o depresivos durante al menos una semana. Ejemplo: YMRS \leq 8, HAMD \leq 7, CGI-BP-S \leq 2. La remisión es el objetivo del tratamiento agudo, sin embargo la remisión puede ocurrir sin tratamiento. En el caso de haber utilizado tratamiento en el logro de la remisión, este tratamiento debe ser continuado con el fin de lograr la remisión sostenida.

- La remisión sostenida requiere un mínimo de ocho semanas consecutivas de remisión y, tal vez, hasta 12 semanas.

- Una recaída/recurrencia es definida como un regreso (retorno) a los criterios de síndrome completo de un episodio de manía, episodio mixto o depresión después de una remisión de cualquier duración. El polo en el cual el paciente recae influye en el curso del tratamiento e implica una reevaluación y/o ajuste del tratamiento.

El profesional farmacéutico debe apoyarse en el examen mental (tabla 3.1, anexo 2) y en la aplicación e interpretación de las escalas psiquiátricas descritas, para identificar los signos y síntomas de la manía y la depresión (tablas 3.7 y 3.8), además de su variación en el tiempo.

Tabla 3.7. Manifestaciones de un episodio depresivo

<p>1. ESTADO DE ÁNIMO, AFECTO Y SENTIMIENTOS: La depresión y la tristeza son los síntomas comunes. Los pacientes se sienten perdidos y vacíos. Presentan aislamiento social y disminución en las actividades diarias.</p> <p>2. APARIENCIA: Pobre contacto visual, la ropa puede estar descuidada, sucia, sin planchar. Si la persona ha perdido peso, se le podrá ver la ropa holgada. La poca higiene personal (sin bañarse y/o afeitarse) refleja el estado de ánimo bajo. En las mujeres, las uñas pueden mostrar las diferentes capas de barniz o una capa parcialmente eliminada. Puede que no se preste atención al cabello. Los hombres pueden llevar las uñas y manos sucias. Se pueden observar movimientos lentos y retraso psicomotor, la voz es baja, deprimida o monótona.</p> <p>3. DISCURSO: Hay disminución de la frecuencia y el volumen de expresión, discurso monosílabo, retraso en las respuestas a las preguntas.</p> <p>4. PENSAMIENTO: Reflejan su tristeza, opiniones negativas del mundo y de sí mismos, pensamientos suicidas, de culpa y muerte. Es posible observar bloqueo del pensamiento con un pobre contenido.</p> <p>5. ORIENTACIÓN: La mayoría de los pacientes deprimidos se orientan en las tres esferas, aunque algunos pueden no tener suficiente energía o interés en responder a las preguntas sobre estos temas durante una entrevista. En los episodios depresivos extremos puede experimentarse dificultad en la concentración y enfoque.</p> <p>6. SENSOPERCEPCIÓN: A veces se presentan ideas delirantes o alucinaciones (episodio depresivo mayor con síntomas psicóticos ó depresión psicótica). Las ideas delirantes en una persona deprimida son de culpa, pecado, baja autoestima, pobreza, fracaso, y persecución. El contenido de los delirios no es congruente con el estado de ánimo. Por ejemplo: una persona deprimida puede involucrar temas grandiosos con energía exagerada.</p> <p>7. MEMORIA: Con frecuencia presentan discapacidad cognitiva, a veces denominada pseudodemencia depresiva. Estos pacientes generalmente se quejan de olvido y disminución de la concentración.</p> <p>8. JUICIO E INTROSPECCIÓN: Se evalúa mediante la revisión de las acciones de los pacientes en el pasado reciente y su comportamiento durante la entrevista. Con frecuencia resulta difícil convencerlos de un futuro promisorio. El paciente deprimido exagera lo malo y minimiza lo bueno</p>

Tomada y modificada de Sadock BJ, Sadock VA. *Sinopsis de Psiquiatría Clínica*. 10 ed. 1600p. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. ISBN: 8496921182, 9788496921184.

Tabla 3.8. Manifestaciones de un episodio hipomaníaco / maníaco

<p>1. ESTADO DE ÁNIMO, AFECTO Y SENTIMIENTOS: En el episodio hipomaniaco, el estado puede ser expansivo o irritable. En un episodio maniaco es frecuente el estado de ánimo eufórico, la labilidad emocional (de la risa a la irritabilidad, o a la depresión en cuestión de minutos u horas). Se pueden presentar también acciones que demuestren molestia e irritabilidad.</p> <p>2. APARIENCIA: En un episodio hipomaniaco, los sujetos están ocupados, activos e involucrados en sus actividades. Tienen energía y están siempre en movimiento. Los pacientes en fase maniaca son hiperactivos y podrían estar hipervigilantes. Se mantienen inquietos y con constante energía. Hablan y actúan rápidamente. Su vestimenta es llamativa, colorida, brillante).</p> <p>3. DISCURSO: A medida que la manía se vuelve más intensa, el habla es más fuerte, rápida y difícil de interpretar. El discurso está lleno de juegos de palabras, chistes, rimas e irrelevancias. Hay disminución en las asociaciones, la capacidad de concentración es mínima o nula, hay fuga de ideas, neologismos e incoherencias.</p> <p>4. PENSAMIENTO: Se observa autoconfianza, grandiosidad, pensamientos expansivos y optimistas. Los pacientes maniacos a menudo se distraen con facilidad y su funcionamiento cognitivo se caracteriza por un flujo de ideas y pensamientos rápidos, sin restricciones y acelerados. En un episodio de hipomanía los individuos son optimistas, con visión a futuro y una actitud positiva.</p> <p>5. ORIENTACIÓN: La orientación y la memoria están casi intactas, aunque algunos pacientes pueden estar muy psicóticos y responden a las preguntas de las pruebas de orientación de forma incorrecta. Recuerdan eventos inmediatos, recientes y lejanos. En los episodios maniacos extremos puede experimentarse dificultad en la concentración y el enfoque.</p> <p>6. SENSOPERCEPCIÓN: En un episodio hipomaniaco no se observan alteraciones perceptivas. Las ideas delirantes se producen en el 75% de todos los pacientes maniacos. Frecuentemente corresponden habilidades extraordinarias, poder, prestigio, posición, gloria y autoestima.</p> <p>7. JUICIO E INTROSPECCIÓN: Frecuentemente hay introspección negativa en los pacientes maniacos. Toman decisiones erradas en la familia, en el trabajo y gastan su dinero de forma exagerada (tarjetas de crédito), lo cual los puede llevar a la ruina financiera, al igual que a la de su familia. Además experimentan aumento de la actividad sexual, sin dimensionar las consecuencias de su comportamiento. Los pacientes en fase maniaca tienen poca información sobre su trastorno (la mentira y el engaño son comunes en la manía). Los individuos en un episodio de hipomanía generalmente conservan el juicio, son expansivos y a menudo distraídos. Tienen poca información acerca de sus cualidades.</p>

Tomada y modificada de Sadock BJ, Sadock VA. *Sinopsis de Psiquiatría Clínica*. 10 ed. 1600p. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. ISBN: 8496921182, 9788496921184.

En el mismo sentido, Dipiro et al., 2008¹³ proponen una serie de preguntas, que pueden constituir una herramienta útil para el abordaje de los pacientes con TAB durante la entrevista farmacéutica, como se muestra a continuación:

Manía

1. ¿Sus pensamientos van más rápido de lo que puede decir?
2. ¿Ha notado un cambio en la necesidad de dormir (cantidad de sueño que usted necesita)?

3. ¿Ha gastado mucho dinero últimamente, y en qué lo ha gastado?
4. ¿Siente usted una mayor energía que lo habitual (energía extra)?

Depresión

1. ¿Cómo ha estado su ánimo, últimamente?
2. ¿Usted llora sin ninguna razón?
3. ¿Usted todavía disfruta de los mismos hobbies, pasatiempos y actividades que hacía?
4. ¿Ha cambiado su peso (subir/bajar) recientemente?
5. ¿Ha tenido cambios en sus niveles de energía recientemente?
6. ¿Tiene usted algún sentimiento de culpa?
7. ¿Le resulta difícil recordar números telefónicos, nombres de amigos, citas, entre otras situaciones relacionadas?

Ilusiones

1. ¿Cree usted que la gente trama algo en su contra?
2. ¿Alguna vez siente que está visto o espiado por alguien?
3. ¿Tiene alguna habilidad o don especial?
4. ¿Alguien alguna vez ha intentado meterse con usted o molestarlo?
5. ¿Las otras personas pueden leer sus pensamientos?

Alucinaciones

1. ¿La TV o la radio alguna vez le dicen cosas?
2. ¿Escucha voces que otras personas no escuchan?
3. ¿Qué dicen? ¿Cuántas voces son?

4. ¿Con qué frecuencia le molestan?
5. ¿Las voces alguna vez le han dicho que se lastime o que lastime a otra persona?
6. ¿Alguna vez ha escuchado que es llamado por su nombre cuando no hay nadie ahí?
7. ¿Alguna vez has visto nada extraño que no se puede explicar?
8. ¿Usted ve las cosas que le molestan y nadie más?
9. ¿Usted quiere actuar en lo que le dicen las voces?

Pensamiento

1. Si estuviera en tu lugar, podría oír sus pensamientos?
2. ¿Su cabeza siempre actúa como una radio?
3. ¿Usted ha sentido alguna vez que los demás pueden poner pensamientos en su cabeza?

Introspección

1. ¿Qué razones hicieron que su familia lo trajera aquí?
2. ¿Qué le trajo aquí?
3. ¿Usted considera que necesita de ayuda?
4. ¿Qué hace su medicación por usted?

Sueño

1. ¿Cómo es su sueño?
2. ¿Cuántas horas duerme usted, cada noche en el presente?
3. ¿Cuántas horas suele dormir usted en la noche?

4. ¿Duerme toda la noche?
5. ¿Hay alguna razón para despertar?
6. ¿Tiene problemas para conciliar el sueño?
7. ¿Cómo te sientes cuando te despiertas?

Suicidio

1. ¿Usted siente que su vida vale la pena vivirla?
2. ¿Alguna vez piensa en hacerse daño?
3. ¿Usted ve que las cosas o situaciones podrían mejorar en el futuro?
4. ¿Cree que podría tratar de hacerse daño?
5. ¿Cómo lo haría?
6. ¿Tiene los medios para hacerse daño?

Evaluación del riesgo suicida¹⁴

La evaluación del riesgo suicida en los pacientes con TAB debe considerar los factores predisponentes o precipitantes (tabla 3.9) e incluir una serie de preguntas relativas a sus pensamientos actuales en torno a la vida, el nivel de insatisfacción, la presencia de pensamientos o ideación de muerte, preocupación por la autoagresión, formulación de planes específicos de suicidio y acceso a un método de auto-destrucción, como armas o tóxicos. Si las respuestas a estas preguntas sugieren que el suicidio es probable, debe indicarse al paciente que no está solo y que el profesional de salud indagará de manera más detallada sobre su desesperación, sentimientos y planes suicidas, con el fin de proponer las intervenciones que podrán ayudarlo.

Tabla 3.9. Factores asociados con suicidio o intentos de suicidio en pacientes con TAB

Curso del TAB
Inicio precoz de la enfermedad Antecedente de hospitalizaciones psiquiátricas previas Antecedente de episodios depresivos graves y recurrentes Antecedente de intentos de suicidio o actos violentos
Fenomenología
Manía mixta o depresión Desesperanza y angustia Baja autoestima Pensamientos suicidas durante los episodios depresivos Severidad de la ansiedad o la depresión Agresividad e impulsividad
Antecedentes y Comorbilidades
Abuso de sustancias o alcohol Tabaquismo Trastorno de personalidad Cluster B Obesidad Historia familiar de suicidio Historia previa de abuso físico o sexual
Factores estresantes
Problemas laborales o económicos Estrés psicosocial Conflictos interpersonales con esposa o cónyuge Duelo o pérdida reciente Falta de un confidente antes del inicio de la enfermedad

Tomada y modificada de McIntyre RS, Muzina DJ, Kemp DE, Blank D, et al. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. *Curr Psychiatry Rep.* 2008 Feb; 10(1):66-72

También es importante evaluar la presencia de signos directos de intento de suicidio, como la existencia de un plan específico o la preparación de notas y cartas de despedida, así como de signos indirectos, incluyendo la existencia de un testamento, el regalo de pertenencias o mascotas y el ordenamiento de asuntos de negocios relacionados con los sobrevivientes.

Además, deben considerarse los factores protectores y el soporte familiar y social, sin dejar de largo un adecuado examen mental, que en conjunto con los demás aspectos evaluados, permitirá definir la conducta más pertinente para el paciente.

La formulación de intervenciones debe basarse en las variables más relevantes, incluyendo la intensidad de los síntomas, el estado de introspección, la alianza terapéutica y la capacidad del paciente para cooperar con el personal de salud. Se hace necesaria la existencia de un canal de comunicación entre el químico farmacéutico que realiza el SFT y el psiquiatra o médico tratante del paciente, para planear, proponer y ejecutar las intervenciones de forma eficiente, logrando oportunamente la hospitalización (en los casos de mayor riesgo), el inicio de la terapia (farmacológica, psicológica) y la participación del grupo familiar, como soporte para el paciente.

Puntos clave

- Durante la fase maníaca, los pacientes con TAB presentan elevación del estado de ánimo, cambios en el patrón de sueño y alimentación, ideas de grandiosidad, entre otras. En la fase depresiva, manifiestan pérdida de energía e interés por las actividades, sentimientos de culpa, dificultad para concentrarse, pérdida del apetito y pensamientos de muerte o suicidio.
- La identificación de las manifestaciones clínicas más frecuentes del TAB, le permite al químico farmacéutico valorar la efectividad de la farmacoterapia y generar acciones o intervenciones, encaminadas a mejorar el cumplimiento de los objetivos terapéuticos.
- El examen mental y la aplicación de las escalas de evaluación psiquiátrica, son herramientas necesarias para valorar la efectividad del tratamiento farmacológico de los pacientes con TAB.
- Durante el SFT, es necesario considerar todos los factores que pueden contribuir positiva o negativamente en el curso del TAB y en el logro de los objetivos terapéuticos.

Bibliografía

- ¹ Kriston L, von Wolff A. Not as golden as standards should be: interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Affect Disord.* 2011 Jan;128(1-2):175-7.
- ² Hamilton, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1960; 23, 56–62.
- ³ Hamilton, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967(6): p. 278-296.
- ⁴ Furukawa TA. Assessment of mood: guides for clinicians. *J Psychosom Res.* 2010 Jun; 68(6):581-9.
- ⁵ Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis.* 2005 Mar;193(3):170-5.
- ⁶ Furukawa TA, Akechi T, Azuma H, Okuyama T, Higuchi T. Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct;27(5):531-4.
- ⁷ Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429–35.
- ⁸ Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM y cols. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Med Clin (Barc).* 2002; 119:366-371.
- ⁹ Livianos-Aldana L, Rojo-Moreno L. Rating and quantification of manic syndromes. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2001;(409):2-33.
- ¹⁰ Chengappa KN, Baker RW, Shao L, Yatham LN, Tohen M, Gershon S, Kupfer DJ. Rates of response, euthymia and remission in two placebo-controlled olanzapine trials for bipolar mania. *Bipolar Disord.* 2003 Feb;5(1):1-5.
- ¹¹ Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res.* 1997 Dec 5;73(3):159-71.
- ¹² Hirschfeld RM, Calabrese JR, Frye MA, Lavori PW, Sachs G, Thase ME, Wagner KD. Defining the clinical course of bipolar disorder: response, remission, relapse, recurrence, and roughening. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(3):7-14.
- ¹³ DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* 7th ed. 2008.
- ¹⁴ Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs.* 2003;17(7):491-511.

Capítulo 4

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

1. Principios generales

El tratamiento del TAB es de largo plazo y, por lo general, resulta complejo, considerando el alto riesgo de recaídas, la frecuencia, gravedad y consecuencias psicosociales de los episodios afectivos y los efectos de la farmacoterapia, sobre la calidad de vida de los pacientes.

La terapia debe enfocarse en una estrategia integral, implementando y desarrollando intervenciones farmacológicas (reconocidas como la piedra angular del tratamiento) y no farmacológicas (adyuvantes), que hayan demostrado resultados positivos sobre el curso de la enfermedad. Del mismo modo, resulta importante involucrar en el proceso, a familiares y cuidadores, para favorecer mejores resultados.

Durante el seguimiento, es necesario considerar los factores que intervienen en la respuesta al tratamiento (como la edad y el género) y que influyen en la tolerancia y la seguridad de los medicamentos. Asimismo, debe tenerse en cuenta la experiencia previa con medicamentos, así como la adherencia terapéutica, las comorbilidades psiquiátricas (trastornos o rasgos de la personalidad, trastornos de alimentación y trastornos de ansiedad) y las comorbilidades no psiquiátricas (metabólicas, endocrinas, cardiovasculares, renales o factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad)¹. Además, es importante vigilar constantemente el posible abuso de alcohol y sustancias psicoactivas y prevenir factores estresantes que puedan desencadenar o empeorar los síntomas.

La elección de los medicamentos depende de la polaridad predominante (manía vs depresión), el curso clínico de la enfermedad, el riesgo de recurrencia, la respuesta a tratamientos previos (por parte del paciente y/o de los familiares), las comorbilidades, los síntomas residuales, historia de reacciones adversas y contraindicaciones de la medicación².

2. Objetivos del tratamiento farmacológico

Los objetivos del tratamiento farmacológico, generalmente están enfocados en tratar con eficacia las fases agudas de la enfermedad (manía/hipomanía y depresión bipolar), mantener los resultados y prevenir las recaídas³.

Vieta et al⁴, 2007, proponen los siguientes:

- Garantizar la seguridad del paciente y la de los demás.
- Tratar y reducir la gravedad de los episodios de ánimo agudos cuando se producen.
- Tratar los síntomas psicóticos cuando se producen.
- Evitar el ciclado de un episodio a otro.
- Prevenir conducta suicida.
- Reducir la frecuencia de los episodios del estado de ánimo (evitar recurrencias o recaídas).
- Retomar el funcionamiento global del paciente.
- Tratar los síntomas sub-umbrales.
- Tratar las comorbilidades, la salud en general y los problemas cognitivos.
- Incrementar el conocimiento entre pacientes y cuidadores sobre la enfermedad y mejorar la adherencia al tratamiento.
- Reducir los efectos adversos de la medicación.

- Ayudar al funcionamiento del paciente tan efectivamente como sea posible entre los episodios.

3. Definiciones por grupo de medicamentos

Estabilizador del ánimo: Tiene eficacia en el tratamiento de la manía y la depresión, previene recaídas maníacas y depresivas y no induce viraje⁵. Estabilizador parcial: Ha demostrado eficacia en el control de episodios maníacos y/o en la prevención de recurrencias maníacas, más no en el control de los episodios depresivos o la prevención de sus recurrencias. En forma inversa, es eficaz en el control de episodios depresivos y/o en la prevención de recurrencias depresivas, pero no en el control de los episodios maníacos o la prevención de sus recurrencias⁶.

Antimaníaco: Es un medicamento que, utilizado en monoterapia, ha demostrado eficacia en el control de los episodios maníacos, pero sin estudios (doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo) que demuestren su eficacia en el control de síntomas depresivos o en la profilaxis de los trastornos bipolares⁶.

Eutimizante: Es un medicamento que ha demostrado, en estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, eficacia en el control de episodios maníacos, mixtos y depresivos y, a su vez, como profiláctico de episodios maníacos y depresivos⁶.

4. Tratamiento de las fases agudas

El tratamiento de las fases agudas del TAB, comprende el abordaje de la manía y la depresión bipolar. En la medida que los síntomas sean menos graves, tendrá más probabilidades de ser ambulatorio; sin embargo, puede requerirse atención por urgencias y, posiblemente, hospitalización, cuando el paciente presenta riesgo de auto y/o heteroagresión (suicidio, violencia, agitación), exacerbación de los síntomas, pobre respuesta al manejo ambulatorio o compromiso marcado de su funcionalidad.

4.1 Tratamiento de la manía bipolar

Los objetivos de la terapia de la manía aguda están enfocados en controlar la agitación, los síntomas afectivos y en ciertas ocasiones, los síntomas psicóticos. Los medicamentos de primera línea para el episodio agudo de manía producen un efecto clínico apreciable en no más de 10-14 días. Si no se logra el control de los síntomas, se debe optimizar la dosis e indagar por problemas de adherencia; si los síntomas continúan, se puede agregar o cambiar a otro medicamento, procurando mantener la dosis terapéutica óptima y asegurando la adherencia al medicamento⁶.

Los antipsicóticos atípicos (exceptuando la CLZ), el VPA, la CBZ y el Li, están aprobados por la FDA para el control de la manía aguda. Los antipsicóticos de segunda generación, en monoterapia, permiten controlar las crisis maníacas agudas pero con una menor tasa de efectos adversos⁷. También, se recomienda la monoterapia con un estabilizador del ánimo para el tratamiento de un episodio de manía aguda. Si no hay respuesta, se debe optimizar el estabilizador del ánimo actual e iniciar terapia combinada con un antipsicótico de segunda generación⁸.

En la tabla 4.1, se presentan las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la manía aguda y en la tabla 4.2, se ilustra la comparación de las guías actualizadas para el tratamiento de la manía aguda.

Tabla 4.1. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la manía aguda

Primera línea	Monoterapia: Litio, Divalproato, Divalproato ER ^a , Olanzapina ^b , Risperidona, Quetiapina, Quetiapina XR, Aripiprazol, Ziprasidona, Asenapina ^a , Paliperidona ER ^a . Tratamiento coadyuvante con Litio o Divalproato: Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Aripiprazol, Asenapina ^a
Segunda línea	Monoterapia: Carbamazepina, Carbamazepina ER, TEC, Haloperidol ^a Terapia combinada: Litio + Divalproato
Tercera línea	Monoterapia: Clorpromazina, Clozapina, Oxcarbazepina, Tamoxifeno, Cariprazina ^a (aún no disponible en el mercado) Terapia combinada: Litio o Divalproato + Haloperidol, Litio + Carbamazepina, Tamoxifeno como adyuvante
No se recomienda	Monoterapia: Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Verapamilo, Tiagabina Terapia combinada: Risperidona+Carbamazepina, Olanzapina+Carbamazepina

TEC: Terapia Electroconvulsiva. XR/ER: Liberación Prolongada

^a, Nuevo o cambiar a la recomendación.

^b, Dado los efectos secundarios metabólicos, el uso debe ser monitoreado cuidadosamente.

Tomado de⁹: Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013 Feb; 15(1):1-44.

Tabla 4.2. Comparación de las guías actualizadas para el tratamiento de la manía aguda

	World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders CANMAT ISBD	British Association for Psychopharmacology BAP	National Institute of Clinical Excellence 2009 NICE	National Health and Medical Research Council NHMRC
	Grunze et al. (2009) ¹⁰	Yatham et al. (2013) ⁹	Goodwin et al. (2009) ¹¹	Nice (2009) ¹²	Malhi et al. (2009) ¹³
Primera línea	Monoterapia Li, VPA. APAs ARP, OLZ, RSP, QTP, ZPD. HLP CBZ ASN Combinación Litio/Valproato+APAs	Monoterapia Li, Divalproato, Divalproato- toER. APAs ARP, OLZ, QTP, QTP XR, RSP, ZPD, ASN, PLP ER. Combinación con Li/ Valproato+ RSP/QTP/OLZ/ ARP/ASN. Si hay agitación severa ARP (im), OLZ (im).	No está en tratamiento con antimaniaco. Si hay manía severa: APAs, VPA. Si hay manía moderada: Li, CBZ. En tratamiento con antimaniaco AM+APAs Optimización de las dosis	No está en tratamiento con antimaniaco. Si hay manía severa: APAs Manía menos severa: Li, VPA En tratamiento con antimaniacos: Li/VPA+APAs VPA+OLZ, QTP, RSP Si hay agitación severa: ARP (im), OLZ (im).	Monoterapia: Li, VPA, APAs OLZ, ARP, QTP, RSP, ZPD, PLP HLP Combinación: Li+VPA, Li+ CBZ, Li/VPA+APAs Li/VPA+OLZ Si hay agitación severa: ARP (im), OLZ (im)
Segunda línea	CBZ, Li+Valproato, PAL, ASN, Li+ASN, OXC, TPR, GBP, LMT APAs CLZ, AMS, PLP, Zotepina HAL; TEC. Otros Levetiracetam, Zosi- namida, Retigabina, Pregabalina, Tiagabina.	Monoterapia CBZ, CBZ ER, TEC, HLP. Combinación: Li+DVP. Tercera línea Monoterapia: Clorpromazina, CLZ, OXC, Tamoxifeno, Ca- ripirazina (aún no disponible en el mercado). Combinación: Li o DVP+HLP, Li+CBZ, Ta- moxifeno como coadyuvante.	Li/VPA+APAs CLZ, TEC	Li/VPA+APAs TEC Estimulación Magnética Transcranéana Repetitiva (?)	Tratamiento adyuvante CLZ/ RSP HAL, CBZ TEC
No recomendado	Monoterapia GBP, TPR, LMT, VRP, TGB	Monoterapia GBP, TPR, LMT, VPA, TGB. Tratamiento de combi- nación RSP+CBZ, OLZ+CBZ.		Monoterapia CBZ, GBP, LMT, TPR	GBP, LMT, TPR, OXC, FNT

Continúa página 66

Tomada y modificada de: Nivoli AM, Murru A, Goikolea JM, Crespo JM, Montes JM, González-Pinto A, García-Portilla P, Bobes J, Sáiz-Ruiz J, Vieta E. New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *J Affect Disord.* 2012 Oct; 140(2):125-41.

AD = antidepresivo; AMS = Amisulprida; APAs = Antipsicótico atípico; ARP = Aripiprazol; ASN = Asenapina; CBZ = Carbamazepina; CLZ = Clozapina; TEC = terapia electroconvulsiva; HAL = Haloperidol; im: intramuscular; Li = Litio; LMT = Lamotrigina; OLZ = Olanzapina; OXC = Oxcarbazepina; FNT = Fenitoína; PLP = Paliperidona; QTP = Quetiapina; RSP = Risperidona; TPR: Topiramato; VPA = Valproato; ZPD = Ziprasidona; GBP: Gabapentina; TGB: Tiagabina. Con AM: pacientes en tratamiento con medicamentos antimaniacos; No AM: paciente no está en tratamiento con medicamentos antimaniacos.

4.2 Tratamiento agudo de la depresión bipolar

Los episodios depresivos se asocian con mayor discapacidad en los pacientes que padecen TAB. La eficacia y seguridad de los agentes antidepresivos para los episodios de depresión bipolar, son tema de controversia¹⁴, por el riesgo de viraje a manía¹⁵, principalmente observado con los antidepresivos tricíclicos¹⁶. Las guías de tratamiento, recomiendan evitar la monoterapia con antidepresivos, por el riesgo de viraje a manía¹⁷ y, además, sugieren interrumpir el tratamiento antidepresivo durante los episodios maniacos, utilizando solo medicamentos que hayan mostrado ser efectivos durante la depresión bipolar¹⁸. Es frecuente, además, el uso de la polifarmacia¹⁹.

Al mismo tiempo, el uso de estabilizadores del ánimo o antipsicóticos atípicos en combinación con ISRS, es efectivo en el control de síntomas y tiene menos probabilidad de inducir manía. Existen dos tratamientos aprobados por la FDA, para el tratamiento de la depresión bipolar: la combinación OLZ/FLX y la monoterapia con QTP² como se discutirá más adelante.

Durante la fase aguda del tratamiento, se recomienda hacer énfasis en preservar la seguridad del paciente y evitar actos suicidas, considerando el pobre juicio, la agresividad, las ideas de muerte y los síntomas psicóticos, que pueden estar presentes. Además, debe buscarse la remisión completa de la sintomatología depresiva, ya que los síntomas residuales y sub-sindrómicos, predicen un resultado negativo y se asocian con mayor riesgo de recaída¹. Posteriormente, en la fase de continuación, se busca prevenir la reactivación

de la sintomatología (recaídas) y restaurar el funcionamiento del paciente. Finalmente, la fase de mantenimiento busca prevenir la recurrencia de los episodios del estado de ánimo y favorecer la recuperación global de la funcionalidad²⁰.

Al mismo tiempo, podrían presentarse dos escenarios clínicos que, desde una perspectiva práctica, determinan la selección del grupo farmacológico más apropiado¹

- **Nuevo episodio depresivo en ausencia de tratamiento profiláctico (mantenimiento) con un estabilizador del ánimo (depresión bipolar *de novo*):** Se puede elegir un antidepresivo, un agente estabilizador del ánimo o un antipsicótico atípico, teniendo presentes los objetivos a largo plazo. Sin embargo, la evidencia no es clara en cuanto a que medicamentos son eficaces en el tratamiento de la depresión aguda, por el riesgo potencial de inducir o generar manía o ciclados rápidos.

- **Episodio intercurrente:** Es necesario evaluar las causas de aparición de nuevos episodios, incluyendo la pobre adherencia a la medicación, interacciones medicamentosas y concentraciones séricas subterapéuticas o inadecuadas, de los medicamentos. Se busca intervenir en cada uno de esos factores o potenciar la terapia con otro medicamento, bien sea un estabilizador del ánimo o un antidepresivo.

La LTG podría considerarse en monoterapia o como adyuvante, en aquellos pacientes que sufren un episodio intercurrente durante el tratamiento con Litio.

En la tabla 4.3, se muestran las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la depresión bipolar aguda y en la tabla 4.4, se presenta la comparación de las guías actualizadas, para el tratamiento de la depresión bipolar aguda.

Tabla 4.3. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la depresión bipolar aguda

Primera línea	Monoterapia: Litio, Lamotrigina, Quetiapina, Quetiapina XR Terapia combinada: Litio o Divalproato + ISRS ^b , Olanzapina + ISRS ^b , Litio + Divalproato, Litio o Divalproato + Bupropion
Segunda línea	Monoterapia: Divalproato, Lurasidona ^c Terapia combinada: Quetiapina + ISRS ^b , Modafinil como adyuvante, Litio o Divalproato + Lamotrigina ^c , Litio o Divalproato + Lurasidona ^c

Tercera línea	Monoterapia: Carbamazepina, Olanzapina, <i>TEC</i> ^d Terapia combinada: Litio+ Carbamazepina, Litio + Pramipexol, Litio o Divalproato + Venlafaxina, Litio + IMAOs, Litio o Divalproato o Antipsicótico atípico + Anti-depresivo tricíclico, Litio o Divalproato o Carbamazepina + ISRS ^b + Lamotrigina, Quetiapina+Lamotrigina ^e
No se recomienda	Monoterapia: Gabapentina, Aripiprazol, Ziprasidona ^c Terapia combinada: Ziprasidona como adyuvante ^e , Levetiracetam

TEC: Terapia Electroconvulsiva. IMAO: Inhibidores de la Monoaminoxidasa. ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina. XR: Liberación prolongada.

- El manejo de un episodio depresivo bipolar con antidepresivos sigue siendo complejo. El médico debe equilibrar el efecto deseado de la remisión con el efecto no deseado de viraje.
- Excepto Paroxetina
- Nuevo o cambiar a la recomendación.
- Podría ser utilizado como primera o segunda línea de tratamiento en determinadas situaciones.

Tomada de: Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013 Feb; 15(1):1-44.

Tabla 4.4. Comparación de las guías actualizadas para el tratamiento de la depresión aguda

	World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP	British Association for Psychopharmacology BAP	International Consensus Group on the Evidence-based Pharmacologic Treatment of Bipolar I and II Depression.	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders CANMAT-ISBD.	National Institute of Clinical Excellence 2009 NICE
	Grunze et al ²¹ , 2010	Goodwin ¹¹ , 2009	Kasper et al ²² , 2008 "Solo considera opciones farmacológicas" ²³	Yatham et al ⁹ , 2013	Nice ¹² , 2009
Primera línea	QTP, adj QTP OFC, OLZ LTG, LTG+Li, VPA	QTP, LMT, Li, VPA, ISRS + EA (Li, DVP, AP). Menos severo: Li, LTG, VPA Si no hay manía: ADs	TAB I: Li, LMT, QTP	Monoterapia Li, LMT, QTP, QTP XR Combinación Li/Divalproato + ISRS, OLZ + ISRS, Li + Divalproato, Litio+Divalproato+ Bupropion	Sin EA EA + ISRS. Con EA Optimización, Adj. AD, Adj. QTP, Adj. LTG. Si hay psicosis: Adj APAs (OLZ, QTP, RSP).
Segunda línea	Optimización del tratamiento de 1ª línea. QTP agregar CBZ, Li, MDF+Li/VPA/ADs TEC Otros psicoterapia: Inositol, Zonisamida, TPR, Omega-3, N-Acetil-Cisteína, adj. GBP	Estrategias de aumento, ADTs TEC PSICOTERAPIA	TAB I: OLZ/OFC, adj LTG, adj QTP, adj Imipramina Otros: VPA, CBZ, Ads (FLX, SRT, BUP)/adj MDF/PRX. Adj. ácido Etil-Eicosapentaenoico ARP.	Monoterapia: Divalproato, Lurasidona. Combinación: QTP + ISRS, adj. Modafinil, Li o DVP+LTG, Li o DVP+Lurasidona. Tercera línea Monoterapia: CBZ, OLZ, TEC. Combinación: Li+CBZ, Li+Pramipexol, Li/DVP + Venlafaxina, Li+IMAO, Li/DVP o APA+ADT, Li/DVP o CBZ+ISRS+LTG, QTP+LTG.	Mirtazapina, Venlafaxina Adj QTP/OLZ/ Li TEC PSICOTERAPIA
No recomendado				Monoterapia: GBP, ARP, ZPD Combinación: Adj. ZPD, adj. Levetiracetam.	LTG, Estimulación Magnética Transcraneal VPA ¹ ; CBZ o GBP o LTG o TPM2 ADs ³ ; o formulaciones I.M. ⁴

Tomada y modificado de: Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A, Fountoulakis KN, Vieta E. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2011 Mar; 129(1-3):14-26.

Adj.: Adyuvante; ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina; IMAO: Inhibidores de la monoaminooxidasa; SRT: Sertralina; TEC: Terapia Electroconvulsiva; APA: Antipsicóticos atípicos; ADs: Antidepresivos; EA: Estabilizador del Ánimo; ADTs: antidepresivos tricíclicos; QTP: Quetiapina; LMT: Lamotrigina; RSP = Risperidona; OLZ = Olanzapina; ARP = Aripiprazol; ZPD = Ziprasidona; FLX = Fluoxetina; Li = Litio; VPA: Valproato; OXC = Oxcarbazepina; CBZ = Carbamazepina; CLZ = Clozapina; OFC = tratamiento combinado con Olanzapina y Fluoxetina TPM: Topiramato; IMP: Imipramina; MDF: Modafinil; PRX: Pramipexol; EPA: Ácido etil-eicosapentaenóico; TMS: Estimulación Magnética Transcraneal; adj: Tratamiento adyuvante; 1: Mujeres en edad fértil 2: como agentes únicos, de primera línea; 3: Los antidepresivos deben ser evitados en ciclado rápido, y en episodios recientes de manía/hipomanía; 4: para la rutina.

4.3 Tratamiento de mantenimiento y prevención de recaídas

A largo plazo, es importante considerar la polaridad predominante del paciente y la tolerancia a los medicamentos, con el fin de optimizar la terapia²³ y prevenir las recurrencias. A su vez, se deben identificar los factores que pueden dificultar el tratamiento de mantenimiento, incluyendo los trámites administrativos. Es necesario implementar estrategias enfocadas en mejorar la adherencia terapéutica, la educación sobre la enfermedad (a pacientes y familiares), psicoterapia, terapia cognitivo conductual, etc.²

Según Gitlin et al²⁴, 2012, los objetivos del tratamiento de mantenimiento son:

1. Prevenir futuros episodios y cambios del ánimo.
2. Disminución del número, intensidad y duración de los episodios.
3. Mayor estabilidad del ánimo (por ejemplo, síntomas menos subsindrómicos) entre los episodios.
4. La disminución de las tasas de suicidio.

Teniendo en cuenta los riesgos y beneficios a largo plazo, el psiquiatra continuará con el tratamiento que haya sido efectivo en el episodio agudo, bien sea en monoterapia o en terapia combinada. Si se observa una pobre respuesta después de un ajuste de la dosis, se sugiere continuar con la terapia combinada, para lograr la remisión de los síntomas. Si

esta estrategia no logra el objetivo terapéutico, se puede agregar un tercer medicamento o sustituir uno de los dos previos. Este proceso iterativo continúa hasta que se logre la remisión o, al menos, una respuesta aceptable.

La tabla 4.5 describe los medicamentos de elección para la terapia de mantenimiento del TAB.

Tabla 4.5. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de mantenimiento del TAB.

Primera línea	Monoterapia: Litio, Lamotrigina (eficacia limitada en la prevención de la manía), Divalproato, Olanzapina ^a , Quetiapina, Risperidona LAI ^b , Aripiprazol ^b Tratamiento coadyuvante con Litio o Divalproato: Quetiapina, Risperidona LAI ^b , Aripiprazol ^b , Ziprasidona ^b
Segunda línea	Monoterapia: Carbamazepina, <i>Paliperidona ER</i> ^c Terapia combinada: Litio + Divalproato, Litio + Carbamazepina, Litio o Divalproato + Olanzapina, Litio + Risperidona, Litio + Lamotrigina, Olanzapina + fluoxetina.
Tercera línea	Monoterapia: <i>Asenapina</i> ^c Terapia combinada: Fenitoina, Clozapina, TEC, Topiramato, ácidos grasos omega 3, Oxcarbazepina, Gabapentina, <i>Asenapina</i> ^c
No se recomienda	Monoterapia: Gabapentina, Topiramato o antidepresivos Tratamiento coadyuvante: Flupentixol.

LAI: Inyección de Larga Duración. ER: Liberación prolongada. TEC: Terapia Electroconvulsiva.

- a. Dados los efectos secundarios metabólicos, el uso debe ser monitoreado cuidadosamente.
- b. Principalmente para la prevención de la manía.
- c. Nuevo o cambiar a la recomendación.

Tomada de⁹: Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013 Feb; 15(1):1-44.

4.4 Tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar tipo II

Las tablas 4.6 y 4.7, muestran las opciones farmacológicas recomendadas para el tratamiento del TAB II.

Tabla 4.6. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la depresión bipolar aguda II.

Primera línea	QTP, <i>Quetiapina XR</i> ^a
Segunda línea	Litio, Lamotrigina, Divalproato, Litio o Divalproato, antidepresivos, Litio + Divalproato, Antipsicóticos Atípicos + antidepresivos.
Tercera línea	Monoterapia con antidepresivos (principalmente para aquellos con hipomanías infrecuentes), cambie a alternar antidepresivo, Quetiapina + Lamotrigina ^a , TEC como adyuvante ^a , N-acetilcisteína como adyuvante ^a , triyodotironina como adyuvante ^a .

TEC: Terapia Electroconvulsiva. ER: Liberación Prolongada.

a. Nuevo o cambiar a la recomendación.

Tomada de ⁹:Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013 Feb; 15(1):1-44.

Tabla 4.7. Recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento del TAB II.

Primera línea	Litio, Lamotrigina, Quetiapina ^a
Segunda línea	Divalproato; Litio o Divalproato o Antipsicóticos atípicos + antidepresivos; Quetiapina como adyuvante ^a ; LTG como adyuvante ^a ; combinación de dos de: Litio, Divalproato o Antipsicótico atípico.
Tercera línea	Carbamazepina, Oxcarbazepina, Antipsicótico atípico, TEC, Fluoxetina ^a
No se recomienda	Gabapentina

TEC: Terapia Electroconvulsiva

a. Nuevo o cambiar a la recomendación.

Tomada de⁹: Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013 Feb;15(1):1-44.

5. Efectividad de los tratamientos farmacológicos para el Trastorno Afectivo Bipolar

5.1 Litio (Li): Es un metal alcalino que, por sus propiedades farmacológicas, se usa como agente estabilizador del ánimo, antimaníaco y potenciador de los antidepresivos, en pacientes trastorno bipolar. Fue aprobado por la FDA en 1970, para el tratamiento de la manía y en 1974, como tratamiento de mantenimiento del TAB. Las dosis usuales son de 900 - 1200 mg/día.

La mayoría de las guías de tratamiento, consideran al Li como agente de primera línea en manía y como terapia de mantenimiento^{6,25,26}. Este medicamento, se destaca como el “gold standard”, por su utilidad en todas las fases del trastorno bipolar, incluyendo la depresión bipolar aguda, el tratamiento a largo plazo de los trastornos del ánimo típicos (clásicos) y recurrentes y en la prevención de los comportamientos o tendencias suicidas en esta población psiquiátrica^{27,28}. Sin embargo, tiene algunas limitaciones en la práctica diaria, debido a sus efectos adversos y estrecho margen terapéutico, reducción en la función renal, aumento de peso, hipotiroidismo-hiperparatiroidismo y el riesgo de malformaciones congénitas, aunque esto último, es poco claro²⁹.

Los pacientes con manía clásica (eufórica) responden mejor a la terapia con Li. Por su parte, aquellos con predominio de episodios mixtos o cicladores rápidos, con una transición continua de un episodio depresivo a uno maníaco (sin un período de eutimia entre ellos), sin historia familiar de TAB, más de tres episodios afectivos, abuso de sustancias, TAB secundario a condiciones médicas generales o presentación o exacerbación de otras enfermedades como acné, psoriasis, disfunción cognitiva, insuficiencia renal o tiroidea, pueden tener una pobre respuesta al medicamento⁶.

En una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados, el Li demostró ser eficaz en la prevención de las recaídas del TAB en general (RR 0.65, IC 95% 0.50 - 0.84 y de las recaídas maníacas (RR 0.62, IC 95% 0.40 - 0.95). Su efecto protector en las recaídas depresivas fue menor (RR 0.72, IC 95% 0.49 - 1.07)³⁰. El Li ha demostrado además, prevención de la mortalidad (OR 0.42 IC 95% 0.21% - 0.87%) y de la conducta suicida (OR 0.26 IC: 95% 0.99 - 0.77)²⁸. Por su parte, en el estudio BALANCE³¹, se comparó la terapia combinada de Li + VPA vs. Li o VPA en monoterapia. Se encontró que tanto el tratamiento combinado, como la monoterapia con Li, son efectivas para evitar recaídas clínicas en el TAB I, lo cual es independiente de la gravedad inicial de la enfermedad.

Los niveles plasmáticos de Li recomendados van de 0.8 - 1.2 mEq/L, aunque el medicamento parece ejercer sus efectos a largo plazo, con concentraciones plasmáticas inferiores (en un rango entre 0.4 - 0.8 mEq/L)³², sobretodo en los ancianos.

En cuanto a la toxicidad del Li, autores como Oakley et al³³, 2001 la relacionan con el uso crónico, en lugar de una sobredosis. Los factores de riesgo más importantes, incluyen: la diabetes insípida nefrogénica, edades mayores de 50 años y disfunción de la tiroides, además de la administración concomitante de neurolépticos (principalmente Haloperidol), que parece aumentar el riesgo de eventos adversos. Fountoulakis et al., 2008, sugieren que existe una probabilidad poco frecuente, de un efecto neurotóxico del Li y que durante la profilaxis con este medicamento, se deben mantener las concentraciones séricas de Li tan bajo como sea posible. Por el contrario, otros autores consideran que el Li puede tener efectos neuroprotectores, como resultado de posibles efectos neuroquímicos directos, favoreciendo el incremento de la neurogenesis y preservando o incrementando la sustancia gris, el volumen hipocámpal y de otras estructuras involucradas en el control de las emociones³⁴.

5.2 Anticonvulsivantes

5.2.1 Valproato (VPA): Es el término comúnmente utilizado para describir las diferentes formulaciones de Ácido Valpróico (compuesto activo), como el “Valproato de Sodio” “Valproato Semisódico” o “Divalproato”. Fue aprobado por la FDA en 1995, para el tratamiento de la manía y es utilizado en dosis de 500 mg a 1500 mg/día para alcanzar niveles terapéuticos entre 50 - 100 ug/ml.

El VPA ha demostrado ser efectivo en la manía aguda y tiene un inicio de acción más rápido que el Li; es decir, se observa una mejoría clínica significativamente más rápida, aproximadamente en una semana de tratamiento. El VPA puede no ser tan efectivo como los antipsicóticos, pero tiene un mayor perfil de tolerabilidad. Por ejemplo, en un estudio

donde se comparó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del VPA vs. OLZ, en el tratamiento de la manía aguda asociada al TAB, no hubo diferencias significativas en la eficacia de estos dos agentes. Sin embargo, el VPA fue mejor tolerado que la OLZ, además se observó mayor ganancia de peso en el grupo tratado con el antipsicótico (+ 8.8 libras [+ 4.0 kg]) versus el grupo del VPA (+ 5.5 libras [+ 2.5 kg], p < 0.050). Los efectos adversos que se reportaron fueron somnolencia edema, rinitis y dificultad para hablar³⁵.

El VPA ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda. Smith et al³⁶. 2010 llevaron a cabo un metaanálisis para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del VPA versus el placebo, en la fase depresiva del trastorno bipolar, que incluyó una muestra total de 142 participantes. Los resultados evidenciaron una reducción significativa en los síntomas depresivos (p = 0.04) y mejoría en los puntajes de las escalas de depresión (de al menos 50% en la HAM-D, 95% CI: 1.13, 3.53; p = 0.02). A su vez, Bond et al³⁷. 2010, en otro metaanálisis, concluyeron que el VPA es efectivo en el tratamiento de la depresión bipolar y sus efectos adversos, no difieren significativamente del placebo.

5.2.2 Lamotrigina (LTG): La LTG no tiene eficacia antimanaca aguda conocida y su utilización está enfocada, principalmente, en la prevención de la depresión. Ha demostrado un leve efecto positivo en el control de los síntomas depresivos en la fase depresiva aguda del TAB I/II, así como en la prevención de recaídas³⁸. Chang et al.,³⁹ en un estudio prospectivo que incluyó 109 pacientes ambulatorios con TAB tipo II en fase depresiva, sin adecuada respuesta a los estabilizadores de ánimo y en los cuales se adicionó LTG como adyuvante, observaron una reducción significativa en el puntaje de la Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity (CGI-BP-S); sin embargo, los episodios previos de hospitalización por depresión e intentos de suicidio en los pacientes, se asociaron con mala respuesta al tratamiento con éste medicamento. Los autores concluyeron que el uso complementario de LTG es seguro y generalmente bien tolerado, aunque se requieren más estudios que lo confirmen.

Van der Loos et al⁴⁰., 2009, en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 124 pacientes diagnosticados con TAB I y II en episodio depresivo, en tratamiento con Li, a quienes se les adicionó LTG en dosis titulada o placebo, encontraron una mejor respuesta significativa de la terapia con LTG versus el placebo, de acuerdo al puntaje de la MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) [51.6% vs. 31.7%. p=0.030], aunque al medir el puntaje del CGI-BP-S, no hubo significancia estadística en la respuesta (64.1% vs. 49.2%. p=0.105). Por lo anterior, los autores concluyeron que el uso de LTG combinada con Li, se considera eficaz y seguro, para el tratamiento de la depresión bipolar aguda.

Suppes et al⁴¹., 2008 en un estudio ciego, aleatorizado, compararon el uso de LTG y Li como monoterapia para la depresión en el TAB II. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos (Li - LTG), seguidos durante 16 semanas y evaluados con la HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression). Ambos grupos mostraron mejoría significativa desde el inicio y hasta el final, de acuerdo a la HRSD ($p < 0.0001$). Aunque el 72% de los sujetos correspondió a cicladores rápidos, no se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento con los no cicladores rápidos. El grupo que recibió Li reportó de manera significativa mayores efectos adversos, aunque el abandono del tratamiento debido a efectos secundarios no difirió entre los que recibieron Li o LTG. Los autores concluyeron que tanto la LTG como el Li son eficaces en el tratamiento de la depresión en el TAB II, con respuestas y tasas de remisión comparables.

Calabrese et al⁴²., 2008, evaluaron los resultados de 5 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, con el objetivo de establecer la eficacia de la monoterapia con LTG en los episodios agudos de la depresión bipolar. Concluyeron que el medicamento no difiere significativamente del placebo, en cuanto a los criterios de valoración principal de la eficacia, aunque pueden requerirse estudios comparativos adicionales. Por lo general la LTG es un medicamento bien tolerado por los pacientes.

Geddes et al³⁸., 2009, en un meta-análisis independiente, a partir de los mismos estudios evaluados por Calabrese et al⁴²., 2008, buscando sintetizar la evidencia sobre la eficacia de la LTG para el tratamiento de la depresión bipolar, encontraron que los individuos tratados, tuvieron más probabilidades de responder, que aquellos que recibieron placebo, tanto en la evaluación de la HRSD como en la MADRS ($p = 0.002$ y $p = 0.005$, respectivamente). El efecto del tratamiento parece ser más importante en los pacientes con sintomatología depresiva grave que en aquellos con síntomas depresivos moderados, los cuales tienen respuesta más alta al placebo. No hubo diferencia en la respuesta a la LTG entre los pacientes con TAB I y II y se sugiere que hay un efecto moderado pero constante del medicamento entre los ensayos evaluados, por lo que la LTG puede ser un tratamiento eficaz para la depresión bipolar aguda y la prevención de recaídas de la enfermedad.

Licht y col⁴³., 2010, a través de un estudio abierto, aleatorizado y simulando la práctica clínica, evaluaron la efectividad del Li vs. LTG como terapias de mantenimiento en el TAB y no pudieron demostrar diferencias entre estos medicamentos. Aunque la LTG fue mejor tolerada que el Li, al parecer, esto no influyó en los resultados. En un meta-análisis elaborado por Smith et al.²⁶, 2007, se encontró que la LTG reduce el riesgo de recaídas en un 16%, cuando se compara con el placebo (RR 0.84, 95% CI 0.71-0.99).

Goldberg et al⁴⁴., 2009 en un estudio que tuvo dentro de sus objetivos proveer información concluyente sobre la seguridad versus el riesgo de la LTG para inducir síntomas maníacos o hipomaniacos en pacientes bipolares tipo I, reportaron que no existe un aumento significativo en la susceptibilidad hacia la manía en los pacientes que usan LTG, comparados con los que usan placebo. De igual manera, Goldberg et al⁴⁵., 2008 determinaron que los pacientes cicladores rápidos que toman LTG tienen 1.8 veces más probabilidades de lograr y mantener la eutimia, que quienes reciben placebo ($p = 0.014$).

Bowden et al⁴⁶., 2008 en un estudio abierto, descriptivo, con 1305 pacientes bipolares a los cuales se les suministró LTG en combinación con VPA, Li, APA o ISRS, concluyeron que el perfil de tolerabilidad de la LTG, cuando se administra conjuntamente con estos medicamentos, es consistente con lo esperado en la monoterapia, en cuanto a efectos adversos se refiere. Por su parte, Zarzar et al⁴⁷., 2007, encontraron eficaz, bien tolerado y al parecer, sin efectos sobre el peso corporal, el uso de LTG simultáneo al de VPA, Li, APA o ADs en 1175 pacientes con TAB I.

Ketter et al⁴⁸., 2008 determinaron que en los pacientes bipolares que frecuentemente tienen comorbilidades y a menudo son polimedicados, el tratamiento con LTG es eficaz, seguro y tiene bajas tasas de abandono. Maina et al⁴⁹., 2008 en un estudio ciego, aleatorizado, evaluaron la eficacia de adicionar OLZ o LTG al Li, en pacientes con TAB y algún estado de ansiedad comórbido. Los autores, observaron efectividad de ambos medicamentos adyuvantes, en la disminución del puntaje de la Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), como reflejo de la reducción de los síntomas ansiosos.

5.2.3 Carbamazepina (CBZ) y Oxcarbazepina (OXC): La CBZ y la OXC han demostrado eficacia como estabilizadores del ánimo^{50,51}, exhibiendo menor riesgo de aumento de peso y de alteraciones metabólicas, en comparación con otros medicamentos de su tipo. A su vez, la CBZ es efectiva como antimaníaco y, aunque no se usa habitualmente como tratamiento de primera línea, se emplea en aquellos pacientes que no respondieron al Li o en quienes el patrón de manía no es el clásico.

En un estudio realizado por Weisler et al⁵²., 2006, se evaluaron los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, doble ciego, sobre la monoterapia con CBZ en el TAB^{53,54}. Los resultados mostraron que, la CBZ en comparación con el placebo, mejora significativamente las puntuaciones de la YMRS en los episodios maníacos ($p < 0.0001$) y mixtos ($p < 0.01$). El 90% de los pacientes que recibieron CBZ, presentó un evento adverso, versus el 64% de los pacientes que recibían placebo.

Por su parte, Chen y Lin, 2012⁵⁵, en un estudio retrospectivo, evaluaron el uso clínico y la eficacia a largo plazo de la CBZ en 129 pacientes con TAB I, quienes habían recibido el medicamento como profilaxis, solo o en combinación con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos, al menos por 12 meses. Los investigadores observaron menor número de hospitalizaciones ($p < 0.001$) y de episodios del ánimo ($p = 0.002$) por año, concluyendo que la CBZ es efectiva y bien tolerada, como tratamiento de mantenimiento del TAB.

El-Mallakh et al⁵⁶, 2010 evaluaron la eficacia relativa entre dos formulaciones de CBZ (liberación inmediata y liberación prolongada), a través de un sub-análisis de 3 meses, ciego, con asignación aleatoria, en un grupo de pacientes que ya recibían CBZ y en quienes se había determinado que se beneficiaban clínicamente de dicho manejo. Incluyeron pacientes con un puntaje en la escala de depresión de Montgomery Asberg (MADRS) > 15 y en la escala de manía de Young (YMRS) > 14 . Los resultados, al final de los 3 meses de tratamiento, revelaron que todos los pacientes mejoraron al compararlos con su estado basal, pero no hubo diferencia en los puntajes de las escalas de depresión usadas en el estudio. Los autores concluyen que ambos tratamientos son eficaces en el manejo del TAB y que no hay diferencias significativas en su eficacia relativa. Igualmente, se revisó la incidencia de efectos adversos entre la CBZ de liberación prolongada y la de liberación inmediata, observándose que la forma de liberación prolongada tiene una menor incidencia de efectos adversos.

En cuanto a las reacciones adversas, se presentan con mayor frecuencia, somnolencia, fatiga, mareo y cefalea. La leucopenia y el rash pueden ocurrir en el 10% de los pacientes, pero en la mayoría de los casos son de carácter transitorio y benigno. En contraste, los efectos adversos graves incluyen agranulocitosis, anemia aplásica, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica⁵⁷.

La OXC, es un cetano-análogo de la CBZ, que fue desarrollada para proveer un compuesto químicamente similar, buscando mantener la eficacia terapéutica, pero mejorando el perfil de seguridad y la tolerancia. Los ensayos clínicos de efectividad de OXC, tienen la limitante de incluir muestras pequeñas y ser diseños abiertos no controlados. No obstante, se han observado resultados satisfactorios, con disminución significativa en los puntajes de instrumentos como la Escala de Impresión Clínica Global (CGI), la Escala de Manía-Melancolía Bech Rafaelsen (BRMMS) y la Escala Psiquiátrica Breve (BPRS)⁵⁸. La OXC puede ser útil como tratamiento de mantenimiento en los pacientes que no responden adecuadamente a los medicamentos de primera línea, aunque la evidencia que apoya dicha aseveración es insuficiente, según una revisión sistemática de Cochrane del 2008⁵⁹.

En comparación con la CBZ, la OXC es un inductor mucho más débil del CYP 3A4/5 e inhibe solo la enzima 2C19. Por esta razón, hay pocas interacciones medicamentosas clínicamente importantes, aunque los niveles plasmáticos de estrógenos y progestágenos contenidos en los anticonceptivos, tienden a reducirse, lo cual hace necesario el uso de anticonceptivos hormonales con etinil estradiol $\geq 50 \mu\text{g}$ o considerar métodos alternativos que permitan contrarrestar este efecto⁵².

5.3 Antipsicóticos

Los antipsicóticos son usados ampliamente en el tratamiento del TAB, principalmente en el control de los episodios maníacos y, algunos de ellos, en el tratamiento de la depresión bipolar, de los episodios mixtos y en cicladores rápidos. Además, estos agentes son útiles en el control de la agitación, excitación, hostilidad y agresión física/verbal.

5.3.1 Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos han demostrado ser eficaces en el manejo de la manía aguda, bien sea en monoterapia o como terapia combinada⁶⁰. La FDA ha aprobado seis antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la manía aguda: Olanzapina (OLZ), Quetiapina (QTP), Risperidona (RSP), Aripiprazol (ARP), Asenapina (ASN) y Ziprasidona (ZPD)⁶¹. En cuanto a los antipsicóticos de primera generación, el Haloperidol (HLP) no tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de la manía aguda, pero se usa con frecuencia.

Se ha observado que el tratamiento coadyuvante con antipsicóticos y estabilizadores del ánimo es más efectivo que la monoterapia con estabilizadores del ánimo⁶².

5.3.1.1 Olanzapina (OLZ): Niufan et al⁶³, 2008, en un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en China, en el cual evaluaron la eficacia y la seguridad de la OLZ vs. Li en el tratamiento de la manía o el episodio mixto, en 140 pacientes bipolares durante 4 semanas, observaron una mejoría significativamente mayor, en los pacientes tratados con OLZ versus aquellos que recibieron Li, de acuerdo a los puntajes de las escalas CGI-BP -gravedad general- ($p=0.009$), CGI-BP -gravedad de la manía- ($p=0.012$), YMRS ($p=0.013$), y BPRS ($p=0.032$); no obstante, los efectos adversos fueron mayores en los pacientes que recibieron OLZ. Shaffi⁶⁴, en un estudio doble ciego, aleatorizado, incluyó a 40 mujeres bipolares con criterios de manía, para evaluar la respuesta al tratamiento con OLZ o Li, en un período de 3 semanas, concluyendo que aunque ambos medicamentos mejoran significativamente los síntomas maníacos ($p < 0.05$), el Li resulta ser más beneficioso ($p < 0.0002$ y $p < 0.003$, para frecuencia e intensidad de los síntomas). En el puntaje de CGI-S también se encontraron mejoras importantes con la OLZ ($p < 0.043$) y Li ($p < 0.015$). Tohen et al⁶⁵, 2007 a través de un estudio multicéntrico,

doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, evaluaron la eficacia y la seguridad de la OLZ versus placebo, en el manejo de la manía aguda o los episodios mixtos asociados a TAB en adolescentes. Se observó una mejoría mayor según la YMRS para el grupo de pacientes que recibió OLZ que para aquellos que recibieron placebo ($p < 0.001$), aunque se reportaron efectos adversos similares a los informados por Niufan et al⁶⁴ y Shaffi⁶⁵, como aumento de peso. La eficacia de la OLZ vs. VPA versus placebo en el tratamiento de la manía leve a moderada, fue estudiada por Tohen et al⁶⁶, 2008, a través de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, donde se estableció que la OLZ es significativamente más eficaz que el placebo pero no que el VPA, a las 3 semanas de seguimiento, y asimismo es más eficaz que el VPA a las 12 semanas, aunque los pacientes que la recibieron, presentaron mayores efectos adversos. Un estudio abierto, aleatorizado, llevado a cabo por Maina et al⁶⁷, 2007, comparó la eficacia de la OLZ y el VPA como adyuvantes en la mejoría de los síntomas de 21 pacientes bipolares que experimentaron episodios maníacos o hipomaníacos mientras recibían Li. Los autores determinaron que a pesar de demostrarse la equivalencia en la efectividad de ambos medicamentos adyuvantes y no haber diferencias significativas en los puntajes de las escalas usadas para evaluar la mejoría de la sintomatología, los pacientes que recibieron OLZ presentaban una respuesta más rápida. En un meta-análisis realizado por Tamayo et al⁶⁸, 2010, donde se evaluó la efectividad de la OLZ como monoterapia en manía o episodios mixtos en pacientes con TAB I, se concluyó que los pacientes tratados con este medicamento tienen: 1) 1.62 probabilidades más de respuesta al tratamiento; 2) 1.68 veces más probabilidades de remisión y menor riesgo de abandono por falta de eficacia o cualquier otra causa, respecto a los pacientes que reciben placebo; 3) 1.17 más probabilidades de remisión y una probabilidad similar de respuesta, en comparación con otros regímenes de monoterapia. En otro meta-análisis elaborado por Rendell et al⁶⁹, 2003, los resultados mostraron que la OLZ es superior al placebo en la reducción de los síntomas maníacos, como monoterapia y en combinación con Li o VPA, además, es superior al VPA en el tratamiento de la manía.

Bobo et al⁷⁰, 2010, evaluaron durante 8 semanas la efectividad de la OLZ como monoterapia en el manejo de la depresión bipolar no psicótica y encontraron una diferencia significativa (55%) en el puntaje de la MADRS entre el inicio y el final del estudio ($p < 0.001$). Además, se observó una mejoría significativa en los 4 factores de depresión evaluados: tristeza ($p < 0.001$), indiferencia ($p < 0.001$), síntomas neurovegetativos ($p < 0.001$) y pensamientos negativos ($p = 0.013$), llegando a la conclusión de que la OLZ, como monoterapia, puede ser una opción efectiva y bien tolerada para el tratamiento de la depresión bipolar aguda no psicótica. Los resultados de un meta-análisis publicado por Van Lieshout y MacQueen⁷¹ sugieren igualmente la utilidad de la OLZ como monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar aguda y su superioridad con respecto al placebo. Además de lo anterior, Cruz et al⁷², 2010 proponen que la OLZ puede ser considerada

como primera línea en el manejo de la depresión bipolar, incluso en los subgrupos de pacientes con pobre respuesta, como los cicladores rápidos y aquellos con características psicóticas.

Tohen et al⁷³, 2009 estudiaron la eficacia de la OLZ en el mantenimiento de la estabilidad de los pacientes con TAB I luego de un episodio índice mixto, encontrando menor incidencia de recaídas (59.2% versus 91.1%, $p < 0.001$), mayor tiempo en la aparición de recaídas de cualquier tipo (46 días versus 15 días, $p < 0.001$) y de recaídas depresivas (85 días versus 22 días, $p = 0.001$), en los pacientes que recibieron OLZ o placebo, respectivamente. Un meta-análisis desarrollado por Smith et al²⁷, 2007 determinaron que la OLZ, comparada con placebo, es efectiva en la prevención de recaídas del TAB (RR 0.58; 95% CI 0.49-0.69) y además reduce significativamente los episodios maníacos, en comparación con el Li (RR 1.69; 95% CI 1.12-2.55). Cipriani et al⁷⁴, 2009, evaluaron a través de un meta-análisis los efectos de la OLZ como monoterapia o terapia adyuvante, en la prevención de episodios maníacos, depresivos o mixtos en pacientes bipolares. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la OLZ (sola o en combinación con Li o VPA) y el placebo, en cuanto al número de sujetos que experimentaron recaídas; sin embargo, al restringir el análisis a los pacientes que recibían OLZ como monoterapia, hubo una diferencia significativa en comparación con el placebo (RR 0.58; 95% IC 0.49-0.69, $p < 0.00001$). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la OLZ y el Li o VPA en la prevención de recaídas de ningún tipo, pero la OLZ fue más eficaz que el Li en la prevención de recaídas maníacas (RR 0.59; 95%IC 0.39-0.89, $p = 0.01$). La OLZ también se asoció con una menor tasa de empeoramiento de la manía, sin embargo, estuvo relacionada con una mayor tasa de depresión, comparada con el Li. La OLZ es también eficaz para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. En comparación con el placebo, aumenta el tiempo hasta la recaída sintomática de cualquier episodio de estado de ánimo (22 días, 174 días, respectivamente).

5.3.1.2 Quetiapina (QTP): La QTP ha demostrado ser efectiva en la prevención de recaídas maníacas y depresivas e igualmente ha demostrado ser superior al placebo en el tratamiento de las diferentes fases del TAB. Una de sus principales ventajas, es el rápido inicio de acción, lo cual le concede ventajas de uso, en el tratamiento de la depresión bipolar aguda^{75,76,77}.

Se ha descrito que la monoterapia con QTP en dosis de 600 o 300 mg/día, es efectiva en los episodios depresivos en pacientes con TAB I/II que tienen un curso de la enfermedad con ciclaje rápido^{77,78}. Se encontró que aquellos pacientes que fueron estabilizados en la fase aguda con QTP, en la etapa de mantenimiento con este antipsicótico, mostraron una menor tasa de recurrencia de cualquier estado de ánimo (maníaco, depresivo) en comparación con el placebo⁷⁹. En un meta-análisis, donde se comparó las tasas de cambio

a la depresión con antipsicóticos atípicos y HLP, encontró que la QTP, ZPD y OLZ, cuando se usan en el tratamiento de la manía aguda, se asocian con un menor riesgo (42%) de cambio a depresión que el HLP⁸⁰.

En un estudio de 12 semanas de duración, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de la QTP y el Li en monoterapia para el tratamiento de la manía en pacientes con TAB I, a través del cambio en la puntuación de la YMRS. Se observó que la QTP fue superior al placebo en los días 21 (53.3% vs. 27.4%; $p < 0.001$) y 84 (72.0% vs. 41.1%; $p < 0.001$) y fue tan efectiva como el Li al día 21⁸¹. En un estudio abierto, multicéntrico y observacional de 8 semanas de duración con 1097 pacientes con TAB que fueron evaluados para comparar la eficacia terapéutica de la QTP (dosis flexibles) en el TAB I y II, se observó una mejoría significativa en los síntomas depresivos y en los puntajes de las escalas CGI-BP y MADRS después de 4 y 8 semanas tanto en TAB I como II (no se presentaron diferencias significativas en las tasas de respuesta y remisión en todo el período de observación). Se concluyó que la QTP, puede ser usada en pacientes con TAB I/II en la mejoría de los síntomas depresivos bipolares⁸². Por su parte, Calabrese et al⁷⁶, 2005, observaron la utilidad de la monoterapia con QTP en el tratamiento de la depresión, en 542 pacientes con TAB, de los cuales 360 estaban diagnosticados con TAB I y 182 con TAB II. Los participantes fueron asignados, al azar, a recibir QTP (300 o 600 mg/día) o placebo, durante 8 semanas. Los resultados mostraron que la QTP, en cualquiera de las dosis estudiadas, mostró una mejoría estadísticamente significativa en la escala MDRS, en comparación con el placebo, a partir de la primera semana. Cutler et al⁸³, 2011, en un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; evaluó la eficacia y tolerabilidad de la QTP XR en monoterapia en pacientes adultos (18-65 años) con TAB I, durante tres semanas. Se administraron 300 mg el primer día, 600 mg el segundo día y dosis flexibles de 400-800 mg a partir del día 3 hasta el día 22 (punto final del estudio). Los resultados mostraron una mejoría significativa de los síntomas maníacos con la QTP XR vs. placebo ($p=0.004$). La monoterapia con QTP XR, mejoró significativamente los síntomas maníacos a partir del día 4 ($p<0.001$); además, se asoció con mejores tasas de respuesta y remisión ($p<0.01$).

5.3.1.3 Risperidona (RSP): La RSP se usa con frecuencia en el tratamiento de la manía aguda del TAB, así como en el tratamiento de mantenimiento del TAB I, en monoterapia o como tratamiento adyuvante con estabilizadores del ánimo^{84,85,86}. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se observó que la RSP en dosis diarias de 0.5 – 2.5 mg, es efectiva y bien tolerada para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos del TAB I en niños y adolescentes entre los 10-17 años⁸⁷. A su vez, en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en un período de tres semanas, se observó un efecto antimaniaco rápido en el tratamiento de la manía aguda en monoterapia con RSP frente al placebo, en una población mayor a 18 años⁸⁸. De igual forma, en

un estudio abierto, Singh et al⁸⁹, 2013, evaluaron la eficacia de la RSP como tratamiento adyuvante a los estabilizadores del ánimo, en 40 pacientes adultos con TAB I y manía mixta. Los investigadores, concluyeron que el régimen de tratamiento con RSP, fue significativamente más efectivo para controlar la sintomatología maníaca, en comparación con la depresiva ($p = 0.004$).

Ouyang et al⁹⁰, 2012, investigaron la eficacia y la seguridad de RSP o HLP como adyuvantes a la terapia con VPA, en 41 pacientes con trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo. Los participantes fueron aleatorizados a recibir RSP + VPA o HLP + VPA, durante 6 semanas. Las dosis medias de RSP al inicio del estudio y en las semanas 4 y 6 eran 3.77, 4.95 y 5 mg/día versus las dosis de HLP que fueron 5.89, 9.95 y 8.58 mg/día, respectivamente. Asimismo, la RSP exhibió efectos antimaniacos significativos desde la primera semana de iniciada la terapia y las puntuaciones en la escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) fueron favorables a partir de la segunda semana. Además, los pacientes que recibieron RSP, mostraron mayor mejoría global en la escala CGI, desde la semana 2 y durante todo el período de estudio, en comparación con HLP.

A su vez, un ensayo clínico, doble ciego, de 6 semanas de duración, en los cuales se asignó aleatoriamente a 66 niños y adolescentes entre los 8 y 18 años con episodios maníacos o mixtos en tratamiento con RSP o DVP, se observó una respuesta o inicio de acción más rápido y una tasa de remisión significativamente mayor con RSP que con DVP, poniendo de manifiesto la utilidad de la RSP por su rápida respuesta en relación con el DVP, en el tratamiento de los síntomas de la manía⁹¹.

El TEAM (Treatment of Early Age Mania), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, ciego (evaluadores independientes), de ocho semanas de tratamiento, comparó los efectos agudos de la RSP, el Li y el VPA, en el tratamiento inicial del TAB I, en 279 pacientes *naive* (niños-adolescentes), entre los 6 y los 15 años de edad, en la fase maníaca o mixta de la enfermedad y con alta comorbilidad de Trastorno por Déficit de Atención y Hiperactividad (TDAH) y Trastorno Oposicionista Desafiante (TOD). Los resultados mostraron mayor eficacia de la RSP sobre el Li y el VPA (68.5% frente a 35.6% y 24%, respectivamente). Además, no se observaron diferencias significativas entre el Li y el VPA.

Entre los resultados derivados de un estudio prospectivo, observacional, de dos años, conocido como EMBLEM (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication), donde se evaluó el curso del TAB en pacientes con episodios maníacos agudos o mixtos y su farmacoterapia asociada, se observó, que pese a las limitaciones del estudio,

se presentó una mejoría en los síntomas maníacos similar al utilizar OLZ o RSP como monoterapia, sin embargo la OLZ mostró ser superior en el control de síntomas depresivos del TAB en comparación con la RSP⁹².

La forma inyectable de RSP se ha utilizado ampliamente como estrategia para reducir la falta de adherencia a los tratamientos y con ello la disminución en la tasas de recaídas y abandonos^{93,94}.

Un estudio aleatorizado abierto de doce meses en pacientes con TAB I/II entre los 18-64 años de edad, comparó los efectos de la inyección de RSP de acción prolongada como coadyuvante en el tratamiento habitual versus el tratamiento habitual individual, en el número de hospitalizaciones, recaídas y consultas por urgencia en adultos con TAB (cicladores rápidos). Como medida final del estudio, fueron definidos algunos criterios de eventos o recaída como son: cambios en la puntuación del test de Young (YMRS) >14 o >15 en la escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), aumento $\geq 20\%$ o más en la puntuación del test de YMRS o MADRS a partir de la visita previa de los pacientes con MADRS actuales de 10 o superior o un YMRS de 8 o superior, una puntuación del CGI >4, recaída sintomática (manía, hipomanía, episodio mixto o depresivo mayor), retiro del estudio debido a ineffectividad, ajustes necesarios de medicamentos destinados a prevenir un empeoramiento de los síntomas y visitas y/o consulta de atención (urgencias, hospitalización psiquiátrica, hospitalización parcial o tratamiento ambulatorio intensivo como consecuencia de un deterioro en el estado de ánimo). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a las tasas de recaída y duración (independientemente de la causa) de los eventos, no obstante se observó un número menor de eventos de atención por urgencias y ajuste por medicamentos en el grupo con RSP de acción prolongada como coadyuvante⁹⁵.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con TAB I, la RSP inyectable de acción prolongada demostró mayor eficacia en la disminución y/o prevención de recurrencias de episodios del estado de ánimo (hipomaniaco, maniaco, mixto o depresivo)⁹⁶. Estos resultados son similares a los encontrados en un análisis post hoc, abierto, doble ciego de 16 semanas de tratamiento en 162 pacientes entre los 18 y 70 años de edad con TAB I/II, que habían presentado en el último año 4 o más episodios afectivos que requirieron intervención psiquiátrica. En este estudio se observó una mejoría significativa en la estabilización del estado de ánimo al utilizar RSP inyectable de acción prolongada, evidenciado en la obtención de una mejoría clínica y sintomática del paciente dentro de las primeras cuatro semanas de iniciado el tratamiento y la remisión se observó a las dieciséis semanas aproximadamente⁹⁷.

5.3.1.4 Aripiprazol (ARP): El ARP está aprobado por la FDA para el tratamiento de mantenimiento del TAB, aunque ha mostrado ser efectivo en manía aguda y en episodios mixtos^{98,99}.

En un estudio multicéntrico de 12 semanas de duración, doble ciego, controlado, en 347 pacientes con TAB I con episodios maníacos agudos o mixtos, se comparó la efectividad del ARP vs. HLP a través del cambio de puntuación en la escala YMRS (50% de mejoría con respecto a la línea de base). En la semana 12, se observó que aquellos pacientes que recibían ARP tuvieron una respuesta mayor que los pacientes tratados con HLP (49.7% y 28.4%, respectivamente, $p < 0.001$) y hubo una mayor tasa de continuidad con ARP (50.9%) que con HLP (29.1%). Los efectos extrapiramidales fueron más frecuentes con HLP (62.7%) que con ARP (24.0%) y las tasas de continuidad fueron mayores¹⁰⁰. En un estudio similar, doble ciego, de tres semanas de duración, los pacientes fueron asignados a tratamiento con ARP (15 o 30 mg/día, $n=167$) o HLP (5-15 mg/día, $n=165$). Se observó que los pacientes con ARP en la semana 3, presentaron un cambio significativo en la puntuación en la escala YMRS (-12.0, $p < 0.05$) vs el grupo con HLP (-12.8, $p < 0.01$) y el placebo (-9.7). Además, la frecuencia de efectos extrapiramidales fue mayor con HLP (53.3%) que con ARP (23.5%)⁹⁸.

Por su parte, un estudio multicéntrico, aleatorizado, evaluó la eficacia y la seguridad del ARP en pacientes con TAB I (en episodio maníaco o mixto) y respuesta parcial a la monoterapia con Li (0.6 -1.0 mmol/L) o VPA (50-125 $\mu\text{g/mL}$). La asignación aleatoria se hizo 2:1; ARP ($n=253$, 15 o 30 mg/día) y placebo ($n=131$). Desde la primera semana, se observó que el ARP en monoterapia, frente al control, favoreció mejoría significativa en la escala YMRS y en la valoración global de la CGI. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 6, donde se observó una mejoría en la puntuación de la escala YMRS para el ARP (-13-3) que con el placebo (-10-7). La tasa de interrupción debida a eventos adversos, fue mayor para ARP (9%) que para el placebo (5%). El principal efecto adverso que se describió fue acatisia (18.6%)¹⁰¹.

5.3.1.5 Ziprasidona (ZPD): La ZPD fue aprobada por la FDA en el año 2004, para el tratamiento de los episodios maníacos y mixtos. De igual forma, su uso está autorizado para el tratamiento de mantenimiento del TAB I en adultos, como terapia combinada con Li o VPA¹⁰². Una de sus principales ventajas, radica en que no se asocia con efectos secundarios metabólicos clínicamente significativos y tiene poco o ningún efecto sobre el nivel de prolactina. Además, la ZPD proporciona una mejoría significativa tanto en los síntomas maníacos como en los depresivos.

En un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la ZPD, a dosis de entre 80-160 mg/día, para el tratamiento de la manía aguda, en pacientes adultos con TAB I y un episodio maníaco o mixto. Se encontró que la ZPD en monoterapia fue superior al placebo y fue efectiva y bien tolerada en pacientes con manía aguda, lo cual se determinó por los cambios significativos en las puntuaciones del CGI-S y en la escala de manía (MRS), de forma rápida (segundo día de tratamiento) y sostenida (durante las tres semanas del estudio). Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, cefalea y mareo. Además, este medicamento no se asoció con ganancia de peso o cambios significativos en el EKG. Ningún paciente que tomó ZPD presentó un intervalo QTc ≥ 500 ms¹⁰³.

Estos resultados fueron reproducibles, en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, de dosis flexible, durante 21 días de tratamiento, donde se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la ZPD en monoterapia versus placebo, en pacientes con episodios maníacos o mixtos asociados con TAB I. Los pacientes fueron asignados al grupo placebo (n=36) o al grupo de intervención con ZPD (n=85), con dosis variables de medicamento (40 – 80 mg dos veces al día). Los resultados mostraron que la ZPD fue superior al placebo en la mejoría de los síntomas de manía, en pacientes con trastorno bipolar I, en fase maníaca o mixta¹⁰⁴.

De igual forma, Vieta et al¹⁰⁵, 2010 en un estudio de 12 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo; compararon los cambios en la puntuación de la escala MRS, obtenidos con ZPD (80-190 mg/día), HLP (8-30 mg/día) y placebo. La ZPD y el HLP fueron superiores a la tercera semana ($p < 0.001$); sin embargo, el HLP fue superior a la ZPD en la semana 3, con respecto a la puntuación basal ($p < 0.001$). En la semana tres, la tasa de respuesta (≥ 50 % de disminución de la puntuación basal MRS) fue de 36.9 (ZPD), 54.7 (HLP) y 20.5% para el placebo. Pese a la superioridad del HLP versus la ZPD hasta la última visita (96.3 – 88.1%), la ZPD mostró tener un mejor perfil de tolerabilidad que el HLP, con el cual se presentaron SEP, mayores tasas de interrupción de tratamiento y una mayor probabilidad de cambio a estado depresivo, durante las tres primeras semanas de tratamiento (4% vs. 2.6% $p=0.09$) y a las 12 semanas (6.3% vs 3.8%, $p=0.05$).

Un estudio abierto, de ocho semanas de tratamiento en monoterapia con ZPD, buscó evaluar la eficacia antidepresiva de la ZPD en pacientes bipolares tipo II con depresión mayor. Los resultados mostraron que la ZPD, a dosis bajas, fue útil en el tratamiento de mantenimiento del TAB y puede ser usada como tratamiento coadyuvante a un estabilizador del ánimo, con un bajo riesgo de efectos adversos, particularmente metabólicos¹⁰⁶. La utilidad de la ZPD para el manejo de la depresión bipolar, se observó igualmente en un ensayo aleatorizado de seis semanas de duración, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó pacientes con TAB II o depresión mayor. Los resultados sugieren que la ZPD

(40-60 mg/día) fue superior al placebo, según la puntuación de la Montgomery - Asberg Depression Rating Scale (MADRS), en el tiempo del estudio ($p=0.0038$). El beneficio de la ZPD fue significativamente mayor en los pacientes con TAB II que en aquellos con trastorno depresivo mayor ($p=0.036$)¹⁰⁷.

Bowden et al¹⁰⁸, 2010 en un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 6 meses de duración, en pacientes con TAB I, concluyeron que la ZPD es efectiva y segura como tratamiento coadyuvante con un estabilizador del ánimo para el tratamiento de mantenimiento en el TAB. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a ZPD (n = 127) o placebo (n = 113). El tiempo de intervención para un episodio de estado de ánimo (objetivo primario en este estudio), fue más largo para la ZPD que el placebo ($p=0.0104$); por su parte, el tiempo de interrupción por cualquier causa (objetivo secundario), fue significativamente más largo para la ZPD ($p=0.0047$).

5.3.1.6 Clozapina (CLZ): La CLZ ha mostrado ser efectiva en el manejo de la esquizofrenia resistente al tratamiento con otros antipsicóticos, asociada a ideación suicida o con conducta auto-agresiva. En el caso del TAB, la evidencia acerca de su efectividad para el manejo de la manía resistente al tratamiento habitual, es escasa. Sin embargo, se encuentran estudios de seguimiento y reportes de caso que sugieren su uso, particularmente en los pacientes con TAB de ciclado rápido.

Suppes et al¹⁰⁹, 2004, en un estudio donde se evaluó la respuesta de la CLZ en un grupo de 28 pacientes con TAB, de los cuales 20 tenían TAB I, 8 trastorno esquizoafectivo tipo bipolar y 15 de ellos fueron compatibles con criterios para TAB de ciclado rápido, se observó que, al menos 80% de los pacientes en ambos grupos, mejoraron de alguna manera, en un período de un año. Por su parte, en un estudio abierto, aleatorizado, llevado a cabo por Suppes et al¹¹⁰, se evaluó la respuesta a la CLZ, en un grupo de 38 pacientes que se consideraban resistentes al tratamiento habitual y que cumplían criterios para trastorno bipolar o esquizoafectivo, según el DSM-IV. Después de un año de seguimiento, el uso de la CLZ se asoció con una mejora significativa en comparación con el tratamiento habitual, en todas las escalas de depresión, excepto en la de Hamilton. Además, se determinó que la CLZ podría actuar como un estabilizador del ánimo.

De igual forma, en un estudio farmacológico en Dinamarca, publicado por Nielsen et al¹¹¹, 2012, se investigó la efectividad de la CLZ en 21473 pacientes con TAB, entre 1996 y 2007, de los cuales 326 se encontraban en tratamiento con CLZ (1.5%) y fueron incluidos en el análisis. Los resultados mostraron que, durante el tiempo en que los pacientes fueron tratados con CLZ, disminuyó el tiempo de hospitalización de 177.8 (95% CI 149.4-211.6) a 43.6 (95% CI: 24.8-48.2, $p < 0.001$) y las visitas por intento suicida se

redujeron significativamente de 8.3% a 3.1% ($p = 0.004$); es decir, que el uso de la CLZ se asoció con una reducción significativa en las tasas de hospitalización, admisiones psiquiátricas y hospitalización por intento suicida, sin aumento en los tratamientos médicos. Los autores, consideraron que la CLZ podría ser una opción apropiada en el tratamiento del TAB resistente al tratamiento habitual y ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar estudios controlados aleatorizados que evalúen estos desenlaces.

5.3.1.7 Amisulprida (AMS): Hay pocos estudios con este APA y la mayoría de los artículos publicados, corresponden a ensayos observacionales, no controlados, con tamaños de muestra pequeños.

No obstante, en un estudio que incluyó 20 pacientes con TAB, se evaluó durante 6 semanas el efecto de la AMS en el control de los síntomas de la manía bipolar, evidenciándose la reducción significativa de los puntajes de las escalas YMRS ($p = 0.0001$), HDRS ($p < 0.0141$) y en las sub-escalas de la CGI-BP: general ($p = 0.0003$), manía ($p = 0.0001$) y depresión: ($p = 0.0268$). La dosis media usada de AMS fue 680 mg/día¹¹². Asimismo, en un estudio llevado a cabo por Carta et al¹¹³, donde se evaluó la respuesta a largo plazo de la AMS, en combinación con estabilizadores del ánimo como LTG, CBZ y OXC en pacientes con TAB I y pobre respuesta a los tratamientos, los resultados mostraron que la terapia a largo plazo con AMS, contribuye al control sintomático general del TAB y a la reducción de las recaídas maníacas y mixtas. A su vez, este medicamento muestra una tolerabilidad aceptable, con baja incidencia de efectos adversos a largo plazo.

5.3.1.8 Asenapina (ASN): La ASN está aprobada por la FDA para el tratamiento de la manía y los episodios mixtos en el trastorno bipolar tipo I, con o sin episodios psicóticos, en monoterapia combinada con un estabilizador del ánimo. Su efecto antimaniaco es rápido y tiene un mejor perfil de tolerabilidad¹¹⁴, con un menor riesgo de aumento de peso, poco o ningún efecto anticolinérgico y bajo riesgo de interacciones medicamentosas¹¹⁵.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas de duración, se observó la eficacia y la tolerabilidad de la ASN, en dosis de 5 – 10 mg dos veces al día, para el tratamiento de la manía aguda y de los episodios mixtos del TAB I. Se reclutaron 488 pacientes mayores de 18 años, quienes fueron asignados al azar, para recibir dosis flexibles de ASN ($n=194$; 1° día: 10 mg dos veces al día; 2 día en adelante: 5 o 10 mg dos veces al día), placebo ($n=104$) u OLZ ($n=190$; 1° día: 15 mg/día; 2 día en adelante 5 o 20 mg/día). La dosis media diaria de ASN fue 18.2 mg y de OLZ, 15.8 mg. Los resultados demostraron cambios en la puntuación de la escala YMRS en el segundo día de tratamiento con ASN (-3.0 ± 0.4) y OLZ (-3.4 ± 0.4) versus el control (-1.5 ± 0.5), con una $p < 0.01$ para ambos tratamientos. A través de un modelo mixto de medidas repetidas, se

observó que en el día 21, esta diferencia se mantuvo; ASN (-10.8 ± 0.8), OLZ (-12.6 ± 0.8) y placebo (-5.5 ± 1.1). Igualmente, en este estudio, la mayoría de efectos adversos de la ASN fueron de leves a moderados en intensidad y los más frecuentes, secundarios a OLZ, fueron distonía y acatisia¹¹⁶.

A su vez, en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, en un período de 12 semanas, se evaluó la eficacia de la ASN como adyuvante en el tratamiento de pacientes con episodios maníacos o mixtos, quienes tuvieron tratamiento previo con Li o VPA. Las dosis de ASN fueron flexibles ($n=158$; 5 o 10 mg/dos veces al día) o placebo ($n=166$). Se observó que la ASN como adyuvante fue más efectiva que el estabilizador del ánimo, en monoterapia, en la tercera semana¹¹⁷. Por su parte, un estudio *post hoc*, a partir de los datos de dos estudios bajo idénticas condiciones, aleatorizados, doble ciego, de tres semanas de duración, que incluyó 295 pacientes con TAB I (OLZ: 122; ASN: 107 y placebo: 66), evidenció que en la semana tres de tratamiento, se produjo una reducción en las puntuaciones de las escalas YMRS y MDRS ($p < 0.01$) con ASN versus placebo. Posteriormente, en otro estudio, que se prolongó 9 semanas más, con 102 pacientes (ASN: 46; OLZ: 56), se observaron nuevamente reducciones en las puntuaciones de la YMRS y MDRS con ASN versus placebo, pudiendo concluir que existe un efecto positivo de la ASN, en el tratamiento de los síntomas de manía y depresión de pacientes bipolares tipo I, con episodios mixtos¹¹⁸.

5.3.2 Antipsicóticos típicos

5.3.2.1 Haloperidol (HLP): El HLP ha mostrado ser efectivo en la reducción de los síntomas psicóticos y en la disminución de la severidad global de los trastornos psiquiátricos. Además, es un tratamiento efectivo para la manía aguda¹¹⁹, que no difiere de la OLZ, en el alcance de la remisión total de esta fase de la enfermedad¹²⁰. Sin embargo, se asocia con una alta prevalencia de efectos adversos, que incluyen SEP, disquinesia tardía, distonía, acatisia, hiperprolactinemia (ginecomastia, amenorrea, disfunción sexual), disminución del umbral convulsivo, efectos cardiovasculares y SNM, aunque exhibe una menor incidencia de ganancia de peso, en comparación con la OLZ y la RSP. A la fecha, no existe un ensayo clínico controlado, sobre el efecto del HLP, en el tratamiento de la depresión bipolar aguda.

5.3.3 Antidepresivos

Los episodios depresivos, son la principal causa de discapacidad entre los pacientes con TAB¹²¹. No obstante, el uso de antidepresivos ha sido tema de controversia, por el riesgo de viraje a manía en este grupo de pacientes. Este fenómeno, se ha observado principalmente con los Antidepresivos Tricíclicos (ADT) y duales, como la Venlafaxina,

en comparación con los ISRS y el Bupropion¹²². Un meta-análisis publicado por Tondo et al¹²³, 2010, determinó que el viraje a manía era observable únicamente con los ADT [RR = 1.93 (95% CI, 1.13-3.30)], mientras que otra publicación similar, concluyó que el uso de eutimizantes en forma concomitante, reducía el riesgo de conversión a manía, en comparación con el uso de antidepresivos en monoterapia¹²⁴.

A su vez, en un estudio aleatorizado abierto, donde se comparó la Venlafaxina a corto plazo frente a la monoterapia con Li en pacientes con TAB II y episodios depresivos mayores, se encontró que la monoterapia con Venlafaxina puede ser un tratamiento efectivo en el manejo del episodio depresivo mayor del TAB II, con una tasa de viraje baja¹²⁵.

A partir de un estudio prospectivo, doble-ciego, Leverich et al¹²⁶, 2006, valoraron los riesgos comparativos de cambios en el estado de ánimo a hipomanía y manía, respecto al tratamiento antidepresivo adyuvante de la depresión bipolar, durante la fase aguda y de continuación. Un total de 159 pacientes con TAB I y II, participaron en 228 pruebas aleatorias (10 semanas) de Bupropion, Sertralina y Venlafaxina, como adyuvantes para la estabilización del ánimo; 87 de esos pacientes, continuaron el tratamiento hasta por un año. Se reportaron cambios en el estado de ánimo a hipomanía y manía de 11.4% y 7.9%, respectivamente, en la fase de continuación. Los resultados, sugieren que la terapia coadyuvante con antidepresivos se asocia con un riesgo sustancial de viraje en el tratamiento en fase aguda y de mantenimiento y de los tres antidepresivos incluidos en el estudio, la Venlafaxina se asoció con un riesgo relativo mayor de viraje en comparación con el Bupropion que presentó menor riesgo.

5.3.4 Olanzapina/Fluoxetina (OLZ/FLX)

La combinación OLZ/FLX está aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de ocho semanas de duración, se evaluó el uso de OLZ y de la combinación OLZ/FLX en el tratamiento de la depresión bipolar I. Aunque la OLZ y la combinación OLZ/FLX mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas depresivos, cuando se comparó con el placebo (p<0.001), el grupo de la OLZ/FLX obtuvo mejores resultados que el grupo de OLZ, entre las semanas 4 a 8. La OLZ, fue más eficaz que el placebo, pero la combinación OLZ/FLX, fue más eficaz que la OLZ y el placebo, en el tratamiento de la depresión bipolar I, con pobre riesgo de desarrollar síntomas maníacos. En cuanto al perfil de seguridad, se observaron tasas más altas de náuseas y diarrea en la combinación OLZ/FLX, que con la OLZ en monoterapia, pese a la similitud de los eventos adversos entre las dos estrategias farmacológicas¹²⁷.

Por su parte, en otro ensayo clínico aleatorizado, con una duración de 7 y 25 semanas respectivamente^{128,129}, se comparó la combinación OLZ/FLX versus LTG para el tratamiento de la depresión bipolar I, encontrando mayor respuesta al tratamiento y menor tasa de comportamientos e ideas suicidas, con la combinación. Sin embargo, en los pacientes que recibieron OLZ/FLX, se observó un aumento en los efectos adversos metabólicos.

6. Dosis e interacciones de los medicamentos para el tratamiento del TAB

En la tabla 4.8 se describen las dosis e interacciones potenciales de los medicamentos usados en el TAB y en la tabla 4.9 se describen los eutimizantes regularmente usados.

Tabla 4.8. Dosis e interacciones potenciales de los medicamentos usados en el TAB

	Rango mg/día (dosis)	Dosis usual	Dosis oral inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	t ½ después administración oral (horas)	Metabolismo primario	Enzima inhibida
HLP	2- 20	5 mg dos veces/día	2-10	30	12	CYP 1A2, 2D6, 3A4.	CYP 2D6, 3A4 (moderado)
ARP	10 – 15	10 – 30 mg por día.	10 - 15	30	75-94	CYP 2D6 y 3A4 a metabolitos activos e inactivos	Ninguno
ASN	10 – 20	5 mg dos veces/día	10	20	24	CYP1A2 y glucuronidación.	Ninguno
CLZ	150 - 600	100 - 300 mg tres veces/día	25-50	900	12	CYP1A2, otros CYP y glucuronidación	CYP2D6 (moderado)
OLZ	10 – 20	10 – 20 mg/día	5 - 10	30	30-38	CYP1A2 y glucuronidación.	Ninguno
PLP	6 - 12	6 – 12 mg/día	6	12	23	La PLP se excreta principalmente inalterada en la orina, haciendo necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal	

	Rango mg/día (dosis)	Dosis usual	Dosis oral inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	t ½ después administración oral (horas)	Metabolismo primario	Enzima inhibida
QTP	150 – 750 (liberación inmediata) 400-800 XR	300-800 mg 2-3 dosis divididas 400 a 800 mg 1 /día (XR)	50	750 (liberación inmediata) 800 XR	6-12	CYP3A4	Ninguno
RSP	2 – 6	4-8 mg/día	1 - 2	8	20	CYP2D6 al activo (Paliperidona) y metabolitos inactivos; sustrato de la glicoproteína P.	CYP2D6 (moderado)
ZPD	40 - 160	60-80 mg/día	40 - 80	200	7 oral 2-5 IM	CYP3A4	Ninguno

Tomado y modificado de¹³⁰: Uptodate. Pharmacology of antipsychotics: Dosing (adult), formulations, kinetics and potential for drug interactions. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 25, 2014.).

Tabla 4.9. Eutimizantes regularmente empleados en el Trastorno Afectivo Bipolar.

	Litio	Valproato	Carbamazepina	Oxcarbazepina	Lamotrigina
Semivida	24 h	14 h	24 h inicio tratamiento ^a 12 h autoinducción	10 h	24 h
Dosis	Iniciar con 300 mg 1 vez al día hasta titular	Iniciar con 200 mg dos veces al día hasta titular	Iniciar con 200 mg dos veces al día hasta titular.	Iniciar con 300 mg una vez al día.	Iniciar con 25 mg semana ^d . Exige titulación lenta.
Niveles séricos	0.6-1,2mEq/l	50-125ug/ml ^b	4-12 ug/ml ^b	No se practican	No se practican
Metabolismo	Renal	Hepático	Hepático	Hepático-Renal	Hepático
Contraindicación	IR	Hepatopatía	Hepatopatía	Hepatopatía	Hepatopatía

Continúa página 93

Complicaciones graves	Intoxicación letal, hipotiroidismo	Hepatitis aguda, pancreatitis hemorrágica, poliquistosis ovárica	Stevens-Johnson, discrasia sanguínea, hiponatremia.	Hiponatremia sintomática (matrera < 125 mEq/l), eritema multiforme.	Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
Control de laboratorio	Hemograma, bioquímica, TSH, ECG, prueba de embarazo.	Hemograma, bioquímica, ALT/AST, prueba de embarazo.	Hemograma, bioquímica, ALT/AST, prueba de embarazo.	Iones en sangre.	
Teratogenicidad	+	+++	++	+	+ ^c
Eficacia anti-maniaca	+++ Lentitud de acción	+++ Más rápido que Li. Mejor que Li en manía mixta y ciclado rápido.	++ Lentitud de acción. Mejor que Li en TAB II y TAB+enfermedad física.	+	-
Eficacia anti-depresiva	++ Lentitud de acción.	+/-	+/-	-	++
Eficacia profiláctica	++ Previene mejor recaídas maniacas	++	+/-	+/-	+ Previene mejor recaídas depresivas

a. La semivida de la CBZ decae desde 24 horas al comienzo del tratamiento hasta 12 horas después de semanas de uso por autoinducción hepática. b: No hay correlación entre niveles de valproato o CBZ en sangre y respuesta clínica. c: Oxcarbazepina es un ketoanálogo de la CBZ. Oxcarbazepina al no ser metabolizada a 10-epóxido no genera inducción metabólica, hepatotoxicidad ni neurotoxicidad. d: La combinación Lamotrigina-Litio es segura. La combinación Lamotrigina-Carbamazepina o valproato exige precauciones especiales. e: Lamotrigina puede ser teratogénica por inhibir la dihidrofolato reductasa (enzima necesaria para la síntesis de Ácido Fólico).

Tomada y modificada de¹³¹: Salazar M, Peralta C, Pastor F.J. Manual de Psicofarmacología. Segunda edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana S.A., 2011. 720 p.

7. Aspectos relacionados con la seguridad del tratamiento farmacológico

La valoración de la seguridad de la farmacoterapia, es un elemento de gran importancia en el seguimiento de los pacientes con TAB, ya que los efectos adversos de los medicamentos, se asocian con pobre adherencia terapéutica y, como consecuencia, favorecen la descompensación de la enfermedad y los fracasos terapéuticos (recaídas, hospitalizaciones).

La Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD)¹³² publicó una serie de recomendaciones para la evaluación de la seguridad de los medicamentos utilizados en el TAB, con el propósito de reducir la morbi-mortalidad asociada a los medicamentos e identificar las comorbilidades médicas derivadas del uso de los mismos. Se recomienda que previo al inicio de la terapia farmacológica, se consideren los siguientes aspectos de la historia del paciente:

- Consumo de alcohol.
- Presencia de comorbilidades médicas (incluyendo los factores de riesgo cardiovascular: obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia).
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.
- En mujeres en edad fértil, embarazo y anticoncepción.
- Circunferencia de la cintura y/o IMC [peso (kg)/altura(m²)].
- Presión arterial.
- Análisis de sangre: Hemograma, electrolitos, urea, creatinina, pruebas de función hepática, glucemia en ayunas, perfil lipídico en ayunas.

En la tabla 4.10, se presentan los efectos adversos de los antipsicóticos usados en el TAB. Asimismo, en las tablas 4.11 a 4.25, se describen los perfiles de seguridad¹³³ de los medicamentos utilizados en el tratamiento del TAB, con algunas precauciones y recomendaciones. Además, se incluye un apartado de educación, basado en la experiencia de

trabajo con pacientes bipolares, para promover el uso adecuado de los medicamentos y prevenir las reacciones adversas, que podrían afectar la adherencia y conducir al abandono del tratamiento.

Tabla 4.10. Efectos adversos de los antipsicóticos usados en el TAB

	↑ Peso / DM	↑ Colesterol	SEP	↑ PRL	Sedación	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática	↑ QTc
HLP	+	+	+++	+++	++	-	-	+
ARP	-	-	+	-	+	-	-	-
ASN	+	-	+	++	++	-	+	+
CLZ	+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+
OLZ	+++	+++	+	-	++	++	+	+
QTP	++	+++	-	-	++	+	++	++
RSP	++	+	++	+++	+	-	++	+
ZPD	-	-	+	+	+	-	+	++

Los efectos adversos pueden ser dosis-dependiente

DM: Diabetes mellitus; **SEP:** Síntomas extrapiramidales; **PRL:** Prolactina; **HLP:** Haloperidol; **ARP:** Aripiprazol; **ASN:** Asenapina; **CLZ:** Clozapina; **OLZ:** Olanzapina; **QTP:** Quetiapina; **RSP:** Risperidona; **ZPD:** Ziprasidona.

- La CLZ también causa granulocitopenia o agranulocitosis en aproximadamente el 1% de los pacientes, requiriendo una monitorización regular del recuento sanguíneo.

Tomado y modificado de¹³⁴: Uptodate. Pharmacology of antipsychotics: Dosing (adult), formulations, kinetics and potential for drug interactions. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 25, 2014.).

Tabla 4.11. Perfil de seguridad del Litio (Li)

<p>USOS: Antimaniaco. Manejo del TAB; tratamiento de la manía en individuos con TAB. Tratamiento de mantenimiento previene o disminuye la intensidad de los episodios posteriores</p>	
<p>El Li tiene una absorción rápida y completa, no sufre metabolismo por ser un ión (CYP450: ninguno), no presenta unión a proteínas, en cuanto a la biodisponibilidad, no se ve alterado por los alimentos, la excreción principalmente es urinaria (90% a 98% como fármaco inalterado), sudor (4% a 5%), heces (1%). Se reporta una semivida de eliminación de 18-24 horas; puede aumentar a más de 36 horas en personas de edad avanzada o con insuficiencia renal. Cl: 88% del Li filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal, por lo tanto, Cl aproximadamente 20% de FRG o 20-40 mL/minuto. NO CONFUNDIR mEq (miliequivalentes) con mg (miligramos). 300 mg de carbonato de Li contienen 8 mEq de Li. Monitorizar (respuesta clínica: efectividad y seguridad) el tratamiento mediante la medición de los niveles séricos de Li (litemia) para determinar la dosis adecuada, debido al estrecho margen terapéutico. La toxicidad está estrechamente relacionada con las concentraciones séricas próximas y cercanas a los niveles terapéuticos.</p>	
<p>Niveles terapéuticos: Manía aguda: 0.8-1.2 mEq / L, los pacientes con un nivel < 0.4 mEq/L, se asocian con una mayor tasa de recaídas. Pacientes de edad avanzada por lo general se puede mantener en el extremo inferior del rango terapéutico (0.4-0.8 mEq / L)</p>	<p>Concentraciones tóxicas: Comienzan a manifestarse con una litemia > 1.5 mEq /L, molestias Gastrointestinales y temblor: 1.5-2 mEq /L, confusión y somnolencia a niveles entre 2 a 2,5 mEq/L, ataques o muerte:> 2.5 mEq/L.</p>
<p>PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: > 10%: leucocitosis (la mayoría de los pacientes), poliuria/polidipsia (30-50%), boca seca (20-50%), temblor en las manos (45% inicial, 10% después de 1 año de tratamiento), dolor de cabeza (40%), disminución de la memoria (40%), confusión (40%), debilidad muscular (30% inicial, 1% después de 1 año), cambios en el ECG (20-30%), náuseas/ vómitos/diarrea (10-30% inicialmente, 1-10% después de 1-2 años de tratamiento), tic muscular (15%), hiperreflexia (15%), vértigo (15%). Cardiovascular: arritmia cardíaca, hipotensión, disfunción del nódulo sinusal, ondas T invertidas o aplanadas (reversible), edema, bradicardia, síncope. SNC: coma, confusión, mareo, vértigo, dificultad para hablar, convulsiones, sedación, agitación, confusión, retraso psicomotor, estupor, coma, distonía, fatiga, letargo, dolor de cabeza, retardo psicomotor, inquietud, funcionamiento intelectual disminuido, tics. Dermatológicas: cabello seco, alopecia, foliculitis, exacerbación de la psoriasis, rash. Endocrino y metabólico: hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperglicemia, diabetes insípida. Gastrointestinal: polidipsia, anorexia, náusea, vómito, diarrea, xerostomía, sabor metálico, ganancia de peso, salivación excesiva. Genitourinario: incontinencia, poliuria, glicosuria, oliguria, albuminuria. Hematológico: leucocitosis. Neuromusculares y esqueléticos: temblor, ataxia, miastenia gravis (rara). Ocular: nistagmus, visión borrosa.</p>	
<p>CONTRAINDICACIONES</p>	<p>Evitar el uso en pacientes con enfermedad cardiovascular severa o enfermedad renal, o con debilidad severa, deshidratación o depleción de sodio, embarazo.</p>
<p>PRECAUCIONES</p>	<p>Enfermedad cardiovascular, enfermedad de la tiroides, estrecho margen terapéutico, riesgo de diabetes insípida nefrogénica.</p>
<p>MONITORIZACIÓN</p>	<p>Pre-tratamiento: Hemograma completo, electrolitos, función tiroidea, cardiovascular y renal. Durante el tratamiento (curso) Litemia: Inicialmente, realizar los niveles séricos de Litio con frecuencia (cada 4 a 5 días), hasta que el estado clínico del paciente y los niveles sean estables y de ahí, se puede obtener cada 1-3 meses, luego cada 4-6 meses o cuando sea indicado clínicamente. Paraclínicos de función tiroidea, función renal, hemograma completo, electrolitos, trastornos en el ECG (arritmias, bloqueo cardíaco completo), debilidad severa, embarazo, deshidratación, vigilar los signos y síntomas de toxicidad y el uso de inhibidores de la ECA o diuréticos.</p>

Continúa página 97

<p>EMBARAZO Y LACTANCIA</p>	<p>Lactancia: ingresa a la leche materna, está contraindicado. Embarazo: Categoría D. El uso de Li en el primer trimestre del embarazo, se asocia con malformaciones cardíacas en el recién nacido, incluyendo la anomalía de Ebstein. Cuando el Li se utiliza a corto plazo, entre los efectos tóxicos en el recién nacido esta la hipotonía, el letargo, cianosis, diabetes insípida, depresión de la tiroides y bocio tóxico.</p>
<p>AJUSTE DE DOSIFICACIÓN</p>	<p>Clcr 10-50 mL/min: Administrar 50 – 75% de la dosis normal. Clcr<10 ml/min: Administrar 25 – 50% de la dosis normal. El Li es dializable debido a la solubilidad en agua, bajo Vd. y la falta de unión a proteínas. Hemodiálisis: dializable (50 a 100%); 4 – 7 veces más eficiente que la diálisis peritoneal.</p>
<p>EDUCACIÓN AL PACIENTE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar con las comidas preferiblemente para disminuir los malestares gastrointestinales (las presentaciones de liberación prolongada se asocian con menores efectos adversos de este tipo y son mejor toleradas). • Procurar pasar el medicamento con abundante líquido (preferiblemente a temperatura fría). • Mantenerse hidratado, bebiendo de 2.5 a 3 litros de agua al día. • Disminuir la ingesta de glúcidos y lípidos y hacer énfasis en la adopción de hábitos y estilos de vida saludable, ya que el Li se asocia con aumento de peso. • Evitar beber cantidades altas de cafeína, té o bebidas tipo cola, debido a una posible reducción de los niveles de Litio, pudiendo conducir a una reducción o pérdida de la actividad terapéutica, además que puede empeorar el temblor. • Evitar estar demasiado expuesto(a) al sol. Mantenerse en la sombra, beber agua, aplicarse bloqueador solar y mantenerse en un lugar fresco(a). • Asegurar una ingesta adecuada de líquidos y vigilar la ingesta de sal (una dieta hiperosmótica, aumenta la excreción de Li disminuyendo el efecto farmacológico, por su parte, una dieta hiposódica produce una excreción del Li aumentando los efectos tóxicos). • La deshidratación, el vómito o diarrea, el ejercicio (sudor) y la exposición solar puede aumentar algunos de los efectos secundarios del Li. • Alertar a los pacientes en evitar conducir, utilizar máquinas o realizar alguna actividad que requiera estar alerta después de tomar esta medicación • Vigilar piel seca, exacerbación de la psoriasis o acné, rash. • Vigilar hipotiroidismo subclínico por Li (influencia del Li en la función tiroidea), y educar al paciente en el reconocimiento de signos y/o síntomas compatibles con hipotiroidismo. • La concentración de Li puede ser afectada por otros medicamentos (por ejemplo, iECAs, AINEs y una depleción en el sodio). • La toxicidad puede ocurrir igualmente dentro del rango terapéutico (sobre todo en pacientes de edad avanzada). • Educar al paciente en el reconocimiento de signos o síntomas compatibles con toxicidad por Li. • Alerta de toxicidad: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, sedación, confusión, temblor, debilidad muscular, cambios visuales, convulsiones, falta de coordinación, coma. En caso de intoxicación por Li: derivar al paciente al psiquiatra o al servicio de urgencias lo más pronto posible, para valorar la gravedad de la intoxicación y aumentar la ingesta de líquidos para evitar la deshidratación y disminuir la litemia.

Tabla 4.12. Perfil de seguridad del Ácido Valproico/Divalproato/Valproato (VPA)

USOS: Anticonvulsivante, estabilizador del ánimo.	
El VPA es un fármaco dializable, sufre metabolismo en el hígado CYP450: 2A6, 2B6, 2C9. Inhibidor 2C9, se disocia en iones de valproato en el tracto gastrointestinal (TGI). La excreción es urinaria (<3% sin cambios y 30-50% como conjugado glucurónico). El tiempo de vida media son 16 h, tiene una unión a proteínas de 10-19%. Unión a proteínas (dosis dependiente): 89-90% disminuye en la edad avanzada y con falla renal o hepática.	
Monitorizar (respuesta clínica: efectividad y seguridad) el tratamiento mediante la medición de los niveles séricos de VPA (valproemia) para determinar la dosis adecuada, debido al estrecho margen terapéutico.	Niveles terapéuticos: 50-100 ug/ml. El rango recomendado para el tratamiento de la manía aguda es > 80 ug/ml. Concentraciones tóxicas: > 150 ug/ml.
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: >10%: SNC: dolor de cabeza (≤31%), somnolencia (≤30%), mareo (12 a 25%), insomnio (>1% a 15%), nerviosismo (>1% a 11%), dolor (1% - 11%). Dermatológicos: alopecia (>1% a 24%), Gastrointestinal: náuseas (15 - 48%), vómito (7 - 27%). (7-23%): diarrea, dolor abdominal, dispepsia, anorexia (>1% - 12 %). Hematológico: trombocitopenia (1-24% relacionado con la dosis). Neuromuscular y esquelético: temblor (≤57%), debilidad (6-27%). Ocular: diplopía (>1 - 16 %), ambliopía/visión borrosa (≤12%). Varios: infección (≤20%), síndrome gripal (12%). 1-10%: Cardiovascular: edema periférico (>1 -8%), >1% - 5%: hipertensión dolor de pecho, hipotensión, palpitación, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación, arritmia. SNC: Ataxia (>1% - 8%), amnesia >1%-7%. >1%- 6%: labilidad emocional y fiebre, pensamiento anormal (≤6%), (>1% - 5%): depresión, sueños anormales, agitación ansiedad, catatonía, escalofríos, confusión, coordinación anormal, alucinaciones, malestar, trastorno de la personalidad, trastornos del habla, disquinesia tardía, vértigo. Euforia e hipoestesia (1%). Dermatológicos: rash, piel seca, forunculosis, Petequias, prurito, seborrea (>1% < 5%). Endocrino y metabólico: >1% - 5%: amenorrea, dismenorrea, metrorragia, hipoproteinemia. GI: ganancia de peso (4-9%), pérdida de peso (6%), aumento del apetito (≤6%). (>1% - 5%): constipación, xerostomía, eructación, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, hematemesis, pancreatitis, estomatitis, alteración del gusto. Disfagia, úlceras bucales. Genitourinarias: (>1% - 5%): cistitis, disuria, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, hemorragia vaginal, vaginitis. Hepáticos: Alteraciones de las enzimas hepáticas (ALT/AST) (>1% - 5%). Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (≤8). (>1% - 5%): trastornos de la marcha, artralgia, artrosis, disartria, hipertonia, hipoquinesia, mialgia, miastenia, dolor de cuello, calambres en las piernas, rigidez del cuello, parestesia, temblores. Ocular: nistagmos (>1% - 8%). >1% - 5%: ojos secos, dolor en los ojos, visión anormal, conjuntivitis. Auditivo: tinnitus (1% - 8%). >1% - 5%: sordera, otitis media, dolor de oído. Respiratorios: faringitis (2% - 8%), bronquitis (5%). >1% - 5%: rinitis, disnea, tos, epistaxis, neumonía, sinusitis. Varios: diaforesis, hipo.	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al VPA, derivados o a cualquiera de los componentes de la formulación. Enfermedad hepática o deterioro significativo, trastornos del ciclo de la urea.
PRECAUCIONES	Evitar el uso de VPA con alcohol porque puede deprimir el SNC. Los alimentos pueden retardar, pero no afectar el grado de absorción. La leche no tiene ningún efecto sobre la absorción. Suspender si se produce hiperamonemia. Hepatotoxicidad, potencial pancreatitis, discrasias sanguíneas, ideación suicida.
MONITORIZACIÓN	Pruebas de función hepática al inicio del estudio, en adelante periódicamente, especialmente durante los 6 primeros meses, niveles séricos del medicamento (valproemias) y hemograma. Pruebas de coagulación al inicio del estudio posteriormente periódicamente, electrolitos, amonio sérico (con síntomas de letargia, cambios en el estado mental). En los casos donde no se logran valproemias adecuadas con dosis máximas de Ácido Valproico, se sugiere el cambio a otras preparaciones del mismo principio activo (ión valproato), las cuales se absorben mejor y muestran mejor tolerancia gástrica (sal del compuesto).

EMBARAZO Y LACTANCIA	Lactancia: Entra en la leche materna/ no se recomienda. Embarazo: Categoría D. Puede causar efectos teratogénicos como defectos del tubo neural (espina bífida). El Ácido Valproico atraviesa la placenta. Defectos del tubo neural (uso de ácido fólico), cardíaco, esquelético, facial (patrón de características de los rasgos faciales dismórficos)
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Dosificación renal: Una reducción del 27% en el aclaramiento del VPA no unido, se ha observado en pacientes con CICr< 10 ml/minuto. La hemodiálisis reduce las concentraciones de VPA 20%, por lo tanto no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con falla renal. La unión a proteínas se reduce, el seguimiento de sólo las concentraciones de VPA total, puede ser engañosa. Dosificación hepática: Reducir la dosis. El aclaramiento se reduce con insuficiencia hepática. La enfermedad hepática también se asocia con una disminución de las concentraciones de albúmina y 2 - a 2,6 veces mayor en la fracción libre. El uso es contraindicado en un grave deterioro.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar el medicamento con los alimentos, para evitar los efectos gastrointestinales que son tan frecuentes. • Beber grandes cantidades de agua al pasar este medicamento (preferiblemente agua fría). • Evitar la exposición a la luz solar o cámaras bronceadoras. El VPA puede hacer que el paciente sea más sensible a la luz. • Evitar la exposición solar directa y prolongada, use ropa y complementos que cubran la piel de los efectos del sol y use protector solar mínimo SPF 15 o superior. • No masticar el medicamento. Pasarlo o tragarlo entero. • Evitar beber cantidades altas de cafeína, té o bebidas tipo cola, debido a que estás, en combinación con el VPA, pueden inducir temblor o en su defecto empeorarlo. • Este medicamento aumenta el apetito y el peso. Se le sugiere al paciente hacer varias comidas pequeñas durante el día, tomar abundante líquido (agua, zumo de frutas naturales) y frutas durante el día “no solo en el momento de ansiedad de comer”. • Hacer énfasis en la adopción de hábitos y estilos de vida saludable. • Vigilar la posible pérdida de cabello. • La suspensión del medicamento debe ser lenta y gradual. • Alertar a los pacientes en evitar conducir, utilizar máquinas o realizar alguna actividad que requiera estar alerta después de tomar este medicamento. • Alerta de toxicidad: náuseas, vómitos, dolor de estómago o pérdida del apetito, fiebre baja, orina oscura, heces de color arcilla, o ictericia.

Continúa página 99

Tabla 4.13. Perfil de seguridad de Carbamazepina (CBZ)

USOS: Anticonvulsivante. Usado para la manía aguda y episodios mixtos asociados con el TAB I.	
La CBZ es un medicamento de absorción lenta y sufre metabolismo en el hígado (CYP450: 3A4) al metabolito activo epóxido. Es inductor de las enzimas hepáticas 1A2, 2B6, 2C9 y es un medicamento que induce su propio metabolismo. Tiene una unión a proteínas del 75-90% y una biodisponibilidad del 85%. La excreción es por orina principalmente (72% a 3% como fármaco inalterado), heces (28% a 5%). La semivida de eliminación es de 26-65 h (dosis inicial), 12-17h (dosis repetidas), 25-43 horas (metabolito CBZ 10,11-epóxido). El tiempo de vida media es variable debido a la autoinducción que suele ser completa de 3-5 semanas después de iniciar la dosificación de CBZ. Efectos metabolismo/transporte: sustrato de CYP2C8 (en menor medida), CYP3A4 (principal). Nota: La asignación de la condición de sustrato mayor/menor se basa en el potencial de interacciones medicamentosas clínicamente relevante; induce el CYP1A2 (fuerte), CYP2B6 (fuerte), CYP2C19 (fuerte), CYP2C8 (fuerte), CYP2C9 (fuerte), CYP3A4 (fuerte), P-glicoproteína.	
Monitorizar (respuesta clínica: efectividad y seguridad) el tratamiento, mediante la medición de los niveles séricos de CBZ (carbamazepinemia), con el fin de ajustar el tratamiento si es necesario (determinar la dosis adecuada), debido al estrecho margen terapéutico de este medicamento. Niveles terapéuticos: 4-12 mcg / ml. Concentraciones tóxicas: Niveles tóxicos:> 12 mcg / ml	
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: > 10%: ataxia (15%), mareo (44%), somnolencia (32%), náuseas (29%), vómitos (18%) 1-10%: sequedad de boca (8%). Raras: síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia hepática, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Cardiovascular: arritmias, bloqueo AV, bradicardia, edema, hiper/hipotensión, linfadenopatía, síncope, tromboembolismo, tromboflebitis. SNC: amnesia, ansiedad, meningitis aséptica (reporte de caso), ataxia, confusión, depresión, mareo, fatiga, dolor de cabeza, sedación, dificultad para hablar, somnolencia. Dermatológicos: alopecia, alteraciones en la pigmentación de la piel, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, pruritos, purpura, rash, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria. Endocrino y metabólico: escalofríos, fiebre, hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, dispepsia, malestar gástrico, náusea, pancreatitis, vómito, xerostomía. Genitourinario: impotencia, falla renal, frecuencia urinaria, retención urinaria. Hematológico: porfiria aguda intermitente, agranulocitosis, anemia aplásica, supresión de médula ósea, eosinofilia, leucocitosis leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia. Hepático: alteraciones de las pruebas de función hepática, falla hepática, hepatitis, ictericia. Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda, neuritis periférica, debilidad. Ocular: visión borrosa, conjuntivitis, opacidades del cristalino, nistagmos. Auditivo: hiperacusia, tinnitus. Varios: diaforesis, hipersensibilidad (incluye reacciones multiorgánicas, pueden incluir trastornos imitando linfoma, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, vasculitis, infección.	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la CBZ o a cualquiera de los componentes de la formulación, a los antidepresivos tricíclicos. Historia de supresión de la médula ósea. Administración de IMAO o nefazodona en los últimos 14 días. Ictericia, hepatitis. Embarazo (especialmente 1er trimestre: riesgo de síndrome de CBZ fetal).
PRECAUCIONES	Pacientes con historia de reacciones adversas hematológicas previas a algún medicamento que pueda incrementar el riesgo. Administrarla con cuidado a pacientes con historia de daño cardíaco, anormalidades en el ECG (o riesgo de anormalidades), enfermedad renal, hepática o con aumento de la presión intraocular. Presencia de reacciones dermatológicas graves, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson, aunque rara vez se informa, han resultado en muertes. No utilizar en combinación con Clozapina.

MONITORIZACIÓN	Hemoleucograma, niveles séricos del fármaco, pruebas de función hepática, BUN, análisis de orina, pruebas de función renal: Creatinina., reticulocitos, Hierro al inicio del tratamiento, erupción cutánea. La CBZ tiene un alto potencial de interacciones medicamentosas, usar con precaución en pacientes tomando inductores o inhibidores de la CYP3A4 o medicamentos metabolizados por la CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 Y 3A4. Pensamientos suicidas (depresión, cambios de comportamiento). Fitoterapéuticos: Evite la onagra, la valeriana, la hierba de San Juan, kava kava, y centella asiática.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Lactancia: entra en la leche materna/ no se recomienda. Embarazo: Categoría D. Consideraciones en el embarazo: atraviesa la placenta, características de fascies dismórficas, defectos craneales, cardíacos, espina bífida. Los Anticonceptivos Orales pueden ser menos efectivos bajo la coadministración de CBZ.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Dosificación renal: ajustar. Aclaramiento de creatinina <10: disminuir dosis 25%. Dosificación hepática: Precaución.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar con o sin alimentos. En caso de malestar gastrointestinal, administrarla con gran cantidad de agua o alimentos. • Planificar el embarazo y/o consultar con el médico un método anticonceptivo seguro para evitar el embarazo mientras toma CBZ. • Los niveles séricos de CBZ pueden incrementarse si se toma con alimentos y/o jugo de pomelo. Evite comer toronja o beber jugo de toronja mientras esté usando este medicamento. • Evitar la exposición a los rayos UV del sol o artificial (lámparas solares/cámaras bronceadoras). La CBZ puede hacer que la piel sea más sensible a la luz solar y que se queme. • Vigilar constipación, sequedad en la boca, visión borrosa y mareos. Evitar la exposición solar directa y prolongada, use ropa y complementos que cubran la piel de los efectos del sol y use protector solar mínimo SPF 15 o superior. • Alertar a los pacientes de evitar conducir, utilizar máquinas o realizar alguna actividad que requiera estar alerta después de tomar este medicamento. • Levantarse lenta y gradualmente si se encuentra sentado o acostado y quedarse sentado por unos momentos antes de levantarse. • Evite hacer cambios de postura o movimientos bruscos. • En caso de mareo, permanecer quieto y descansar hasta que pasen los síntomas. • Alerta de toxicidad: diplopía, ataxia, nistagmo, vértigo, delirium, pulso acelerado, náuseas, vómito, disminución en la orina o anuria, espasmos musculares, inquietud, temblores, dificultad para hablar, caminar tambaleándose, sensación de mareo o desmayo, fiebre, dolor de garganta, dolor de cabeza, pérdida del apetito, ictericia.

Continúa página 101

Tabla 4.14. Perfil de seguridad del Aripiprazol (ARP)

<p>USOS: Antipsicótico atípico (Estabilización y terapia de mantenimiento del TAB: episodios maníacos agudos o mixtos).</p> <p>El ARP se absorbe bien, con una unión a proteínas $\geq 99\%$, principalmente a la albúmina. Sufre metabolismo hepático a través del CYP2D6, CYP3A4 (metabolito dehidro-aripiprazol, tiene afinidad por los receptores D2 similar a la del fármaco original) no sufre metabolismo por ser un ión (CYP450: ninguno), los alimentos ricos en grasas pueden disminuir la Cp. máxima, la excreción es por heces (55%~ 18% de la dosis como fármaco inalterado), orina (25%, < 1% de la dosis total sin cambios). Su biodisponibilidad es del 87% y tiene una semivida de eliminación de 75 h (ARP) y 94 horas para el dehidro-aripiprazol.</p> <p>PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: >10% SNC: dolor de cabeza (31%), agitación (25%), ansiedad (20%), insomnio (20%), SEP (6-17%), somnolencia (12-15% relacionado con la dosis), acatisia (12%), mareo (11%). GI: náusea (16%), dispepsia (15%), constipación (11%), vómito (11%), ganancia de peso (8-30% alta frecuencia en pacientes con un IMC <23). 1%-10%: Cardiovascular: edema (periférico 2%), HTA (2%), taquicardia, hipotensión, bradicardia, dolor en el pecho. SNC: fiebre, depresión, nerviosismo, manía, confusión, alucinaciones, hostilidad, pensamientos suicidas, sueño anormal. Dermatológico: piel seca. Endocrino y metabólico: deshidratación. GI: Incremento de la salivación (3%), pérdida de peso. Genitourinario: incontinencia urinaria, dolor pélvico. Hematológico: anemia. Neuromusculares y esqueléticos: temblor (4-9%), debilidad (8%), mialgia (4%), dolor de cuello, rigidez del cuello, calambres musculares, incremento de la CPK, trastornos de la marcha. Ocular: visión borrosa (3%), conjuntivitis. Respiratorio: rinitis (4%), faringitis (4%), tos (3%), asma, disnea, neumonía, sinusitis.</p>	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a ARP o a cualquiera de los componentes de la formulación
PRECAUCIONES	Riesgo de SNM. Aumento del riesgo de hiperglucemia y diabetes. Puede aumentar el riesgo de tendencias suicidas en niños y adolescentes.
MONITORIZACIÓN	Signos vitales, perfil lipídico, glucosa en ayunas al inicio del tratamiento, estudio de los factores de riesgo de diabetes, Hb A1c (antes del tratamiento, a los 3 meses, luego anualmente). Hemograma periódico durante los primeros meses (leucopenia, neutropenia, agranulocitosis). Aumento de peso (antes del tratamiento, a las 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, y luego a intervalos trimestrales): monitorizar perímetro abdominal y el IMC. Presión arterial, el estado mental, SNM, SEPSSE, sedación, hipotensión ortostática, alteraciones en la conducción cardíaca.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Lactancia: excreción en leche materna desconocida / no se recomienda. Embarazo: Categoría C. Se debe utilizar en el embarazo sólo cuando el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Los recién nacidos expuestos a los fármacos antipsicóticos durante el 3er trimestre del embarazo corren el riesgo de SEP y/o síndrome de abstinencia después del parto.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Dosificación en insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis. Dosificación en alteración hepática: No es necesario ajustar la dosis. Por su alta unión a proteínas, es poco probable que la hemodiálisis sea efectiva en la eliminación del ARP. Con los inductores de la CYP3A4 (CBZ), la dosis de ARP debe ser duplicada (20-30 mg/día), la dosis debe ser reducida posteriormente (10-15 mg/día) si el agente inductor concurrente es suspendido. Con los inhibidores de la CYP3A4 la dosis de ARP debe ser reducida a la 1/2 de la dosis habitual, y aumentar proporcionalmente con la suspensión del agente inductor. Con los inhibidores de la CYP2D6 (Fluoxetina, Paroxetina) la dosis de ARP debe ser reducida a la 1/2 de la dosis usual y aumentar proporcionalmente con la suspensión del agente inductor.

Continúa página 103

EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • El ARP puede tomarse con o sin alimentos, se sugiere tomarlo con la comida si produce malestar estomacal. • Si el paciente es diabético, controlar los niveles de azúcar en la sangre de forma regular durante el tratamiento con ARP. • Evitar estar demasiado expuesto(a) al sol. Mantenerse en la sombra, beber agua, aplicarse bloqueador solar y mantenerse fresco(a). • Evitar levantarse muy rápido si se encuentra sentado o acostado, ya que el paciente puede sentirse mareado. • Vigilar la aparición de síntomas extrapiramidales (temblor, acatisia, rigidez, distonía y discinesia tardía). • Concentraciones tóxicas: somnolencia y vómito.
------------------------------	---

Tabla 4.15. Perfil de seguridad de Olanzapina (OLZ)

<p>USOS: Antipsicótico atípico. Tratamiento de los episodios de manía aguda o episodios mixtos asociados con TAB I (como monoterapia o en combinación con Li o VLP). Tratamiento de mantenimiento del TAB; agitación aguda.</p> <p>La olanzapina se absorbe bien V.O, no se ve afectada por los alimentos. Unión a proteínas plasmáticas (93% unido a la albúmina y α1-glicoproteína). Es metabolizada principalmente en el hígado. Vía glucurónico y CYP450 mediante oxidación. (1A2, 2D6). 40% removida por el metabolismo de primer paso. La excreción es urinaria (57%~ 7% sin cambios), heces (30%), 40% de aumento en el clearance en fumadores, 30% disminuye en mujeres. Se reporta una semivida de eliminación de 30 h., una unión a proteínas del 93%, una biodisponibilidad: > 57%.</p> <p>PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: >10%: SNC: Somnolencia, (6-39% dosis dependiente), síntomas extrapiramidales (15-32% dosis dependiente), insomnio (hasta un 12%), mareos (4% - 18%). GI: dispepsia (7-11%), constipación (9-11%), ganancia de peso (5-6% ha sido reportado, se ha informado hasta de 40%), xerostomía (9 – 22% dosis-dependiente). Neuromuscular y esquelético: debilidad (2-20% dosis dependiente). Varios: lesiones accidentales (12%). 1-10%: Cardiovascular: hipotensión postural (1-5%). (Hasta 3%): taquicardia, edema periférico, dolor de pecho. Hiper/hipotensión (hasta 3%). SNC: cambios en la personalidad (8%), trastornos del habla (7%), fiebre (hasta 6%), sueños anormales, amnesia, euforia, ilusiones, labilidad emocional, esquizofrenia, manía. Endocrino y metabólico: aumento del colesterol y de la prolactina. Gastrointestinal: náusea (hasta 9% dosis dependiente), <u>incremento del apetito</u> (3-6%), vómito (hasta 4%), flatulencia, incremento de la salivación, sed. Genitourinario: incontinencia (hasta 2%). Hepáticas: aumento de la ALT (2%). Neuromuscular y esquelético: temblor (1-7% dosis dependiente), trastornos de la marcha (6%), dolor de espalda (hasta 5%), dolor en las articulaciones/extremidades (hasta 5%), acatisia (3-5% dosis dependiente), hipertonia (hasta 3%), deterioro de articulación (hasta un 2%), caídas (principalmente en pacientes de edad avanzada), rigidez en las articulaciones, parestesias, temblores. Ocular: ambliopía, (hasta 3%), conjuntivitis. Respiratorio: rinitis (hasta 7%), tos (hasta 6%), faringitis (hasta 4%), disnea. Varios: dolor dental, diaforesis, síndrome gripal.</p>	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la OLZ o a cualquiera de los componentes de la formulación. Lactancia materna
PRECAUCIONES	Evitar el consumo de alcohol (puede incrementar la depresión del SNC). Evite la kava kava, centella asiática, valeriana, hierba de San Juan (puede aumentar la depresión del SNC) y puede causar fotosensibilización. Aumenta el riesgo de diabetes e hiperglucemia, cetoacidosis, movimientos involuntarios, SNM (fiebre, rigidez muscular, confusión severa, sudoración, ritmo cardíaco acelerado o irregular), hipotensión ortostática (mareos, taquicardia, bradicardia y en algunos casos sincope), aumento de la prolactina. Precaución en el glaucoma de ángulo estrecho, ECV, enfermedad cerebrovascular, hipertrofia prostática,

Continúa página 104

PRECAUCIONES	trastornos convulsivos, hipovolemia y deshidratación. Puede causar efectos anticolinérgicos. Usar con precaución en paciente con disminución de la motilidad gastrointestinal, retención urinaria, xerostomía, glaucoma o miastenia gravis. Usar con precaución en pacientes con enfermedad o disfunción hepática, puede aumentar las transaminasas (principalmente ALT). Utilizar con precaución en pacientes con riesgo de convulsiones, incluyendo aquellos con un historial de convulsiones, trauma cerebral, daño cerebral, alcoholismo o tratamiento concomitante con medicamentos que puedan bajar el umbral convulsivo. El uso en pacientes con demencia se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y accidentes cerebrovasculares, evitar el uso de antipsicóticos para los problemas de conducta asociados a la demencia a menos que las terapias no farmacológicas alternativas hayan fracasado y el paciente puede hacerse daño a sí mismo o a otros.
MONITORIZACIÓN	Perfil lipídico, glucosa en ayunas, hemoglobina A1c (previo al tratamiento, a los 3 meses, luego anualmente). Evaluación periódica de las transaminasas hepáticas (en pacientes con enfermedad hepática), IMC, perímetro abdominal, evaluar ganancia de peso antes del tratamiento, a las 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, y luego a intervalos trimestrales. Hemoleucograma: discrasias de sangre (leucopenia, neutropenia y agranulocitosis). Síntomas SEP, SNM, sedación, hipotensión ortostática, ideación suicida, aumento de la T° corporal, alteración de la conducción cardíaca, efectos cerebrovasculares. Aumento de la prolactina, signos vitales. Mujeres: galactorrea, interrupción del período menstrual o dificultad para quedar en embarazo. Hombres: disminución de la capacidad sexual, incapacidad para producir espermatozoides o aumento del tamaño de las mamas.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Lactancia: no se recomienda, la OLZ puede pasar a la leche materna. Embarazo: Categoría C. Los recién nacidos expuestos a los fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de extrapiramidismo y/o síndrome de abstinencia después del parto.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Dosificación en insuficiencia renal: no necesita ajuste. No se elimina por diálisis. Dosificación en alteración hepática: se recomienda precaución, es necesario un ajuste de dosis. Monitorizar estrechamente. Los niveles de OLZ pueden ser menores en los pacientes con tabaquismo.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • La OLZ puede tomarse con o sin alimentos. • Este medicamento aumenta el apetito (marcadamente). Se le sugiere al paciente hacer varias comidas pequeñas durante el día, tomar abundante líquido (agua, zumo de frutas naturales) y frutas durante el día “no solo en el momento de ansiedad de comer”. • Ganancia de peso significativa (> 7% del peso inicial). Hacer énfasis en la adopción de hábitos y estilos de vida saludable. • Puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria). • La OLZ aumenta el colesterol, triglicéridos y la prolactina (principalmente los jóvenes).

Continúa página 105

EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • La OLZ se asocia con un aumento de azúcar en la sangre (hiperglucemia). • Si el paciente es diabético, controlar los niveles de azúcar en la sangre de forma regular durante el tratamiento con olanzapina. • Vigilar algún síntoma de hiperglucemia: aumento de la sed, necesidad de orinar, hambre excesiva o debilidad. • Levantarse lenta y gradualmente si se encuentra sentado o acostado y quedarse sentado por unos momentos antes de levantarse. • Evite hacer cambios de postura o movimientos bruscos. • En caso de mareo, quedarse quieto y descansar hasta que pasen los síntomas. • Beber líquidos en abundancia, especialmente en climas cálidos y durante el ejercicio debido a una posible alteración de la temperatura corporal. • Tomar la OLZ entre las 5 – 7 p.m., para mejorar el pico de acción del medicamento y evitar la somnolencia y embotamiento al día siguiente. • Alertar a los pacientes en evitar conducir, utilizar máquinas o realizar alguna actividad que requiera estar alerta después de tomar este medicamento. • Consultar por urgencias en caso de presentar fiebre, rigidez muscular, confusión, sudor, taquicardia, cualquier movimiento inusual / incontrolable (especialmente de la cara o lengua).
------------------------------	---

Tabla 4.16. Perfil de seguridad de Lamotrigina (LTG)

USOS: Tratamiento de mantenimiento en TAB I	
La LTG tiene una absorción rápida y completa, con un porcentaje de unión a proteínas de 55% y del 98% de biodisponibilidad, se reporta una semivida de eliminación de 25 a 33 h, en pacientes de edad avanzada 25 a 43 h. En pacientes con insuficiencia renal crónica: 43 horas. La excreción: Orina: 94% - 90% como conjugado glucurónico (10% sin cambios), las heces del 2%. Metabolismo hepático y renal.	
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: >10%: GI: náusea (7-14%), dolor de cabeza (29%), mareo (38%), ataxia (22%), somnolencia (14%), diplopía (28%), visión borrosa (16%), rinitis (14%). 1-10%: Cardiovascular: dolor de pecho (5%), edema periférico (2-5%), edema (1-5%). SNC: somnolencia (9%), fatiga (8%), mareos (7%), ansiedad (5%), insomnio (5-10%), dolor (5%), ataxia, irritabilidad e ideación suicida (2-5%). (1-5%): agitación, amnesia, depresión, anomalías en el sueño, labilidad emocional, fiebre, hipoestesia, migraña, pensamiento anormales. Dermatológico: rash (no grave 7%). Endocrino y metabólico: dismenorrea (5%), aumento de la libido (2-5%). Gastrointestinal: vómito (5-9%), dispepsia (7%), dolor abdominal (6%), xerostomía (2-6%), constipación y pérdida de peso (5%). (2-5%): anorexia, úlcera péptica, hemorragia rectal. (1-5%): flatulencia, ganancia de peso. Genitourinario: frecuencia urinaria (1-5%). Neuromuscular y esquelético: debilidad (2-5%), dolor de espalda (8%), coordinación anormal (7%), debilidad muscular (2-5%) artralgia y mialgia (1-5%) parestesia (1%) Ocular: nistagmos y visión anormal (2-5%), ambliopía (1%) Respiratorio: tos y faringitis (5%), bronquitis, disnea (2-5%), sinusitis (1-5%).	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la LMT o alguno de los componentes de la formulación.
PRECAUCIONES	El alcohol puede aumentar la depresión del SNC. Erupciones cutáneas. Discrasias sanguíneas, los pacientes con antecedentes de reacción adversa hematológica pueden estar en mayor riesgo. Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, insuficiencia hepática renal. <u>Retiro gradual.</u>

Continúa página 106

MONITORIZACIÓN	No se ha establecido para LTG concentraciones terapéuticas en suero. La dosis debe basarse en la respuesta terapéutica. Concentraciones plasmáticas de LTG de 0.25-29.1 mcg/ml han sido reportadas en la literatura. Creatinina al inicio del tratamiento. Erupciones cutáneas. LTG+ VLP: erupciones cutáneas. Los ACO pueden causar una disminución en los niveles de LTG. El ACVP, puede causar un aumento en los niveles de LTG (ajuste de dosis). Signos de infección. Pensamientos suicidas, depresión o cambios en el comportamiento.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C, mayor probabilidad de que el bebé nazca con labio leporino o paladar hendido en el primer trimestre de embarazo. Lactancia: no se recomienda, la Lamotrigina pasa a la leche materna. Lactancia: No es seguro. Se ha reportado la disminución de las concentraciones de folato en estudios con animales. La Lamotrigina atraviesa la placenta y puede ser medida en el plasma de los recién nacidos. Puede ser necesario un ajuste de dosis de LTG en el embarazo para mantener una respuesta clínica. Los niveles séricos de LTG pueden disminuir durante el embarazo y volver a los niveles de parto después del parto. Monitorizar frecuentemente durante el embarazo, después del parto, y al añadir o suspender los anticonceptivos orales.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Dosificación renal: Hacer ajuste de dosis. Deterioro severo: disminuir la dosis un 50%. La disminución de la dosis puede ser eficaz en pacientes con insuficiencia renal importante, utilizar con precaución ClCr 10-50: disminuir la dosis un 25%. ClCr<10: 100 mg cada dos días. Dosificación hepática: hacer ajuste de dosis. Deterioro moderado-severo: disminuir la dosis 25%.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar con o sin alimentos. Los alimentos no afectan la absorción. • Debido al riesgo de erupciones cutáneas, la instauración del medicamento de ser lenta y gradual (titulación lenta). Educar al paciente en el posible riesgo de erupciones cutáneas, ya que estas aparecen generalmente durante las primeras 2-8 semanas de tratamiento, y en caso de picazón, sarpullido, enrojecimiento de la piel, hinchazón, ampollas, llagas, fiebre buscar atención médica dentro de las 24 h de aparición de erupción dermatológica. • En caso de mareo, evitar hacer cambios de postura o movimientos bruscos; levantarse lenta y gradualmente si se encuentra sentado o acostado y quedarse sentado por unos momentos antes de levantarse. • En el caso de las tabletas dispersables/masticables se recomienda cualquiera de las siguientes acciones: 1) masticarlas; 2) colocar la tableta en la lengua y moverla alrededor de la boca; 3) dejar que se disuelva la tableta, y pasarla con (un poco) o sin agua; 4) • • Dispersar la tableta en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta). <p>Alertar a los pacientes en evitar conducir, utilizar máquinas o realizar alguna actividad que requiera estar alerta después de tomar este medicamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar la exposición solar directa y prolongada, use ropa y complementos que cubran la piel de los efectos del sol y use protector solar mínimo SPF 15 o superior. • Síntomas de alerta: fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca, infecciones, hemorragia, petequias, visión borrosa, problemas de coordinación, el aumento de las convulsiones, sensación de mareo o desmayo.

Tabla 4.17. Perfil de seguridad de Clozapina (CLZ)

USOS: Antipsicótico atípico.	
Unión a proteínas: 97%. Metabolismo hepático. Biodisponibilidad 12– 81% (no se afecta por los alimentos). Excreción: Orina (~50 %), heces (~30%), con pequeñas cantidades de medicamento sin cambios. Vida media de eliminación: Estado estacionario: 12 horas (rango: 4-66 horas). Sustrato de CYP1A2 (mayor), 2A6 (menor), 2C9 (menor), 2D6 (menor), 3A4(menor). Inhibe CYP1A2 (débil), 2C9 (débil), 2C19 (débil), 2D6 (moderado), 2E1 (débil), 3A4 (débil).	
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: >10%: Cardiovascular: taquicardia (25%). SNC: mareo (19-27%), insomnio (2-20%). GI: constipación (14-25%), ganancia de peso (4-31%), sialorrea (31-48%), náusea/vómito (3-17%). 1-10%: Cardiovascular: (1%): angina, cambios en el ECG, hipertensión (4%), hipotensión (9%), síncope (6%). SNC: (3%): acatisia, confusión. (1%): letargia, ataxia, dificultad para hablar, depresión, ansiedad. (4%): pesadillas, aquinesia, inquietud, agitación. Dermatológico: Rash (2%). GI: dolor abdominal/acidez estomacal (4-14%), malestar de garganta y anorexia (1%), diarrea (2%), xerostomía (6%).Genitourinario: anomalidades urinarias (eyaculación anormal, retención, urgencia, incontinencia; 1-2%). Hematológico: eosinofilia (1%), leucopenia, leucocitosis y agranulocitosis (1%). Hepático: funciones hepáticas anormales. Neuromuscular y esquelético: temblor (6%), hipoquinesia (4%), rigidez (3%), hiperquinesia, debilidad, dolor, espasmos;(1%). Ocular: trastornos visuales. Respiratorio: Disnea (1%), congestión nasal (1%). Varios: aumento de la diaforesis, fiebre, entumecimiento de la lengua (1%).	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la CLZ o alguno de los componentes de la formulación. Historia de agranulocitosis o granulocitopenia con CLZ. Epilepsia no controlada, depresión severa del SNC o estado comatoso, íleo paralítico, trastornos mieloproliferativos o el uso con otros agentes que presentan un riesgo conocido de agranulocitosis o depresión de la médula ósea.
PRECAUCIONES	Evitar el uso concomitante de CLZ con Tioridazina. El consumo de alcohol puede aumentar la depresión del SNC.
MONITORIZACIÓN	Estado mental, ECG, hemoleucograma, signos vitales, perfil lipídico, Hemoglobina glicosilada antes del tratamiento, a los 3 meses y luego anualmente. IMC, el peso se debería medir antes del tratamiento, a las 4, 8 y 12 semanas y luego a intervalos trimestrales. El conteo de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser al inicio, y por lo menos una vez por semana durante los primeros 6 meses de tratamiento continuo. Si el recuento es aceptable (Conteo de glóbulos blancos < 3000/mm ³ , y/o RAN < 1500 mm ³) durante este período de tiempo, estos pueden ser controlados cada dos semanas durante los próximos 6 meses. Si el Conteo de glóbulos blancos/RAN permanece dentro de estos límites aceptables después de los segundos 6 meses de tratamiento, el monitoreo puede ser reducida a cada 4 semanas.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: B. No se han demostrado efectos teratogénicos en estudios con animales, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. El uso durante el embarazo está indicado sólo si es claramente necesario. Lactancia: no se recomienda, la CLZ pasa a la leche materna.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Moderada leucopenia o granulocitopenia (Conteo de glóbulos blancos < 3000/mm ³ , y/o RAN < 1500 mm ³): interrumpir la terapia. Se puede exponer de nuevo el paciente con un (Conteo de glóbulos blancos > 3500/mm ³ , y/o RAN > 200 mm ³). Leucopenia o granulocitopenia grave: (Conteo de glóbulos blancos < 2000/mm ³ , y/o RAN < 1000 mm ³).

Continúa página 108

EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • La CLZ puede tomarse con o sin alimentos. • Puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria). • Ganancia de peso. Hacer énfasis en la adopción de hábitos y estilos de vida saludable. • Levantarse lenta y gradualmente si se encuentra sentado o acostado y quedarse sentado por unos momentos antes de pararse. • Evitar hacer cambios de postura o movimientos bruscos. En caso de mareo, quedarse quieto y descansar hasta que pasen los síntomas. • Este medicamento puede causar mareos o somnolencia, evitar conducir o utilizar maquinaria pesada. • Beber líquidos en abundancia, especialmente en climas cálidos y durante el ejercicio debido a una posible alteración de la temperatura corporal. • No se exponga a los rayos de sol directamente por más de 30 minutos. Evitar las lámparas solares y cámaras bronceadoras, use ropa y complementos que cubran la piel de los efectos del sol y use protector solar mínimo SPF 15 o superior. • La hierba de San Juan puede disminuir los niveles de CLZ y puede incrementar la depresión del SNC. • La suspensión del medicamento debe ser lenta y gradual. • Alertar de una posible sudoración excesiva y sialorrea principalmente en la noche. • En caso de estreñimiento, beber más líquidos, realizar ejercicio con más frecuencia y comer abundante fibra. • Consultar por urgencias en caso de presentar alteración del estado de conciencia, taquicardia, hipotensión, hipersalivación y depresión respiratoria.
-----------------------	---

Tabla 4.18. Perfil de seguridad de Quetiapina (QTP)

<p>USOS: Antipsicótico atípico. Tratamiento de la manía aguda asociada con el TAB I (como monoterapia o en combinación con Li+ o Divalproato), tratamiento de mantenimiento en el TAB I (en combinación con Li+ o Divalproato), tratamiento de episodios depresivos asociados con el TAB.</p>	
<p>Se absorbe rápidamente tras la administración oral, unión a proteínas plasmáticas 83%. Metabolismo: hepático, vía CYP3A4, formando el Metabolito activo N-desalquilquetiapina y dos metabolitos inactivos. Biodisponibilidad: 9%± 4%, la tableta es 100%. Tiempo de vida media de eliminación: 6 horas. Liberación prolongada: 7 horas. Metabolito activo N-desalquilquetiapina: 9-12 horas. Excreción: orina (73% como metabolitos, <1% como fármaco sin cambio), heces (20%).</p>	
<p>PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: >10%: SNC: somnolencia (18- 34%, de liberación prolongada ≤ 52%), sedación (30%), dolor de cabeza (17-21%), agitación (6-20%), mareo (9-18%), SEP (8-12%) Endocrino y metabólico: aumento de triglicéridos (14-23%), aumento del colesterol (9-16%). Gastrointestinal: Xerostomía (9-44%), <u>ganancia de peso</u> (5-23% relacionado con la dosis), aumento del apetito (5%; de liberación prolongada <5% a 12%). 1-10%: Cardiovascular: hipotensión ortostática (4-7%), taquicardia (6%), síncope (de liberación prolongada <5%), palpitaciones y edema periférico (≥1%). SNC: fatiga (10%), dolor (7%), letargia (5%), acatisia (de liberación prolongada <5%), disquinesia tardía (de liberación prolongada <5%), ansiedad (4%), fiebre (2%). Dermatológico: rash (4%). Endocrino y metabólico: hiperglicemia (4%). GI: <u>constipación</u> (8-10%), dispepsia (relacionado con la dosis 5-7%), dolor abdominal (relacionado con la dosis 4-7%), vómitos (5-6%), disfagia (de liberación prolongada; <5%), gastroenteritis (2%), anorexia (≥1%). Hepático: aumento de las transaminasas (1-6%), Aumento de la GGT (1%). Neuromuscular y esquelético: debilidad (5-10%), temblor (8%), dolor de espalda (3-5%), disartria e hipertonía (≥1%). Ocular: Visión borrosa (de liberación prolongada <5%), ambliopía (2%). Respiratorio: faringitis (4-6%), congestión nasal (5%), rinitis (3%), tos y disnea (≥1%). Varios: Diaforesis (≥1%), síndrome gripal (≥1%).</p>	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la QTP o alguno de los componentes de la formulación.
PRECAUCIONES	Usar con precaución en pacientes con una disminución de la motilidad gastrointestinal, retención urinaria, xerostomía, problemas visuales, y miastenia gravis. Puede causar SEP, pseudoparkinsonismo y disquinesia tardía. Tener precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Puede causar la disminución de tiroxina libre total, elevaciones de las enzimas hepáticas, los niveles de colesterol y/o aumentos de triglicéridos. Puede causar hiperglucemia, en algunos casos puede ser extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte. Utilizar con precaución en pacientes con diabetes u otros trastornos de la regulación de la glucosa, vigilar por cambios en el control de glucosa. Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca severa, inestabilidad hemodinámica, infarto de miocardio previo, enfermedad isquémica del corazón, o la hipercolesterolemia. El alcohol puede causar deterioro excesivo en la función cognitiva y motora. <u>Monitorizar perímetro abdominal e IMC</u> . La administración de QTP (liberación inmediata) con los alimentos en voluntarios sanos, resultó en un aumento en la concentración sérica máxima y el ABC en 25% y 15%, respectivamente, en comparación con el estado de ayuno. La administración de la formulación de liberación prolongada con una comida alta en grasas (~ 800-1000 calorías) resultó en un aumento en la concentración sérica máxima de 44% a 52% y el ABC de 20% a 22% para los comprimidos de 50 mg y 300 mg; administración con una comida ligera (≤ 300 calorías) no tuvo un efecto significativo sobre la Cmax o el ABC.

Continúa página 110

MONITORIZACIÓN	Signos vitales, perfil lipídico, Hemoglobina glicosilada (antes del tratamiento, a los 3 meses, luego anualmente). Hemoleucograma frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento en pacientes con conteo de glóbulos blancos o historia de inducción de leucopenia/neutropenia por un medicamento. IMC, peso (debe ser medido previo al tratamiento, a las 4, 8 y 12 semanas y luego a intervalos trimestrales), presión arterial, estado mental, los pacientes deben hacerse un examen de visual cada 6 meses (por las cataratas, mientras está tomando QTP). Observar ansiedad, irritabilidad, agresión o cualquier otro síntoma de comportamiento inusual, el estado de ánimo, o ideación suicida (sobre todo al principio de la terapia o cuando las dosis se aumentan o disminuyen).
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C. Lactancia: Pasa a la leche materna/usar con precaución.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis. Insuficiencia hepática: Significa un 30% menor de aclaramiento oral de QTP que los sujetos normales. Mayor nivel plasmático esperado en sujetos con insuficiencia hepática por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede tomar con o sin alimentos. • Puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria). • Promover medidas higiénico-dietarias en los pacientes para el manejo del estreñimiento como: comer una dieta rica en fibra (ciruelas, papaya, kiwi, mango, etc.), beber abundante agua y líquidos, realizar actividad física, comer despacio y masticar bien los alimentos. • Si el paciente es diabético, controlar los niveles de azúcar en la sangre de forma regular durante el tratamiento con este medicamento. • Levantarse lenta y gradualmente si se encuentra sentado o acostado y quedarse sentado por unos momentos antes de levantarse. • Evite hacer cambios de postura o movimientos bruscos. En caso de mareo, quedarse quieto y descansar hasta que pasen los síntomas. • Este medicamento puede causar mareos o somnolencia. Evitar conducir o utilizar maquinaria pesada. • Beber líquidos en abundancia, especialmente en climas cálidos y durante el ejercicio debido a una posible alteración de la temperatura corporal. • La QTP aumenta de peso, disminuir la ingesta de glúcidos y lípidos, hacer énfasis en la adopción de hábitos y estilos de vida saludable. • Tomar la QTP a las 5 pm para mejorar el pico de acción del medicamento y evitar la somnolencia y embotamiento al día siguiente. • La hierba de San Juan puede disminuir los niveles de QTP. Evitar la valeriana, Kava kava, centella asiática (puede aumentar la depresión del SNC).

Tabla 4.19. Perfil de seguridad de Risperidona (RSP)

USOS: Antipsicótico atípico. Tratamiento de la manía aguda (como monoterapia en niños o adultos, o en combinación con Li o VPA en adultos).	
Absorción: Buena absorción oral, rápida. Los alimentos no afectan la tasa o el grado de absorción. Inyección: <1% es absorbido por primera vez; liberación principal se produce a las 3 semanas y se mantiene de 4-6 semanas. Unión a proteínas plasmáticas: Risperidona 90%, 9-hidroxisisperidona: 77%. Metabolismo: ampliamente hepático a través del CYP2D6. Sustrato de CYP2D6 (principal), CYP3A4 (menor), P-glicoproteína; Nota: La asignación de la condición de sustrato mayor/menor es basado en el potencial de interacciones medicamentosas clínicamente relevante; inhibe CYP2D6 (débil), CYP3A4 (débil).	
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: >10%: SNC: somnolencia (niños 12% a 67%; adultos 5- 14% Presentación I.M: 5-6%), fatiga (niños 18-42%, adultos 1-3%), dolor de cabeza (presentación I.M 15-21%), fiebre (niños 20%, adultos 1-2%), distonía (niños 9-18%, adultos 5-11%), ansiedad (niños ≤ 16%; adultos 2 – 16%), mareos (niños 7%- 16%; adultos: 4-10%), parkinsonismo (niños 2-16%, adultos 12-20%). Dermatológico: Rash (niños ≤ 11%, adultos 2-4%). GI: incremento del apetito (niños 4-49%), vómitos, (niños 10-15%), aumento de la salivación (niños ≤22%, adultos 1-3%), constipación (niños 21%; adultos 8-9%), dolor abdominal (niños 15-18%, adultos 3-4%), náusea (niños 8-16%, adultos 4-9%), dispepsia (niños 5-16%, adultos 4-10%), xerostomía (niños 13%, adultos ≤ 4%). Genitourinaria: incontinencia urinaria (niños 5-22%, adultos <2%). Neuromuscular y esquelético: temblor (adultos 6%, niños 10-12%). Respiratorio: rinitis (niños 13-36%, adultos 2-3%), tos (niños 34%, adultos 3%). 1-10%: Cardiovascular: taquicardia (niños ≤ 7%, adultos 1-5%), dolor de pecho (1-3%), aumento de la CPK e hipotensión postural (≤2%), arritmia, edema, hipotensión, síncope (≤1%). SNC: acatisia (niños ≤ 10%; adultos 5-9%) automatismo (niños 7%), confusión (niños 5%). Dermatológico: seborrea (hasta el 2%), acné (1%). GI: diarrea (niños 7-8%; adultos ≤ 3%), anorexia (niños 8%, adultos ≤2%), ganancia de peso (niños 5%, adultos ≤1%). Genitourinario: infección del tracto urinario (≤3%). Hematológico: anemia (Inyección I.M <2%, oral: ≤ 1%). Hepático: aumento de las transaminasas (Inyección I.M ≥ 1%; oral 1%). Neuromuscular y esquelético: disquinesia (niños 7%, adultos 1%), artralgia y dolor de espalda (2-3%), mialgia (≤ 2%), debilidad (1%). Ocular: visión anormal (niños 4-7%, adultos 1-3%), visión borrosa (Inyección IM 2-3%). Auditivo: dolor de oídos (1%). Respiratorio: disnea (niños 2-5%, adultos 2%), epistaxis (≤2%).	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la Risperidona o alguno de los componentes de la formulación.
PRECAUCIONES	Aumento de la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. Utilizar con precaución en trastornos en donde es una característica la depresión del SNC debido a su efecto sedante (bajo a moderado). Usar con precaución en personas con enfermedad de Parkinson, con predisposición a las convulsiones y enfermedad cardíaca grave. Usar con precaución en personas con disfunción renal o hepática. En adultos y niños se ha visto tasas elevadas de niveles de prolactina. Usar con precaución en cáncer de seno u otros tumores dependientes de prolactina. Puede alterar la regulación de la temperatura. Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, enfermedad cerebrovascular y alteraciones de la conducción). Puede causar hipotensión ortostática. Puede alterar la conducción cardíaca (de bajo riesgo

PRECAUCIONES	en relación con otros neurolépticos). Puede causar efectos anticolinérgicos (confusión, agitación, constipación, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria). Debe ser usado con precaución en pacientes con disminución de la motilidad gástrica, retención urinaria, xerostomía o problemas visuales. En relación con otros neurolépticos, Risperidona tiene una baja potencia de bloqueo colinérgico. Puede causar SEP (pseudoparkinsonismo, distonía aguda, acatisia y disquinesia tardía: de bajo riesgo en relación con otros neurolépticos y es dosis-dependiente). El riesgo del SNM puede aumentar en pacientes con Parkinson. Puede causar hiperglicemia y en algunos casos puede ser extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte. Usar con precaución en pacientes con diabetes u otros trastornos de la regulación de la glucosa. Se ha reportado ganancia de peso con RSP y pocos casos de priapismo. Precaución en pacientes con alto riesgo de suicidio al inicio del tratamiento. Evitar el etanol porque puede aumentar la depresión del SNC.
MONITORIZACIÓN	Signos vitales, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada (al iniciar el tratamiento, a los tres meses, luego anualmente), IMC, presión arterial, estado mental, SEP, peso (debe ser medido previo al tratamiento, a las 4, 8 y 12 semanas y luego a intervalos trimestrales), cambios ortostáticos de la presión arterial durante 3-5 días después de iniciar o aumentar la dosis. La solución oral es incompatible con las bebidas que contienen taninos o pectinato (cola o té), se debe administrar la solución oral con agua, café, jugo de naranja o leche baja en grasa. Fitoterapéuticos: evite el kava kava, centella asiática, valeriana y la hierba de San Juan.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C. Lactancia: no se recomienda, la risperidona pasa a la leche materna.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Insuficiencia renal: Oral: Comenzar con una dosis de 0.5 mg dos veces al día; la titulación debe ser lenta, en incrementos de no más de 0.5 mg dos veces al día; se incrementa a dosis > 1,5 mg dos veces al día debe realizarse a intervalos ≥ 1 semana. El clearance de la fracción activa se reduce en un 60% en pacientes con enfermedad renal (moderada a severa) en comparación con sujetos sanos. Intramuscular: Una dosis inicial de 12,5 mg puede ser considerada. Insuficiencia hepática: Oral: Comenzar con una dosis de 0.5 mg dos veces al día; la titulación debe ser lenta, en incrementos de no más de 0.5 mg dos veces al día; se incrementa a dosis > 1,5 mg dos veces al día debe realizarse a intervalos ≥ 1 semana. La fracción libre media de Risperidona en plasma aumentó en un 35% en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos. Intramuscular: Una dosis inicial de 12,5 mg puede ser considerada.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	-Tomar este medicamento con o sin alimentos. -Este medicamento puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria). -Si el paciente es diabético, controlar los niveles de azúcar en la sangre de forma regular durante el tratamiento con este medicamento.

Continúa página 113

EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar la aparición de síntomas extrapiramidales (temblor, acatisia, rigidez, distonía y discinesia tardía). • Provoca aumento de peso y un aumento en el nivel de colesterol (o triglicéridos) en sangre, hacer énfasis en la adopción de hábitos y estilos de vida saludable. • Beber abundante líquido para evitar la deshidratación, principalmente en climas calientes o cuando esta activo. • Este medicamento pueden producir galactorrea, disminución de la libido, irregularidades menstruales o anovulación en las mujeres. • Levantarse lenta y gradualmente si se encuentra sentado o acostado y quedarse sentado por unos momentos antes de levantarse. • Evitar hacer cambios de postura o movimientos bruscos. En caso de mareo, quedarse quieto y descansar hasta que pasen los síntomas. • Este medicamento puede causar mareos o somnolencia. Evitar conducir o utilizar maquinaria pesada. • Riesgo de SNM: monitorizar los cambios en el estado mental, fiebre, rigidez muscular y/o inestabilidad autonómica.
------------------------------	--

Tabla 4.20. Perfil de seguridad de Ziprasidona (ZPD)

USOS: Antipsicótico. Tratamiento de la manía aguda o episodios mixtos asociados con TAB con o sin psicosis.
Absorción: Buena absorción. Unión a proteínas: 99%, especialmente albúmina y α_1 -glicoproteína ácida. Metabolismo: extensamente hepático. Vía aldehído-oxidasa, menos de 1/3 del metabolismo total a través del CYP3A4 y CYP1A2 (menor). Biodisponibilidad: Oral con alimentos: 60% (hasta dos veces mayor con la comida). LM: 100%. Tiempo de vida media de eliminación: Oral: 7 horas, LM: 2-5 horas. Excreción: heces (66%) y orina (20%) como metabolitos; sin cambios (1% orina; 4% heces).
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: Nota: aunque se puede producir una prolongación del QTc menor (media: 10 ms a 160 mg / día) con más frecuencia (incidencia no especificado), la prolongación clínicamente relevante (> 500 ms) fue rara (0.06%) y menos que el placebo (0.23%). >10%: SNC: SEP (2-31%), somnolencia (8 -31%), dolor de cabeza (3-18%), mareos (3-16%). GI: náusea (4-12%). 1-10%: Cardiovascular: dolor de pecho e hipotensión postural (5%), hipertensión (2-3%), bradicardia y taquicardia (2%), vasodilatación (1%), edema facial e hipotensión postural. SNC: acatisia (2-10%), ansiedad (2-5%), insomnio (3%), agitación (2%), trastornos del habla y de la personalidad (2%), psicosis (1%), acinesia, amnesia, ataxia, escalofríos, confusión, delirium, distonía, fiebre, hostilidad, hipotermia, vértigo. Dermatológico: rash (4%), dermatitis fúngica (2%). Endocrino y metabólico: dismenorrea (2%). GI: ganancia de peso (10%), constipación (2-9%), dispepsia (1-8%), diarrea y vómito (3-5%), incremento de la salivación (4%), xerostomía (1-5%), dolor abdominal y anorexia (2%). Genitourinario: priapismo (1%). Neuromuscular y esquelético: debilidad (2-6%), hipoestesia, mialgia, parestesia (2%), dolor de espalda (1%), hipertonia (1%), trastornos en la marcha, coreoatetosis, disartria, disquinesia, hiper/hipoquinesia, hipotonía, neuropatía, temblor, espasmos. Ocular: visión anormal (3-6%), diplopia. Respiratorio: infección (8%), rinitis (1-4%), tos y faringitis (3%), disnea (2%). Varios: diaforesis, forunculosis (2%), síndrome gripal (1%), reacciones de fotosensibilidad, síndrome de abstinencia

Continúa página 114

CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la a ZPD o alguno de los componentes de la formulación. Historia de QT prolongado, síndrome de QT largo congénito, infarto agudo de miocardio reciente, historia de arritmias, falla cardíaca descompensada, uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el QT como amiodarona, trióxido de arsénico, clorpromazina, cisaprida, quinidina, procainamida,
CONTRAINDICACIONES	tacrolimus. Evitar su uso en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y usar con precaución en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable.
PRECAUCIONES	Aumento de la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. La ZPD no está aprobada para esta indicación. Puede dar lugar a prolongación del intervalo QT (relacionado con la dosis) la cual ha sido asociada con desarrollo de arritmias ventriculares malignas (puntas torcidas) y muerte súbita. La prolongación observada fue mayor que con otros antipsicóticos atípicos (RSP, OLZ, QTP) pero menos que con Tioridazina. Evitar la hipopotasemia, la hipomagnesemia. Tener precaución en pacientes con bradicardia. Interrumpir en pacientes que tienen intervalos persistentes de QT > 500 msc. Los pacientes con mareo, palpitaciones o síncope deben recibir una evaluación cardíaca adicional. Cuidado con el ejercicio intenso, exposición al calor, la deshidratación y medicamentos concomitantes con efectos anticolinérgicos. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepáticas, diabéticos, aquellos con convulsiones y donde la depresión del SNC es una característica. La ZPD puede estar asociada con SNM. El deterioro cognitivo y/o motor (sedación) es común con ZPD. Usar con precaución en insuficiencia hepática. La administración con alimentos aumenta el doble los niveles séricos de la ZPD.
MONITORIZACIÓN	Signos vitales, potasio y magnesio sérico, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada (al iniciar el tratamiento, a los tres meses, luego anualmente), IMC, perímetro abdominal, presión arterial, estado mental, SEP, peso (debe ser medido previo al tratamiento, a las 4, 8 y 12 semanas y luego a intervalos trimestrales).
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C. Desarrollo de toxicidad demostrada en animales. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Usar solo si los beneficios justifican el riesgo para el feto. Lactancia: excreción en la leche materna desconocida / no se recomienda.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis. La ZPD no es removida por diálisis. I.M: ciclodextrinaun excipiente en la presentación I.M, es eliminado por filtración renal (usar con precaución). Insuficiencia hepática: Significa un 30% menor de aclaramiento oral de QTP que los sujetos normales. Mayor nivel plasmático esperado en sujetos con insuficiencia hepática por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis.

Continúa página 115

EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarla con los alimentos. • Vigilar la aparición de síntomas extrapiramidales (temblor, acatisia, rigidez, distonía y discinesia tardía). • Levantarse lenta y gradualmente si se encuentra sentado o acostado y quedarse sentado por unos momentos antes de pararse. • Evitar hacer cambios de postura o movimientos bruscos. En caso de mareo, quedarse quieto y descansar hasta que pasen los síntomas. • Riesgo de SNM: monitorizar los cambios en el estado mental, fiebre, rigidez muscular y/o inestabilidad autonómica. • Si el paciente es diabético, controlar los niveles de azúcar en la sangre de forma regular durante el tratamiento con este medicamento. • Este medicamento puede causar mareos o somnolencia. Evitar conducir o utilizar maquinaria pesada. • Hacer énfasis en la adopción de hábitos y estilos de vida saludable. • El jugo de toronja puede aumentar la concentración sérica de ZPD. • La Hierba de San Juan puede disminuir la concentración sérica de ZPD, debido a un posible efecto sobre el CYP3A4.
------------------------------	--

Tabla 4.21. Perfil de seguridad del Haloperidol (HLP)

USOS: Antipsicótico típico	
Inicio de acción: Sedación: I.M., I.V: 30 – 60 minutos. Duración: Decanoato: 2-4 semanas. Cruza la placenta, entra en la leche materna. Unión a proteínas: 90%. Metabolismo: hepático a metabolitos inactivos. Biodisponibilidad: Oral: 60%. Vida media de eliminación: 18 horas; Decanoato: - 1 día. Excreción: urinaria (33%-40% como metabolitos) en 5 días, heces (15%).	
Interacciones: Sustrato de CYP1A2 (menor), 2D6 (mayor), 3A4 (mayor). Inhibe: CYP2D6 (moderado), 3A4 (moderado). Evitar el uso concomitante con ZPD, Tioridazina, Nilotinib, Quinina. Aumento del efecto / toxicidad: Puede aumentar con: alcohol, anticolinérgicos, clorpromazina, depresores del SNC, sustratos CYP2D6 y CYP3A4, eplerenona, fentanil, fesoterodina, medicamentos que prolongan el QT, quinina, salmeterol, Tamoxifeno, Tioridazina, ZPD. Puede disminuir con: anfetaminas, medicamentos antiparkinsonianos (agonistas dopaminérgicos), codeína, tramadol.	
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: >10%: acatisia (60%). Frecuencia no definida: Cardiovascular: Ondas T anormales con repolarización ventricular prolongada, arritmia, hiper/hipotensión, prolongación de QT, muerte súbita, taquicardia, puntas torcidas. SNC: agitación, acatisia, regulación central de la temperatura alterada, ansiedad, confusión, depresión, reacciones distónicas euforia, SEP, dolor de cabeza, insomnio, letargo, SNM, signos y síntomas de pseudoparkinsonismo, inquietud, convulsiones, disquinesia tardía, distonía tardía, vértigo. Dermatológico: alopecia, dermatitis de contacto, hiperpigmentación, fotosensibilidad (rara), prurito, rash. Endocrino y metabólico: amenorrea, congestión del pecho, galactorrea, ginecomastia, hiper/hipoglucemia, hiponatremia, lactancia, mastalgia, irregularidades menstruales, disfunción sexual. GI: anorexia, constipación, diarrea, dispepsia, hipersalivación, náusea, vómito, xerostomía. Genitourinario: priapismo, retención urinaria. Hematológicas: Ictericia colestática, ictericia obstructiva. Ocular: visión borrosa. Respiratorio: broncoespasmo, laringoespasmo. Varios: diaforesis, golpe de calor.	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al HLP o alguno de los componentes de la formulación. Enfermedad de Parkinson. Depresión grave del SNC. Supresión de la médula ósea. Enfermedad cardíaca grave o hepática. Coma.

Continúa página 116

PRECAUCIONES	HLP inyectable (Decanoato) debe ser administrado I.M solamente, no administrar decanoato I.V. Aumento de la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (incluidos fallecimientos) en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. El HLP no está aprobado para esta indicación. Puede ocurrir hipotensión, particularmente con la administración parenteral. Puede alterar la conducción cardíaca y prolongar el intervalo QT. Arritmias potencialmente mortales se han producido con dosis terapéuticas de los antipsicóticos, pero el riesgo puede aumentar con dosis superiores a las recomendadas y/o la administración intravenosa. Usar con precaución o evitar el uso en pacientes con desequilibrio electrolítico, (hipocalemia, hipomagnesemia). Hipotiroidismo, mielosupresión (leucopenia, agranulocitopenia), recuento sanguíneo y descontinuar a los primeros signos de discrasia sanguínea. El uso está contraindicado en paciente con depresión de la médula ósea. Puede causar hipotensión ortostática. Precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, predisposición a convulsiones, enfermedad renal o respiratoria. Precaución en cáncer de mama u otros tumores dependientes de prolactina (puede elevar los niveles de prolactina). Puede alterar la regulación de la temperatura o enmascarar la toxicidad de otros medicamentos debido a los efectos antieméticos. Puede causar efectos anticolinérgicos (confusión, agitación, constipación, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria). Utilizar con precaución en pacientes con disminución de la motilidad gástrica, retención urinaria, xerostomía o visión borrosa. Puede causar SEP (el riesgo de esta reacción es relativamente alta comparado con otros neurolépticos), distonía y SNM. El etanol, la valeriana, la hierba de San Juan, el kava kava y la centella asiática pueden incrementar la depresión del SNC.
MONITORIZACIÓN	Signos vitales, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, IMC, estado mental, SEP.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C. Lactancia: no se recomienda, pasa a la leche materna.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis. Hemodiálisis / diálisis peritoneal: no es necesaria la dosis adicional. Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar con o sin alimentos. • Vigilar la aparición de síntomas extrapiramidales (temblor, acatisia, rigidez, distonía y discinesia tardía). • Puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria). • Levantarse lenta y gradualmente si se encuentra sentado o acostado y quedarse sentado por unos momentos antes de pararse. • Evitar hacer cambios de postura o movimientos bruscos. En caso de mareo, quedarse quieto y descansar hasta que pasen los síntomas. • Probabilidad de aumento de los niveles de prolactina. • Este medicamento puede causar mareos o somnolencia. Evitar conducir o utilizar maquinaria pesada. • Riesgo de SNM: monitorizar los cambios en el estado mental, fiebre, rigidez muscular y/o inestabilidad autonómica. • Consultar por urgencias en caso de presentar distonía, agitación, arritmias y síntomas extrapiramidales.

Tabla 4.22. Perfil de seguridad de Asenapina (ASN)

USOS: Episodios maníacos o mixtos asociados con el TAB I, en monoterapia o como terapia combinada con litio o valproato.	
Absorción: Rápida. Distribución: Vd: ~20-25 L/kg. Unión a proteínas: 95% (albúmina y α_1 -glicoproteína ácida). Metabolismo: Vía hepática: CYP1A2 oxidación y UGT1A4 glucuronidación. Biodisponibilidad: Sublingual: 35%; disminución si se ingiere (< 2%); disminución si se administra con alimentos o líquidos. Vida media de eliminación: Terminal: ~24 horas. Tiempo plasmático: 0.5-1.5 horas. Excreción: Orina (~50%); Heces (~40%).	
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: > 10%: SNC: somnolencia (13% a 24%), insomnio (6% a 16%), SEP (6% a 12%), cefalea (12%), acatisia (4% a 11%; relacionado con la dosis), mareos (3% a 11%). Endocrino y metabólico: Hipertrigliceridemia (13% a 15%), aumento de peso (2% a 15%). Neuromuscular y esquelético: Aumento de la creatinina-CK (6% a 11%). 1% a 10%: Cardiovascular: edema periférico (3%), HTA (2% a 3%). SNC: hipoestesia (4% a 7%), fatiga (3% a 4%), ansiedad (4%), depresión (2%), irritabilidad (1% a 2%). Endocrino y metabólico: aumento de colesterol (8% al 9%), aumento de la glucosa en suero (5% a 7%), hiperprolactinemia (2% a 3%). Gastrointestinal: estreñimiento (4% a 7%), vómitos (4% a 7%), dispepsia (3% a 4%), aumento del apetito (\leq 4%), aumento de la salivación (\leq 4%), disgeusia (3%), dolor de muelas (3%), dolor abdominal (\leq 3%), xerostomía (1% a 3%). Hepática: aumento de las transaminasas (<1% a 3%). Neuromuscular y esquelético: artralgia (3%), dolor en las extremidades (2%).	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad conocida.
PRECAUCIONES	El uso en pacientes con demencia se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y accidentes cerebrovasculares. Su uso puede causar o agravar el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética o hiponatremia. Discrasias sanguíneas:
MONITORIZACIÓN	Signos vitales, perfil lipídico, glicemia en ayunas, Hgb A1c (basal y periódicamente), hemograma con frecuencia durante los primeros meses de la terapia en pacientes con antecedentes de leucocitos bajos o leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos, IMC, antecedentes familiares y personales de obesidad, perímetro abdominal, presión arterial, estado mental, SEP, hipotensión ortostática durante 3-5 días después de iniciar o aumentar la dosis. El peso debe ser evaluado antes del tratamiento y regularmente durante la terapia. Considere la posibilidad de titulación a un agente antipsicótico diferente por un aumento de peso \geq 5% del peso inicial.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C. Lactancia: La excreción en la leche materna es desconocido / no recomendado. Consideraciones en lactancia: No se sabe si la Asenapina se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia materna por el fabricante.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis. Insuficiencia hepática: Insuficiencia leve o moderada (Child-Pugh clase A o B): No es necesario ajuste de dosis. Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C): No se recomienda el uso.

Continúa página 118

EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Hacer énfasis en la administración adecuada del comprimido sublingual. Colocararlo debajo de la lengua y dejar que se desintegre completamente con la saliva. • No masticar ni aplastar el medicamento. Pasarlo o tragarlo entero. • Evite comer o beber algo durante al menos 10 minutos después de la administración. • Se puede producir entumecimiento / hormigueo en la boca, pero por lo general desaparece en 1 hora. • Vigilar la aparición de síntomas extrapiramidales (temblor, acatisia, rigidez, distonía y discinesia tardía).
------------------------------	--

Tabla 4.23. Perfil de seguridad de Fluoxetina (FLX)

<p>USOS: Antidepresivo ISRS, uso combinado con OLZ.</p> <p>Absorción: Se absorbe bien; (retrasado 1-2 horas con la formulación semanal). Distribución: Vd: 12-43 L / kg. Unión a proteínas: 95% a albúmina y la α-1-glicoproteína. Metabolismo: hepático, a través de CYP2C19 y 2D6, a norfluoxetina (actividad igual a la FLX). Enzimas inducidas: CYP2C9, enzimas inhibidas: CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Metabolitos: norfluoxetina. Sustrato de CYP1A2 (menor), CYP2B6 (menor), CYP2C19 (menor), CYP2C9 (mayor), CYP2D6 (mayor), CYP2E1 (menor), CYP3A4 (menor); Nota: La asignación de la condición de sustrato mayor/menor basado en el potencial de interacciones medicamentosas clínicamente relevante; Inhibe CYP1A2 (débil), CYP2B6 (débil), CYP2C19 (moderado), CYP2C9 (débil), CYP2D6 (fuerte). Eliminación: Vida media: 7-9 día (metabolito activo). Dializable: No. Excreción: orina (15%). Metabolito (norfluoxetina): 9,3 días (rango: 4-16 días), 12 días (cirrosis). Tiempo máximo: 6-8 horas. Excreción: orina (10% como norfluoxetina, 2,5% a 5% como FLX). Inicio de acción: En depresión, el inicio de acción es a la semana, sin embargo, la respuesta individual es muy variable y la respuesta completa no se puede ver hasta 8-12 semanas después de iniciar el tratamiento.</p> <p>PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: > 10%: SNC: insomnio (10% a 33%), cefalea (21%), somnolencia (5% a 17%), ansiedad (6% a 15%), nerviosismo (8% a 14%). Endocrino y metabólico: disminución de la libido (1% a 11%). GI: náuseas (12% a 29%), diarrea (8% a 18%), anorexia (4% a 17%), xerostomía (4% a 12%). Neuromuscular y esquelético: debilidad (7% a 21%), temblor (3% a 13%). Respiratorio: faringitis (3% a 11%), bostezo (\leq 11%). 1% a 10%: Cardiovascular: vasodilatación (1% a 5%), dolor en el pecho, hemorragia, hipertensión, palpitaciones. SNC: mareos (9%), sueños anormales (1% a 5%), pensamiento anormal (2%), agitación, amnesia, escalofríos, confusión, labilidad emocional, trastornos del sueño. Dermatológicos: erupción cutánea (2% a 6%), prurito (4%). Endocrinología y metabolismo: eyaculación anormal (\leq 7%), impotencia (\leq 7%), menorragia (\geq 2%). Gis: dispepsia (6% a 10%), estreñimiento (5%), flatulencia (3%), vómitos (3%), sed (\geq 2%), pérdida de peso (2%), aumento del apetito, alteración del gusto, pérdida de peso. Genitourinario: frecuencia urinaria. Neuromuscular y esquelético: Hiperquinesia (\geq 2%). Ocular: Visión anormal (2%). Auditivo: dolor de oído, tinnitus. Respiratorio: sinusitis (1% a 6%). Varios: síndrome gripal (3% a 10%), sudoración (2% a 8%), epistaxis (\geq 2%).</p>
--

CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la FLX o a alguno de los componentes de la formulación, Tioridazina o pimozida concomitante, (Nota: la Tioridazina no debe iniciarse hasta 5 semanas después de la suspensión de FLX), lactancia, administración conjunta con los IMAOs puede causar el síndrome serotoninérgico, pacientes que reciben linezolid o azul de metileno intravenoso.
PRECAUCIONES	Disminución de la mejoría clínica y presencia de ideación suicida a pesar de la medicación en adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años). Riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se utiliza con otros fármacos serotoninérgicos. Riesgo de sangrado (GI y otros) cuando se utiliza en combinación con AINEs, aspirina, warfarina u otros anticoagulantes. Viraje a manía/hipomanía. Hiponatremia, convulsiones, puede prolongar el intervalo QT y causar arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes. Precaución en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho, se ha informado midriasis. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes (hipoglucemia). Disminuir poco a poco la dosis cuando se suspenda este medicamento. Evitar consumir alcohol, valeriana, hierba de San Juan, kava kava y la centella asiática porque puede incrementar la depresión del SNC. Tener precaución en pacientes de edad avanzada, debido a que puede causar o agravar el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o hiponatremia, monitorización de sodio en estrecha colaboración con la iniciación o ajustes de dosis en los adultos mayores (criterios de Beers). También puede causar agitación, trastornos del sueño y excesiva estimulación del SNC. Puede causar anorexia y/o pérdida de peso, se debe tener precaución en pacientes en los que la pérdida de peso no es deseable. Puede causar o exacerbar la disfunción sexual.
MONITORIZACIÓN	Estado mental para depresión, ideación suicida (especialmente al principio del tratamiento o cuando las dosis están aumentadas o reducidas), ansiedad, funcionamiento social, manía, ataques de pánico; signos/síntomas del síndrome serotoninérgico; acatisia, sueño; glucosa en sangre (para los pacientes diabéticos), función hepática basal. Rango de referencia: Los niveles terapéuticos no han sido bien establecidos. Terapéutico: FLX: 100-800 ng / ml (SI: 289 a 2314 nmol / l); norfluoxetina: 100-600 ng / ml (SI: 289-1735 nmol / L). Tóxico: FLX más norfluoxetina: > 2.000 ng/ml.
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C. Lactancia: Entra en la leche materna / no se recomienda. Consideraciones en la lactancia: la FLX y su metabolito se excretan en la leche materna y pueden ser detectados en el suero de los lactantes. Las concentraciones en la leche materna son variables. En comparación con otros ISRS, las concentraciones

EMBARAZO Y LACTANCIA	de FLX en la leche materna son más altas y los eventos adversos han sido observados en los lactantes. El uso materno de ISRS durante el embarazo puede provocar la secreción de leche tardía. La lactancia materna no se recomienda por el fabricante. No se han estudiado los efectos a largo plazo sobre el desarrollo y el comportamiento.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Insuficiencia renal: en personas con insuficiencia renal grave se puede acumular el fármaco. Insuficiencia hepática: la vida media de eliminación de FLX se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de cirrosis: hay una disminución del aclaramiento del fármaco original y del metabolito activo (norfluoxetina); se recomienda dosis menores o menos frecuentes. Administración crónica: la acumulación adicional de FLX o norfluoxetina puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal grave. Cirrosis compensada y sin ascitis: Administrar 50% de la dosis normal. No se elimina por hemodiálisis, el uso de dosis más baja o menos frecuentes de dosificación no es generalmente necesario.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar con o sin alimentos. Tomar con comida si causa malestar estomacal. • En pacientes con diabetes, vigilar los niveles de azúcar, debido a que la FLX puede afectar estos niveles. • Evitar el uso de cafeína (por ejemplo, té, café, cola) y de chocolate, porque puede empeorar el temblor, nerviosismo. • En caso de sequedad en la boca, beber abundante líquido, chupar confites/caramelos o masticar goma de mascar. • Los síntomas de intoxicación incluyen ataxia, sedación, coma y anomalías en el EKG (prolongación del intervalo QT y torsade de pointes). Se puede presentar depresión respiratoria, especialmente con el consumo de alcohol u otros medicamentos. Las convulsiones raramente ocurren.

Tabla 4.24. Perfil de seguridad de Sertralina (SRT)

USOS: Antidepresivo ISRS.
Absorción: aumenta con los alimentos. Distribución: Unión a proteínas: 98%. Metabolismo: Hepático. Eliminación: Vida media: 26 h. N-desmetilsertralina: 66 h (rango: 62-104 h) Dializable: No. Excreción: Orina (12-14 sin cambios).
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: > 10%: Sistema nervioso central: Mareos, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia. Endocrino y metabólico: disminución de la libido. Gastrointestinal: anorexia, diarrea, náuseas, xerostomía. Genitourinario: trastornos en la eyaculación. Neuromuscular y esquelético: Temblores. Varios: diaforesis. 1% al 10%: Cardiovascular: Dolor en el pecho, palpitaciones. SNC: agitación, ansiedad, hipoestesia, malestar, nerviosismo, dolor. Dermatológicas: Rash. Endocrino y metabólico: Impotencia. GI: aumento del apetito, estreñimiento dispepsia, flatulencia, vómitos, aumento de peso.

Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda, hipertonía, mialgia, parestesias, debilidad. Ocular: dificultad visual, visión anormal. Auditivo: tinnitus. Respiratorio: rinitis. Varios: bostezo.	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad a la SRT o algún componente de la formulación
PRECAUCIONES	Evitar el consumo de alcohol porque puede incrementar la depresión del SNC. Evitar el consumo de valeriana, Hierba de San Juan, Centella asiática y kava kava porque puede incrementar la depresión del SNC.
MONITORIZACIÓN	Vigilar la ingesta nutricional y el peso, el estado mental de la depresión, ideación suicida (sobre todo al principio del tratamiento o cuando las dosis se aumenta o disminuye), la ansiedad, el funcionamiento social, la manía, ataques de pánico, los signos / síntomas del síndrome de la serotonina, acatisia, el crecimiento en pacientes pediátricos
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C. Lactancia: entra a leche materna/no recomendado.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis. Hemodiálisis: No se elimina por hemodiálisis. Insuficiencia hepática: Ningún ajuste de dosis específica proporcionada por las etiquetas del fabricante (no ha sido estudiado). Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido al extenso metabolismo hepático. Se recomienda una dosis menor o menos dosis frecuentes.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Puede tomarse con o sin alimentos (los niveles séricos pico promedio de SRT pueden aumentarse si se toma con los alimentos). • Este medicamento puede causar mareos o somnolencia. Evitar conducir o utilizar maquinaria pesada. • No se exponga a los rayos de sol directamente por más de 30 minutos. Evitar las lámparas solares y cámaras bronceadoras. Mantenerse en la sombra, beber agua, aplicarse bloqueador solar y mantenerse en un lugar fresco(a). • La cefalea, las náuseas, vómitos mareo, ansiedad o nerviosismo tienden a desaparecer después de usar este medicamento durante las primeras semanas. • En caso de sequedad en la boca, beber abundante líquido, chupar confites/caramelos o masticar goma de mascar. • La suspensión del medicamento debe ser lenta y gradual.

Continúa página 121

Tabla 4.25. Perfil de seguridad de Bupropion

USOS: Antidepresivo	
Absorción: Rápida. Distribución: Vd: ~ 20 a 47 L / kg. Unión a proteínas: 84 %. Metabolismo: Hepático a través de la CYP2B6 a hidroxibupropion; metabolismo no mediado por CYP de eritrohidrobupropion y treohidrobupropion. Actividad metabolito oscila entre 20% y 50% potencia de bupropion. Vida media: Distribución: 3-4 horas. Eliminación: ~ 14 horas (rango: 8-24 horas); metabolitos: hidroxibupropion: 20± 5 horas; eritrohidrobupropion: 33±10 horas; treohidrobupropion: 37±13 horas. Bupropion de liberación prolongada: 21±7 horas, metabolitos: hidroxibupropion: 24±5 horas; eritrohidrobupropion: 31±8 horas; treohidrobupropion: 51± 9 horas. T máx.: Bupropion: de liberación inmediata: 2 horas, de liberación sostenida: 3 horas, de liberación prolongada: ~5 horas. Metabolitos: hidroxibupropion: Liberación inmediata: ~3 horas, de liberación prolongada, de liberación sostenida: ~ 6-7 horas. Excreción: orina (87%, principalmente en forma de metabolitos); las heces (10%, principalmente en forma de metabolitos). Sustrato de CYP1A2 (menor), CYP2A6 (menor), CYP2B6 (mayor), CYP2C9 (menor), CYP2D6 (menor), CYP2E1 (menor), CYP3A4 (menor); Nota: La asignación de la condición de sustrato mayor/menor basado en el potencial de interacciones medicamentosas clínicamente relevante.	
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS: 10%: Cardiovasculares: Taquicardia (11%). SNC: dolor de cabeza (25% a 34%), el insomnio (11% a 20%), mareo (6% a 11%). GI: xerostomía (17% a 26%), pérdida de peso (14% a 23%), náuseas (1% a 18%). Respiratoria: faringitis (3% a 13%). 1% a 10%: Cardiovascular: palpitaciones (2% a 6%), arritmias (5%), dolor en el pecho (3% a 4%), la hipertensión (2% a 4%; puede ser grave), flushing (1% a 4%), hipotensión (3%). SNC: agitación (2% a 9%), confusión (8%), ansiedad (5% a 7%), hostilidad (6%), nerviosismo (3% a 5%), trastornos del sueño (4%), trastornos sensoriales (4%), migraña (1% a 4%), sueños anormales (3%), irritabilidad (2% a 3%), somnolencia (2% a 3%), dolor (2% a 3%), disminución de la memoria (≤ 3%), fiebre (1% a 2%), estimulación del SNC (1% a 2%), depresión. Dermatológicos: erupción (1% a 5%), prurito (2% a 4%), urticaria (1% a 2%). Endocrino y metabólico: quejas menstruales (2% a 5%), sofocos (1% a 3%), disminución de la libido (3%). GI: estreñimiento (5% a 10%), dolor abdominal (2% a 9%), diarrea (5% a 7%), flatulencia (6%), anorexia (3% a 5%), aumento del apetito (4%), alteración del gusto (2% a 4%), vómitos (2% a 4%), dispepsia (3%), disfagia (≤ 2%). Genitourinario: poliuria (2% a 5%), urgencia urinaria (≤ 2%), hemorragia vaginal (≤ 2%), infección del tracto urinario (≤ 1%). Neuromuscular y esquelético: temblor (3% a 6%), mialgia (2% a 6%), debilidad (2% a 4%), artralgia (1% a 4%), artritis (2%), acatisia (≤ 2 %), parestesia (1% a 2%), tics (1% a 2%), dolor de cuello. Ocular: visión borrosa (2% a 3%), ambliopía (2%). Auditivo: tinnitus (3% a 6%), trastornos auditivos (5%). Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (9%), aumento de la tos (1% a 4%), sinusitis (1% a 5%). Varios: Infección (8% al 9%), diaforesis (5% a 6%), reacción alérgica (incluyendo anafilaxia, prurito, urticaria	
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al Bupropion o cualquier componente de la formulación, trastorno convulsivo o condiciones que aumentan el riesgo de convulsión (malformación arteriovenosa, traumatismo craneo-encefálico, tumor SNC, infección del SNC, derrame cerebral severo, anorexia nerviosa o bulimia (diagnóstico actual o anterior) o discontinuación abrupta de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos o drogas antiepilépticas) convulsiones, antecedentes de anorexia/bulimia, pacientes sometidos a la interrupción brusca del etanol o sedantes, incluyendo las benzodiacepinas, el uso de IMAO destinados a tratar trastornos psiquiátricos.

CONTRAINDICACIONES	(simultáneamente o dentro de los 14 días después de discontinuar cualquiera, Bupropion o el IMAO), inicio de Bupropion en un paciente que está recibiendo lineolod o azul de metileno intravenoso. Contraindicaciones adicionales: Otras condiciones que aumentan el riesgo de convulsiones o la interrupción brusca de barbitúricos o antiepilépticos.
PRECAUCIONES	La administración conjunta con etanol puede aumentar la depresión del SNC. Evitar la valeriana, la hierba de San Juan, la centella asiática, kava kava (puede aumentar la depresión del SNC).
MONITORIZACIÓN	Peso corporal, el estado mental, ideación suicida (sobre todo al principio de la terapia o cuando las dosis se aumentan o disminuyen), ansiedad, funcionamiento social, manía, ataques de pánico, la presión arterial (cuando se utiliza junto con sistemas transdérmicos de nicotina).
EMBARAZO Y LACTANCIA	Categoría: C. Lactancia: entra a leche materna/no recomendado. Se observó un ligero aumento de malformaciones en algunos estudios con animales. El fabricante proporciona resultados de un estudio retrospectivo en mujeres que tomaron Bupropion durante el embarazo. El estudio no mostró un mayor riesgo de malformaciones congénitas después de la exposición a Bupropion en comparación con otros agentes antidepresivos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Bupropion debe utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Un registro se ha establecido para las mujeres expuestas a Bupropion durante el embarazo.
AJUSTE DE DOSIFICACIÓN	Insuficiencia renal: utilizar con precaución y considerar una reducción de la frecuencia de dosificación, la información farmacocinética limitada sugiere que la eliminación de Bupropion y/o los metabolitos activos puede reducirse. En Insuficiencia renal moderada a grave: la exposición a Bupropion fue aproximadamente dos veces mayor en comparación con sujetos normales después de una única administración de 150 mg de dosis. En Insuficiencia renal en etapa terminal: según el fabricante, la eliminación de hidroxibupropion y treohidrobupropion se reduce en pacientes con insuficiencia renal terminal.
EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Puede tomarse independientemente de las comidas. • Las formas farmacéuticas de liberación sostenida y las tabletas de liberación prolongada (clorhidrato y formulaciones de sal bromhidrato) deben tragarse enteras, no aplastarlas, masticarlas o dividir las.

EDUCACIÓN AL PACIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • La cubierta insoluble de la tableta de liberación prolongada puede permanecer intacta durante el tránsito GI tránsito y se elimina en las heces. • La suspensión del medicamento debe ser lenta y gradual. • Este medicamento puede causar mareos o somnolencia. Evitar conducir o utilizar maquinaria pesada. • Evitar el consumo de cafeína, té, chocolate y bebidas tipo cola. Podría producir nerviosismo, temblores, taquicardia y ansiedad. • Evitar tomar más de la dosis recomendada de Bupropion por el posible riesgo de tener una convulsión.
------------------------------	--

<p>Puntos clave</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento del TAB debe enfocarse en una estrategia integral, a través de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, que involucren al paciente y a su familia. • La elección de los medicamentos depende de la polaridad predominante (manía vs depresión), el curso clínico de la enfermedad, el riesgo de recurrencia, la respuesta a tratamientos previos, las comorbilidades, los síntomas residuales, historia de reacciones adversas y contraindicaciones de la medicación. • Los objetivos del manejo farmacológico, generalmente están enfocados en tratar con eficacia las fases agudas de la enfermedad, mantener los resultados en el tiempo y prevenir las recaídas. • Los medicamentos de primera línea, recomendados para el tratamiento de la manía bipolar en monoterapia, incluyen: Li, VPA, OLZ, RSP, QTP, ARP, ZPD y ASN. • Los medicamentos de primera línea recomendados para el tratamiento de la depresión bipolar en monoterapia, incluyen: Li, LTG, QTP. • Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, es necesario evaluar los antecedentes médicos y familiares de los pacientes, incluyendo la presencia de factores de riesgo cardiovascular, consumo de alcohol, alteraciones en paraclínicos, entre otros, con el fin de disminuir la morbi-mortalidad asociada a los medicamentos e identificar las comorbilidades médicas derivadas de su uso.

Bibliografía

¹Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A. Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012 May; 14 Suppl 2:37-50.

²Alda M, Hajek T, Calkin C, O'Donovan C. Treatment of bipolar disorder: new perspectives. *Ann Med.* 2009; 41(3):186-96.

³Malhi GS, Adams D, Berk M. The pharmacological treatment of bipolar disorder in primary care. *Med J Aust* 2010; 193 (Suppl. 4): 24–30.

⁴Vieta E. *Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice.* London, UK: Current Medicine Group Ltd; 2007.

⁵Bauer MS, Mitchner L. What is a “mood stabilizer”? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004; 161:3–18.

⁶Tamayo JM, Zárate CA, Jr., Vieta E, Tohen M. Medicamentos para los trastornos bipolares: una revisión de sus diferencias terapéuticas y farmacológicas. Parte I: De los Antimaníacos a los Eutimizantes. *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32(Supl. 1):3-17.

⁷Zimbhoff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, McQuade RD, Auby P, Oren DA. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Apr;27(2):171-6.

⁸Keck PE Jr, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. Treatment of bipolar disorder, 2004: The Expert Consensus Guideline Series [special report]. *Postgrad Med* 2004; 116(Suppl. Dec):1-19.

⁹Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013 Feb; 15(1):1-44.

¹⁰Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G., Bowden, C., Licht, R.W., Moller, H.J., Kasper, S., 2009. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J. Biol. Psychiatry* 10, 85–116.

¹¹Goodwin, G.M., Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, 2009. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology *Journal of Psychopharmacology. J. Psychopharmacol.* 23, 346–388.

¹²NICE clinical guidelines. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, update 2009.

¹³Malhi GS, Adams, D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, Walter G, Taylor A, Porter R, Mulder RT, Berk M. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009; 439, 27–46.

¹⁴Grunze HC. Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or over interpretation? *CNS Spectr* 2008;13:790–5.

¹⁵Koszewska I, Rybakowski JK. Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder:

a retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs. *Neuropsychobiology* 2009;59:12–6.

¹⁶ Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1537-47.

¹⁷ Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):85-116.

¹⁸ Rosa AR, Cruz N, Franco C, Haro JM, Bertsch J, Reed C, Aarre TF, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? Hints from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2010 Aug;71(8):1000-6.

¹⁹ Goldberg JF, Brooks JO 3rd, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, Miklowitz DJ, Ketter TA, Sachs GS, Thase ME. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb;70(2):155-62.

²⁰ Stovall, J. Bipolar disorder in adults: Pharmacotherapy for acute depression. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 24, 2014.)

²¹ Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Möller, H., Kasper, S., WFSBP task Force on treatment guidelines for bipolar disorders, 2010. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* 11, 81–109.

²² Kasper, S., Calabrese, J.R., Johnson, G., Tajima, O., Vieta, E., Viguera, A., Yatham, L.N., Young, A.H., 2008. International Consensus Group on the Evidence-Based Pharmacological Treatment of Bipolar I and II Depression. *J. Clin. Psychiatry* 69, 1632–1646.

²³ Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 13–17.

²⁴ Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2012 May;14 Suppl 2:51-65.

²⁵ Grof P, Müller-Oerlinghausen B. A critical appraisal of lithium's efficacy and effectiveness: the last 60 years. *Bipolar Disord*.2009 Jun;11Suppl 2:10-9.

²⁶ Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007;9(4):394–412.

²⁷ Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005;162:1805-19.

²⁸ Fountoulakis KN, Vieta E, Bouras C, Notaridis G, Giannakopoulos P, Kaprinis G, Akiskal H. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Mar;11(2):269-87. Epub 2007 May 17.

²⁹ McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):721-8.

³⁰ Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for

bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):217-22.

³¹ BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N, Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):385-95.

³² Severus WE, Kleindienst N, Seemüller F, Frangou S, Möller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder—a review? *Bipolar Disord*. 2008 Mar;10(2):231-7.

³³ Oakley PW, Whyte IM, Carter GL (2001). Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 35, 833–840.

³⁴ AUMalhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. 2013 Feb;27(2):135-53.

³⁵ Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1148-55.

³⁶ Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, Bowden CL. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):1-9.

³⁷ Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010 Aug;124(3):228-34.

³⁸ Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009 Jan;194(1):4-9.

³⁹ Chang JS, Moon E, Cha B, Ha K. Adjunctive lamotrigine therapy for patients with bipolar II depression partially responsive to mood stabilizers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 34 (2010) 1322–1326.

⁴⁰ van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, Notten PJ, Luteijn ML, Timmermans MA, Vieta E, Nolen WA; LamLit Study Group. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb;70(2):223-31.

⁴¹ Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, Kelly DI, Fischer EG, Zboyan HA, Snow DE, Martinez M, Al Jurdi R, Shivakumar G, Sureddi S, Gonzalez R. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord*. 2008 Dec;111(2-3):334-43.

⁴² Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET, Leadbetter RA. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. 2008 Mar;10(2):323-33.

⁴³ Licht RW, Nielsen JN, Gram LF, Vestergaard P, Bendz H. Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6th trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6). *Bipolar Disord*. 2010 Aug;12(5):483-93.

⁴⁴ Goldberg JF, Calabrese JR, Saville BR, Frye MA, Ketter TA, Suppes T, Post RM, Goodwin FK. Mood stabilization and destabilization during acute and continuation phase treatment for bipolar I disorder with lamotrigine or placebo. *J Clin Psychiatry*. 2009 Sep;70(9):1273-80.

- ⁴⁵ Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Dann RS, Frye MA, Suppes T, Post RM. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):125-30.
- ⁴⁶ Bowden CL, Edwards S, Evoniuk G. Open-label, concomitant use of lamotrigine and other medications for bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2008 Jan;13(1):75-83.
- ⁴⁷ Zarzar MN, Graham J, Roberts J, Thompson T, Nanry K. Effectiveness and weight effects of open-label lamotrigine with and without concomitant psychotropic medications in patients with bipolar I disorder. *MedGenMed*. 2007 May 22;9(2):41.
- ⁴⁸ Ketter TA, Brooks JO, Hoblyn JC, Champion LM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC. Effectiveness of lamotrigine in bipolar disorder in a clinical setting. *J Psychiatr Res*. 2008 Nov;43(1):13-23.
- ⁴⁹ Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):609-16.
- ⁵⁰ Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, Gazda T, Ketter TA, Keck PE, Swann A, Kalali A; SPD417 Study Group. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder : pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs*. 2006;20(3):219-31.
- ⁵¹ Mazza M, Di Nicola M, Martinotti G, Taranto C, Pozzi G, Conte G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Oxcarbazepine in bipolar disorder: a critical review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Apr;8(5):649-56.
- ⁵² Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, Gazda T, Ketter TA, Keck PE, Swann A, Kalali A; SPD417 Study Group. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder : pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs*. 2006;20(3):219-31.
- ⁵³ Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:478-484.
- ⁵⁴ Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH; SPD417 Study Group. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2005 Mar;66(3):323-30. Erratum in: *J Clin Psychiatry*. 2005 May;66(5):659.
- ⁵⁵ Chen CH, Lin SK. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. *BMC Psychiatry*. 2012 May 23;12:47.
- ⁵⁶ El-Mallakh RS, Salem MR, Chopra A, Mickus GJ, Penagaluri P, Movva R.A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. *Ann Clin Psychiatry*. 2010 Feb;22(1):3-8.
- ⁵⁷ Owen RT. Extended-release carbamazepine for acute bipolar mania: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2006 May;42(5):283-9.
- ⁵⁸ Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, Musetti L, Dell'Osso L, Cassano GB. Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. *J Affect Disord*. 2004 Apr;79(1-3):273-7.
- ⁵⁹ Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.
- ⁶⁰ Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: A metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 509-516.
- ⁶¹ Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67:509-16.
- ⁶² Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):12-20.
- ⁶³ Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, Ming L, Gaohua W, Xinbao Z, Huichun L, Liang S. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord*. 2008 Jan;105(1-3):101-8.
- ⁶⁴ Shafiq SS. Olanzapine vs. lithium in management of acute mania. *J Affect Disord*. 2010 May;122(3):273-6.
- ⁶⁵ Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, Wagner K, Findling R, Lin D, Robertson-Plouch C, Xu W, Dittmann RW, Biederman J. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1547-56.
- ⁶⁶ Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, Shekhar A, Aaronson ST, Bardenstein L, Grecu-Gabos I, Tochilov V, Prelipceanu D, Oliff HS, Kryzhanovskaya L, Bowden C. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Nov;69(11):1776-89.
- ⁶⁷ Maina G, Albert U, Salvi V, Mancini M, Bogetto F. Valproate or olanzapine add-on to lithium: an 8-week, randomized, open-label study in Italian patients with a manic relapse. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99(1-3):247-51.
- ⁶⁸ Tamayo JM, Zarate CA Jr, Vieta E, Vázquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Jul;13(6):813-32.
- ⁶⁹ Rendell JM, Gijssman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Olanzapine alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD004040.
- ⁷⁰ Bobo WV, Epstein RA, Shelton RC. Olanzapine monotherapy for acute depression in patients with bipolar I or II disorder: results of an 8-week open label trial. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Jan;25(1):30-6.
- ⁷¹ Van Lieshout RJ, MacQueen GM. Efficacy and acceptability of mood stabilizers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2010 Apr;196(4):266-73.
- ⁷² Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):5-14.
- ⁷³ Tohen M, Sutton VK, Calabrese JR, Sachs GS, Bowden CL. Maintenance of response following stabilization of mixed index episodes with olanzapine monotherapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2009 Jul;116(1-2):43-50.
- ⁷⁴ Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1).
- ⁷⁵ Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the

treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul;162(7):1351-60.

⁷⁶ Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013 May 11;381(9878):1672-82.

⁷⁷ Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):600-9. Erratum in: *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Feb;27(1):51.

⁷⁸ Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W; BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2007 Jun;9(4):413-25.

⁷⁹ Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B; Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry*. 2011 Nov;72(11):1452-64.

⁸⁰ Goikolea JM, Colom F, Torres I, Capapey J, Valentí M, Undurraga J, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *J Affect Disord*. 2013 Jan 25;144(3):191-8.

⁸¹ Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vågerö M, Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):111-21.

⁸² Jeong JH, Bahk WM, Woo YS, Seo HJ, Hong SC, Jon DI, Min KJ, Yoon BH. Efficacy of quetiapine in patients with bipolar I and II depression: a multicenter, prospective, open-label, observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:197-204.

⁸³ Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther*. 2011 Nov;33(11):1643-58.

⁸⁴ Risperdal* Consta™ (risperidone) long-acting injection: US prescribing information, Titusville (NJ): Janssen. adivisión of Ortho-McNdl-Janssen Pharmaceuticals, Inc, 2010.

⁸⁵ Yatham LN, Binder C, Riccardelli R, Leblanc J, Connolly M, Kusumakar V; RIS-CAN 25 Study-Group. Risperidone in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003 Jul;18(4):227-35.

⁸⁶ Woo YS, Bahk WM, Jon DI, Chung SK, Lee SY, Ahn YM, Pae CU, Cho HS, Kim JG, Hwang TY, Lee HS, Min KJ, Lee KU, Yoon BH. Risperidone in the treatment of mixed state bipolar patients: results from a 24-week, multicenter, open-label study in Korea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Feb;64(1):28-37.

⁸⁷ Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J, Kusumakar V. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):687-700.

⁸⁸ Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):1057-65.

⁸⁹ Singh V, Bowden CL, Mintz J. Relative effectiveness of adjunctive risperidone on manic and depressive symptoms in mixed mania. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Mar;28(2):91-5.

⁹⁰ Ouyang WC, Hsu MC, Yeh IN, Kuo CC. Efficacy and safety of combination of risperidone

and haloperidol with divalproate in patients with acute mania. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012 Sep;16(3):178-88.

⁹¹ Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, Janicak PG, Sweeney JA. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010 Sep;12(6):593-605.

⁹² Novick D, Reed C, Haro JM, Gonzalez-Pinto A, Perrin E, Aguado J, Tohen M. Comparison of olanzapine and risperidone in the EMBLEM Study: translation of randomized controlled trial findings into clinical practice. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 Sep;25(5):257-63.

⁹³ Malempati RN, Bond DJ, Yatham LN. Depot risperidone in the outpatient management of bipolar disorder: a 2-year study of 10 patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 Mar;23(2):88-94.

⁹⁴ Benabarre A, Castro P, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Murru A, Franco C, Vieta E. [Efficacy and safety of long-acting injectable risperidone in maintenance phase of bipolar and schizoaffective disorder]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009 May-Jun;37(3):143-7.

⁹⁵ Bobo WV, Epstein RA, Lynch A, Patton TD, Bossaller NA, Shelton RC. A randomized open comparison of long-acting injectable risperidone and treatment as usual for prevention of relapse, rehospitalization, and urgent care referral in community-treated patients with rapid cycling bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Nov-Dec;34(6):224-33.

⁹⁶ Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, Schreiner A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Nov;22(11):825-35.

⁹⁷ Macfadden W, Adler CM, Turkoz I, Haskins JT, Turner N, Alphs L. Adjunctive long-acting risperidone in patients with bipolar disorder who relapse frequently and have active mood symptoms. *BMC Psychiatry*. 2011 Oct 28;11:171.

⁹⁸ Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, Spiller NH, Torbeyns AF, Sanchez R. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2009 Jan;194(1):40-8.

⁹⁹ Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, McQuade RD, Carson WH; CN138-135 Study Group. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009 Jan;112(1-3):36-49.

¹⁰⁰ Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R, Iwamoto T; Aripiprazole Study Group. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry*. 2005 Sep;187:235-42.

¹⁰¹ Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, Carson WH Jr, Marcus RN, Sanchez R, Owen R, Nameche L. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008 Oct;165(10):1316-25.

¹⁰² Citrome L. Ziprasidone HCl capsules for the adjunctive maintenance treatment of bipolar disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jul;10(7):1031-7.

¹⁰³ Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K; Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):741-8.

- ¹⁰⁴ Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:301-10.
- ¹⁰⁵ Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD, Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol*. 2010 Apr; 24(4):547-58.
- ¹⁰⁶ Kemp DE, Karayal ON, Calabrese JR, Sachs GS, Pappadopulos E, Ice KS, Siu CO, Vieta E. Ziprasidone with adjunctive mood stabilizer in the maintenance treatment of bipolar I disorder: long-term changes in weight and metabolic profiles. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Feb;22(2):123-31.
- ¹⁰⁷ Patkar A, Gilmer W, Pae CU, Vöhringer PA, Zifra M, Pirok E, Mulligan M, Filkowski MM, Whitham EA, Holtzman NS, Thommi SB, Logvinenko T, Loebel A, Masand P, Ghaemi SN. A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS One*. 2012;7(4):e34757.
- ¹⁰⁸ Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):130-7.
- ¹⁰⁹ Suppes T, Ozcan ME, Carmody T. Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania. *Bipolar Disord*. 2004 Aug;6(4):329-32.
- ¹¹⁰ Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999 Aug;156(8):1164-9.
- ¹¹¹ Nielsen JI, Kane JM, Correll CU. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord*. 2012 Dec;14(8):863-9.
- ¹¹² Vieta E, Ros S, Goikolea JM, Benabarre A, Popova E, Comes M, Capapey J, Sánchez-Moreno J. An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry*. 2005 May;66(5):575-8.
- ¹¹³ Carta MG, Zairo F, Mellino G, Hardoy MC, Vieta E. An open label follow-up study on amisulpride in the add-on treatment of bipolar I patients. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006 Aug 24;2:19.
- ¹¹⁴ Young AH, Altamura AC, González-Pinto AM, Millet B, Wiedemann K. Use of asenapine in clinical practice for the management of bipolar mania. *J Psychopharmacol*. 2013 Apr;27(4 Suppl):3-13.
- ¹¹⁵ Fagiolini A, Forgiione RN, Morana B, Maccari M, Goracci A, Bossini L, Pellegrini F, Cuomo A, Casamassima F. Asenapine for the treatment of manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder: from clinical research to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Mar;14(4):489-504.
- ¹¹⁶ McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):673-86.
- ¹¹⁷ Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J; Apollo Study Group. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):46-55.
- ¹¹⁸ Azorin JM, Sapin C, Weiller E. Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bi-

- polar I patients with mixed episodes: results from post hoc analyses. *J Affect Disord*. 2013 Feb 15;145(1):62-9.
- ¹¹⁹ Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD004362.
- ¹²⁰ Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs. Haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec;60(12):1218-26.
- ¹²¹ Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1711-22.
- ¹²² Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI, Post RM. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):232-9.
- ¹²³ Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(6):404-14.
- ¹²⁴ Pacchiarotti I, Valentí M, Colom F, Rosa AR, Nivoli AM, Murru A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):321-6.
- ¹²⁵ Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Apr;28(2):171-81.
- ¹²⁶ Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI, Post RM. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):232-9.
- ¹²⁷ Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1079-88. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Feb;61(2):176.
- ¹²⁸ Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, Deldar A, Adams DH, Tohen M, Williamson DJ. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jul;67(7):1025-33.
- ¹²⁹ Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, Tohen M, Houston JP. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 Jul;12(6):773-82.
- ¹³⁰ Uptodate. Pharmacology of antipsychotics: Dosing (adult), formulations, kinetics and potential for drug interactions. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 25, 2014.)
- ¹³¹ Salazar M, Peralta C, Pastor F.J. Manual de Psicofarmacología. Segunda edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana SA de, 2011. 720 p.
- ¹³² Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, Beaulieu S, Yatham LN, Berk

M; International Society for Bipolar Disorders. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 2009 Sep; 11(6):559-95.

¹³³ Fuller M, Sajatovic M. Drug Information Handbook for Psychiatry: A Comprehensive Reference of Psychotropic, Nonpsychotropic, and Herbal Agents Drug Information Handbook for Psychiatry Series Mental health series. 6ta Edición. Lexi-Comp, Incorporated; 2006. ISBN: 1591951739, 97815919517352059 p.

¹³⁴ Uptodate. Selected adverse effects of antipsychotic medications for schizophrenia. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 25, 2014.)

Capítulo 5

PSICOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

El tratamiento farmacológico es la piedra angular en el manejo del TAB tanto en la fase aguda como a largo plazo. Sin embargo, a veces la terapia con medicamentos no resulta suficiente y algunos pacientes, a pesar de ser adherentes a la medicación, presentan recaídas que requieren la adopción de tratamientos coadyuvantes, para lograr la estabilización del ánimo y una mejor funcionalidad clínica, psicosocial y familiar.

Se ha observado que la asociación de la farmacoterapia con tratamientos psicológicos coadyuvantes, puede modificar el curso de la enfermedad, logrando un mayor control sintomático, mejorando la adherencia terapéutica y el funcionamiento psicosocial, previniendo hospitalizaciones, recaídas y recurrencias, reduciendo los costos económicos y finalmente, mejorando la calidad de vida de los pacientes y sus familiares^{1,2,3,4}.

En la tabla 5.1 se muestran los objetivos a cumplir durante el tratamiento farmacológico y la psicoterapia en el TAB.

Tabla 5.1. Objetivos durante el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar

Objetivo terapéutico	Medicamentos	Intervención psicológica
Tratamiento de episodios agudos:		
- Manía/hipomanía.	++	-
- Estados mixtos.	+	-
- Depresión.	-	+/-
Tratamiento de síntomas psicóticos.	+	-
Profilaxis de recurrencias.	++	++
Tratamiento de ansiedad e insomnio.	++	+/-

Continúa página 136

Prevención del suicidio.	++	+
Prevención del consumo de drogas.	+	+
Cumplimiento del tratamiento.	+	+
Reducción de deterioro.	+/-	+/-
Objetivo terapéutico	Medicamentos	Intervención psicológica
Información y adaptación a la enfermedad crónica.	-	++
Mejora del funcionamiento interepisódico	+	+
Soporte emocional.	-	+
Soporte familiar.	-	++
Identificación temprana de síntomas prodrómicos.	-	++
Enfrentar las consecuencias psicosociales de episodios pasados y futuros.	-	+

++: Evidencia (fuerte); +: alguna evidencia; -: no hay evidencia o evidencia negativa.

Tomado de Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2004 Dec; 6(6):480-6.

Existen diversos tipos de psicoterapia, que varían dependiendo de la condición clínica del paciente, del objetivo, la estructura, contenido y de la metodología o modelo que desarrolla. Además, estas terapias a pesar de buscar objetivos específicos para el restablecimiento de la enfermedad, tienen la particularidad de ser flexibles y compartir algunos elementos comunes u objetivos entre ellas, como: 1) psicoeducación sobre la enfermedad; 2) regulación en el estilo de vida; 3) adherencia farmacológica; 4) identificación y tratamiento temprano de los síntomas de recaída⁵; 5) ofrece una formulación individualizada específica o conceptualización de los problemas experimentados con el trastorno bipolar; 6) el modelo de la terapia se comparte abiertamente con el paciente y (si procede) la familia; 7) hay una justificación clara para las técnicas utilizadas, que se aplican de una manera que parece lógico para el paciente; 8) Hay un énfasis en la psicoeducación y el desarrollo de habilidades, con la transferencia de aprendizaje fuera de las sesiones de terapia; 9) el cambio se atribuye al paciente, no sólo a los esfuerzos del terapeuta; 10) el paciente (y su familia) se incentiva a usar las técnicas de manejo de la enfermedad después de la terapia, lo que aumenta la probabilidad de que los beneficios serán duraderos⁶.

Se han descrito diferentes elementos mediadores que pueden explicar cómo la psicoterapia puede prevenir las recaídas o estabilizar los síntomas en el TAB, como: a) adquirir habilidades de autorregulación emocional; b) adquirir actitudes equilibradas y menos pesimistas hacia uno mismo en relación con la enfermedad; c) mejorar las relaciones familiares y la comunicación; d) mejorar las habilidades sociales; e) disminuir la estigmatización e incrementar la aceptación de la enfermedad; f) incrementar el soporte social y

el tratamiento externo; g) mejorar la adherencia a la medicación; h) estabilización de los ciclos de sueño / vigilia y otras rutinas diarias; i) incrementar la capacidad para identificar e intervenir las recaídas tempranamente⁶.

Las terapias de mayor reconocimiento en el manejo de pacientes con TAB, que han mostrado un efecto positivo durante el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad son: la terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia centrada en la familia (TCF) y la psicoeducación (PE) que ofrecen beneficios en la prevención de recaídas y en los períodos de recuperación. Por su parte, la terapia interpersonal (TISR) y la TCC ha demostrado ser efectivas en el tratamiento de los síntomas depresivos residuales⁷.

Las intervenciones psicosociales, que se enfocan en las relaciones familiares y sociales, están asociadas con una recuperación más rápida de los episodios y un mejor funcionamiento psicosocial^{8,9}. Aquellas intervenciones que se enfocan en la identificación temprana de síntomas prodrómicos y en la adherencia terapéutica han mostrado ser más eficaces en el control de síntomas maníacos más que los depresivos. Por el contrario, aquellas intervenciones que se enfocan en la familia y las relaciones interpersonales, en la resolución de conflictos y mejoría de la comunicación son más efectivas en el control de los síntomas depresivos más que los maníacos¹⁰.

En la tabla 5.2, se describen los fundamentos para el tratamiento psicosocial en el TAB.

Tabla 5.2. Fundamentos para el tratamiento psicosocial en el trastorno bipolar

Retos que podrían ser objetivo	Intervenciones terapéuticas potenciales
Nivel alto de incumplimiento farmacológico	Psicoeducación
Abuso de sustancias	Psicoeducación
Alta emoción expresada familiar	Terapia centrada en la familia
Perturbación en el nivel de actividad	Psicoeducación, TCC, TIRS
Depresión aguda bipolar	TCC, TIRS
Síntomas residuales de depresión	TCC, TIRS
Reconocimiento de los síntomas prodrómicos	Psicoeducación, TCC
Pobres habilidades de afrontamiento	TCC, TIRS, psicoeducación
Actitudes disfuncionales	TCC

Continúa página 138

Comorbilidad (pánico, trastorno de estrés postraumático, trastornos de la alimentación)	TCC
---	-----

Tomado de: Zaretsky AE, Rizvi S, Parikh SV. *How well do psychosocial interventions work in bipolar disorder?* *Can J Psychiatry.* 2007 Jan;52(1):14-21.

La TCC busca regular y prevenir los síntomas cognitivos, afectivos y conductuales que pueden interferir con la enfermedad, buscando modificar y corregir comportamientos o patrones negativos (cambios en los pensamientos disfuncionales y comportamientos) de la enfermedad que podrían impactar en la funcionalidad global del paciente y en el curso de la enfermedad (incumplimiento terapéutico, recurrencias episódicas, funcionamiento social, manejo del estrés, asertividad, etc.)¹¹.

La TCC permite que los pacientes aprendan habilidades cognitivas y conductuales y las practiquen dentro y fuera del entorno de la terapia, además favorece la mejoría en el estado de ánimo y el funcionamiento social del paciente¹². Sin embargo, en pacientes cicladores rápidos no ha sido tan efectiva. De ahí la necesidad de identificar cuáles pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de este tipo de intervenciones².

Los principales objetivos de la TCC¹³:

1. Educar al paciente y a su familia sobre el tratamiento, así como las dificultades comunes asociados con la enfermedad.
2. Enseñar a controlar los síntomas maníacos o depresivos utilizando por ejemplo, un gráfico de estado de ánimo y evaluar así su gravedad.
3. Promover el cumplimiento del tratamiento farmacológico (es decir, psico-educación y la prueba de realidad de los pensamientos y creencias (reality test of thoughts and beliefs).
4. Proporcionar a los pacientes estrategias psicológicas, especialmente en términos de habilidades cognitivo-conductuales, que les permitan manejar los factores de estrés, que pueden interferir con el tratamiento o inducir episodios maníacos y/o depresivos (por ejemplo, control del ritmo circadiano, los registros de pensamientos diarios, entrenamiento en habilidades sociales, resolución de problemas).
5. Reducir el trauma y el estigma asociado con el diagnóstico.

La terapia interpersonal y de ritmo social (TIRS) es una terapia individual que se enfoca principalmente en la estabilización de los ritmos sociales, es decir, de las rutinas regulares del día/noche, el sueño/vigilia, la alimentación, ejercicio, etc. (estabilización del ritmo circadiano), además de la resolución de los problemas que aquejan al paciente (desempleo, divorcio, alcoholismo, abandono familiar, etc.) y que podrían interferir con los diferentes estados emocionales. A su vez, permite el desarrollo de habilidades para evitar que esas dificultades se repitan a futuro, ya que podrían afectar la estabilidad anímica del paciente y precipitar recaídas de la enfermedad.

La TIRS ha demostrado ser más efectiva cuando se inicia después de un episodio agudo y ha permitido mayores períodos de estabilidad y mejoría en el funcionamiento psicosocial¹⁴. En pacientes con comorbilidades médicas, trastornos de ansiedad o de la personalidad, no ha mostrado ser tan efectiva¹⁰.

Esta terapia pretende generar cambios en las actitudes, cogniciones, ánimo y conductas del paciente. Se pueden evaluar y seguir los estados emocionales del paciente, así como mantener los ritmos biológicos y las rutinas regulares del día/noche, a través de un instrumento de autoregistro¹³, por ejemplo, The Social Rhythm Metric¹⁵.

La TIRS se desarrolla en cuatro fases: 1) fase inicial: el terapeuta toma el historial de los episodios anteriores a lo largo de la historia del paciente y su contexto interpersonal; ofrece psicoeducación sobre el TAB; introduce la métrica de ritmos sociales, centrándose en el episodio más reciente; e identifica el área del problema interpersonal principal del paciente. El terapeuta busca evidencia de la alteración de los ritmos diarios que precedieron a los episodios y educa al paciente sobre el impacto de la desregulación del ritmo en el ánimo. 2) el terapeuta y el paciente trabajan para la regulación de la rutina y la resolución de las áreas interpersonales problemáticas relacionadas con los episodios. 3) el objetivo es que el paciente llegue a ser más independiente y competente en el uso de la TIRS para abordar los vínculos entre los eventos, la biología y estado de ánimo. 4) se hace énfasis en la mejoría del paciente independiente del funcionamiento y desarrollo de estrategias para la prevención de una recaída.

La psicoeducación pretende educar a los pacientes y familiares en el conocimiento, comprensión y consecuencias de la enfermedad, así como en el tratamiento (farmacológico y no farmacológico). Además, busca mejorar la adherencia terapéutica por parte del paciente y que se pueda identificar y advertir a familiares/cuidadores o al equipo de salud, sobre signos y síntomas prodrómicos de descompensación, con el fin de prevenir recaídas.

Asimismo, la psicoeducación pretende reducir el estigma, desarrollar habilidades y estrategias para enfrentar la enfermedad y las consecuencias de esta a largo plazo, adoptar hábitos de vida saludable, mejorar la funcionalidad global del paciente y de esta manera aumentar su calidad de vida^{16,17}.

Colom et al., 2003, realizaron en España un estudio aleatorizado simple, ciego, con 120 pacientes eutímicos (en remisión durante al menos 6 meses) con TAB I/II, sin ningún trastorno comórbido y con edades entre los 18-65 años, que acudieron al Hospital Clínico de Barcelona. Fueron asignados en un período de nueve meses a 1) 21 sesiones de un programa psicoeducativo estructurado, siguiendo los lineamientos de la tabla 5.1, a través de lecturas, conferencias y actividades en grupo para mejorar la conciencia de enfermedad, la adherencia terapéutica, la identificación de síntomas prodrómicos o 2) 21 sesiones de un grupo de apoyo no estructurado (no grupo psicoeducativo) de aproximadamente 8-12 individuos por grupo, en sesiones de 90 minutos realizadas por dos psicólogos clínicos con experiencia. Los sujetos fueron evaluados mensualmente durante las 21 semanas del período de tratamiento y a lo largo de dos años de seguimiento. Se evaluaron el número medio de recaídas por episodio, las recaídas en total por grupo, el tiempo hasta la primera recaída, la duración de la hospitalización, y los niveles séricos de litio. Los resultados a los dos años de estudio, mostraron que los pacientes que asistían al grupo psicoeducativo se favorecieron más que los del grupo no estructurado en cuanto al tiempo de las recurrencias (67% vs. 90%) y se observó una mejoría funcional y sintomática. Si bien la psicoeducación contribuye a optimizar la adherencia terapéutica, también contribuye a la regulación de los estilos y hábitos de vida saludables y a la identificación de síntomas prodrómicos que puedan generar una descompensación¹⁷. Por su parte, se ha demostrado también, que aquellos cuidadores o familiares que asisten a grupos psicoeducativos pueden mejorar el conocimiento de la enfermedad y modificar sus creencias, con el fin de contribuir en el curso y resultados positivos en el paciente¹⁸.

Colom en un artículo en el año 2011 sobre la psicoeducación en la prevención de recaídas en trastornos afectivos, comenta que la implementación de esta terapia calificada implica grandes esfuerzos, un entrenamiento complejo y trabajo de un equipo interdisciplinario con experiencia en TAB. Esta terapia no es simplemente informar a los pacientes sobre la enfermedad y dar algunas indicaciones sobre la prevención y control de las crisis. La psicoeducación implica dirigir esfuerzos para que el paciente se forme y conozca la enfermedad, y asimismo que construya habilidades y herramientas para enfrentar la enfermedad. Las condiciones ideales que debe cumplir un programa de psicoeducación son: 1) "Open door", que implica menos citas programadas pero una flexibilidad total para visitas no programadas o disponibilidad de atención cuando el paciente sospeche que hay un nuevo episodio. 2) Trabajo en equipo (multidisciplinario). 3) Relación terapéutica

basada en la confianza y la colaboración, en lugar de autoridad (alianza terapéutica)¹⁹. En la tabla 5.3 se presenta el contenido del programa psicoeducativo de trastornos bipolares de Barcelona.

Tabla 5.3. Contenido del programa psicoeducativo de trastornos bipolares de Barcelona²¹.

Nº	Tema:
1	Introducción
2	¿Qué es la enfermedad bipolar?
3	Factores causales y desencadenantes.
4	Síntomas (I): Manía e hipomanía.
5	Síntomas (II): Depresión y episodios mixtos.
6	Curso y pronóstico.
7	Tratamiento (I): estabilizadores del estado de ánimo.
8	Tratamiento (II): antimaníacos.
9	Tratamiento (III): antidepresivos.
10	Niveles plasmáticos: Litio, Carbamazepina y Valproato.
11	Embarazo y consejo genético.
12	Psicofarmacología vs. terapias alternativas.
13	Riesgos asociados al abandono del tratamiento.
14	Sustancias psicoactivas: riesgos en la enfermedad bipolar.
15	Detección precoz de los episodios maníacos e hipomaníacos.
16	Detección precoz de los episodios depresivos y mixtos.
17	¿Qué hacer cuando se detecta una nueva fase?
18	Regularidad.
19	Técnicas para el control del estrés.
20	Estrategias de solución de problemas.
21	Sesión final.

Tomado de: Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Arch Gen Psychiatry. 2003 Apr;60(4):402-7.

La terapia enfocada a la familia (Family Focused Therapy) busca mejorar el funcionamiento familiar a través de la psicoeducación a pacientes y familiares (por lo general, los padres o cónyuge) en el desarrollo de habilidades y conocimientos para enfrentar la enfermedad y prevenir recaídas, mejorar la comunicación y resolver conflictos (estrés, regulación del estado de ánimo, incumplimiento terapéutico, etc.)²¹. Miklowitz y Goldstein en el año 1990²² proponen un manual que consta de 21 sesiones de terapia enfocada en la familia. Los componentes del tratamiento que se describen son: 1) fase de evaluación de los niveles de emoción expresada en la familia y en la calidad de la comunicación y

estilos de resolución de problemas; 2) psicoeducación acerca de la naturaleza, curso y tratamiento del TAB, además de la importancia de la adherencia a la medicación y la identificación de signos y síntomas prodrómicos de recaída e implementación de estrategias para prevenir recaídas (plan, actitud hacia los medicamentos) y la promoción de un ambiente regular con bajo estrés; 3) Formación en habilidades de comunicación y resolución de problemas, en particular el rol y ensayo de herramientas de escucha activa y expresión de sentimientos positivos o negativos; 4) Habilidades de resolución de problemas^{22,23}.

Finalmente, Reinares et al 2014²⁴, hicieron un sumario de los principales componentes de las intervenciones psicológicas en el TAB como se describe en la tabla 5.4.

Tabla 5.4. Sumario de los principales componentes de las intervenciones psicológicas en el TAB.

Terapia Cognitivo Conductual.
<ul style="list-style-type: none"> • Educación sobre el trastorno bipolar como una enfermedad diátesis-estrés. • Socialización en el modelo de terapia cognitiva y la fijación de objetivos. • Enfrentar las barreras cognitivas y conductuales para la adherencia al tratamiento y modificando las creencias desadaptativas. • Habilidades cognitivo conductuales para hacer frente a pródromos. • Importancia de la rutina y sueño. • Identificación de los factores desencadenantes y enfrentar las vulnerabilidades a largo plazo.
Psicoeducación
<ul style="list-style-type: none"> • Conciencia de enfermedad. • Adherencia al tratamiento. • Evitar el abuso de sustancias. • Detección precoz de nuevos episodios. • Hábitos regulares y manejo del estrés.
Intervención familiar
<ul style="list-style-type: none"> • Psicoeducación. • Entrenamiento para mejorar la comunicación. • Entrenamiento en habilidades para la resolución de problemas. • Apoyo y autocuidado para los cuidadores.
Terapia interpersonal y del ritmo social
<ul style="list-style-type: none"> • Educación sobre Trastorno Bipolar. • Manejo de los síntomas afectivos a través de la adherencia a la medicación y la estabilización de los ritmos sociales. • Resolución de problemas interpersonales (duelo no resuelto, transiciones de roles sociales, conflicto de roles interpersonal, déficits interpersonales, el duelo por la pérdida de la salud “grief for the lost healthy self”).
Recuperación funcional

Continúa página 143

<ul style="list-style-type: none"> • Educación sobre los déficits neurocognitivos. • Entrenamiento de la atención. • Entrenamiento de la memoria. • Entrenamiento en funciones ejecutivas. • Comunicación, autonomía y control del estrés.
Mindfulness basado en terapia cognitiva.
<ul style="list-style-type: none"> • Educación acerca de Trastorno Bipolar y prevención de recaídas. • Combinación de terapia cognitiva y entrenamiento en meditación mindfulness para aumentar: • Conocimiento de los patrones de pensamientos, sentimientos y sensaciones corporales. • Desarrollo de una manera diferente (sin prejuicios) de relacionarse con los pensamientos, sentimientos y sensaciones corporales. • Capacidad de elegir la respuesta más hábil a pensamientos, sentimientos o situaciones

Tomado de Reinares M, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord.* 2014 Mar; 156:46-55.

Puntos clave
<ul style="list-style-type: none"> • La asociación entre farmacoterapia y psicoterapia ha mostrado beneficios en la modificación del curso del TAB, mejorando los síntomas, la adherencia terapéutica, la funcionalidad y la calidad de vida, así como previniendo hospitalizaciones, recaídas y recurrencias. • Los diferentes tipos de psicoterapia, tienen elementos comunes entre ellas y trabajan en torno a la psicoeducación, la regulación en el estilo de vida, la adherencia farmacológica y la identificación y tratamiento de los síntomas de recaída de los pacientes, entre otros. • La terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia centrada en la familia (TCF) y la psicoeducación (PE) ofrecen beneficios en la prevención de recaídas del TAB y en los períodos de recuperación. Por su parte, la terapia interpersonal (TISR) y la TCC han demostrado ser efectivas en el tratamiento de los síntomas depresivos residuales.

Bibliografía

- ¹ Vieta E, Pacchiarotti I, Scott J, Sánchez-Moreno J, Di Marzo S, Colom F. Evidence-based research on the efficacy of psychological interventions in bipolar disorders: a critical review. *Curr Psychiatry Rep.* 2005;7(6):449-55.
- ² Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;10(1):123-9.
- ³ Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2008 Jan;192(1):5-11.
- ⁴ Lam DH, Burbeck R, Wright K, Pilling S. Psychological therapies in bipolar disorder: the effect of illness history on relapse prevention - a systematic review. *Bipolar Disord.* 2009 Aug;11(5):474-82.
- ⁵ Scott J, Colom F. Psychosocial treatments for bipolar disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2005 Jun;28(2):371-84. Review.
- ⁶ Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11(Suppl 2):110-22.
- ⁷ Zaretsky AE, Rizvi S, Parikh SV. How well do psychosocial interventions work in bipolar disorder? *Can J Psychiatry.* 2007 Jan;52(1):14-21. Review.
- ⁸ Miklowitz DJ. Functional impairment, stress, and psychosocial intervention in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Dec;13(6):504-12.
- ⁹ Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2008 Jan;192(1):5-11.
- ¹⁰ Miklowitz DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *Am J Psychiatry.* 2008 Nov;165(11):1408-19.
- ¹¹ Costa RT, Cheniaux E, Rangé BP, Versiani M, Nardi AE. Group cognitive behavior therapy for bipolar disorder can improve the quality of life. *Braz J Med Biol Res.* 2012 Sep;45(9):862-8.
- ¹² Lam DH, Hayward P, Watkins ER, Wright K, Sham P. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):324-9.
- ¹³ Costa RT, Cheniaux E, Rosaes PA, Carvalho MR, Freire RC, Versiani M, Rangé BP, Nardi AE. The effectiveness of cognitive behavioral group therapy in treating bipolar disorder: a randomized controlled study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011 Jun;33(2):144-9.
- ¹⁴ Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, Grochocinski VJ, Houck PR, Kupfer DJ. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2008 Dec;165(12):1559-65.
- ¹⁵ Monk TH, Flaherty JF, Frank E, Hoskinson K, Kupfer DJ. The Social Rhythm Metric. An instrument to quantify the daily rhythms of life. *J Nerv Ment Dis.* 1990 Feb;178(2):120-6.
- ¹⁶ Vieta E, Pacchiarotti I, Valentí M, Berk L, Scott J, Colom F. A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2009 Dec;11(6):494-502. Review. Erratum in: *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Feb;12(1):1. Berk, Michael [corrected to Berk, Lesley].
- ¹⁷ Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes
- ¹⁸ Reinares M, Colom F, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Martínez-Arán A, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Salameo M, Vieta E. Impact of caregiver group psychoeducation on the course

- and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord.* 2008 Jun;10(4):511-9.
- ¹⁹ Colom F. Keeping therapies simple: psychoeducation in the prevention of relapse in affective disorders. *Br J Psychiatry.* 2011 May;198(5):338-40.
 - ²⁰ Perlick DA, Miklowitz DJ, Lopez N, Chou J, Kalvin C, Adzhishvili V, Aronson A. Family-focused treatment for caregivers of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2010 Sep;12(6):627-37.
 - ²¹ Miklowitz DJ, Goldstein MJ. Behavioral family treatment for patients with bipolar affective disorder. *Behav Modif* 1990, 14:457-489.
 - ²² Miklowitz DJ. An update on the role of psychotherapy in the management of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2006 Dec;8(6):498-503. Review.
 - ²³ Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Second edition. By Frederick K. Goodwin and Kay Redfield Jamison. 1262 pp., illustrated. New York, Oxford University Press, 2007. ISBN: 978-0-19-513579-4
 - ²⁴ Reinares M, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord.* 2014 Mar;156:46-55.

Capítulo 6

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (TEC) EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

La mayoría de la evidencia disponible en este tema corresponde a estudios naturalistas y análisis retrospectivos, con las inherentes limitaciones metodológicas conocidas en estos trabajos^{1,2}. En una revisión sistemática sobre efectividad y seguridad de la TEC en el tratamiento del TAB, llevada a cabo por Versiani et al³, 2011, también se resaltó el número limitado de ensayos clínicos recientes y se concluyó que la falta de evidencia científica contrasta con la amplia experiencia anecdótica que sugiere que la TEC es una herramienta importante en el tratamiento del TAB, especialmente en casos graves o refractarios, con tasas de mejoría entre 70-80% para depresión unipolar, bipolar y manía.

Se ha informado que la TEC mejora los síntomas y la calidad de vida⁴ de las personas con trastornos del ánimo, con efectos positivos señalados por los pacientes y los médicos; sin embargo, a pesar de su efectividad y seguridad, siempre ha existido una actitud negativa y de estigmatización hacia este tratamiento, entre el público y los medios de comunicación^{5,6,7} describiéndose algunos factores que se oponen a una aplicación más amplia, como 1). La dificultad para obtener el consentimiento informado por escrito en el paciente agitado e irritable, 2). Las preocupaciones en torno a impedimentos cognitivos, transitorios y secundarios a su aplicación, 3). Los riesgos anestésicos, 4). Los costos y 5). El señalamiento social de los pacientes sometidos al tratamiento.

La tabla 6.1, resume las indicaciones vigentes de la TEC en manía y depresión bipolar, de acuerdo a las guías internacionales de tratamiento del TAB revisadas.

Tabla 6.1. Indicaciones de Terapia Electroconvulsiva en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar

Guía	Manía	Depresión
CANMAT/ISBD (2013)	2da. Línea. Manía severa, refractaria.	3ra. Línea. Puede ser primera línea en depresión bipolar psicótica, alto riesgo suicida, complicaciones médicas significativas por no comer ni beber.
WFSBP (2009/10)	2da. Línea. Manía severa, refractaria, embarazo.	2da. Línea. Depresión muy severa, psicosis, pacientes suicidas, catatonía, embarazo.
BAP (2009)	2da. Línea. Manía severa, resistente al tratamiento, embarazo	2da. Línea. Depresión severa, alto riesgo suicida, inanición que amenaza la vida, embarazo.
NHMRC (2009)	2da. Línea. Síntomas maníacos agudos, persistentes o graves. Pacientes con riesgo significativo.	Síntomas depresivos severos, resistencia al tratamiento inicial, pacientes con riesgo significativo.
NICE (2006)	Solo cuando se requiera mejoría rápida y a corto plazo de los síntomas graves, luego de que otras opciones de tratamiento fueron inefectivas. Condición potencialmente peligrosa para la vida.	Enfermedad depresiva severa, catatonía. Condición potencialmente peligrosa para la vida.

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; ISBD: International Society for Bipolar Disorders; WFSBP: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry; BAP: British Association for Psychopharmacology; NHMRC: National Health and Medical Research Council; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

6.1 Tratamiento de la manía aguda

Alrededor del 80% de los pacientes maníacos responden a la TEC⁸, por lo que esta ha sido reconocida como un tratamiento altamente efectivo^{1,9,10}. Se considera una de las terapias de elección en pacientes maníacos resistentes a la farmacoterapia y continúa siendo un valioso recurso en casos de manía delirante, grave o refractaria¹¹ o en estados mixtos¹².

La literatura reporta eficacia clínicamente significativa de la TEC en manía aguda, incluso en pacientes que no habían logrado mejoría con el tratamiento farmacológico. Además sugiere que es igual o más efectiva que medicamentos como litio¹³, clorpromazina o su combinación. También se ha observado que parece reducir la duración de la estancia

hospitalaria y retrasar los reingresos¹, aunque en otros estudios se ha reportado que el uso de la TEC en manía aguda está asociado a una mayor duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, esto último parece corresponder a la demora entre la hospitalización y la aplicación de la TEC (en la mayoría de los casos, la TEC se utilizó luego de un esquema de medicamentos que no logró mejorar la condición de los pacientes)⁵.

De acuerdo a las guías internacionales de tratamiento del TAB revisadas¹⁴, la TEC se describe como un tratamiento útil de segunda línea en pacientes refractarios, e incluso de primera línea, cuando la manía es severa y se necesita una respuesta clínica rápida⁸. De todas formas, la decisión respecto a si la TEC está clínicamente indicada, debe basarse en la evaluación y documentación de los posibles riesgos y beneficios para el individuo, incluyendo los riesgos anestésicos, comorbilidades, efectos adversos anticipados, entre otros¹⁵.

La tabla 6.2 resume algunos ensayos clínicos publicados sobre la efectividad de la TEC en el tratamiento de la manía bipolar.

En estudios que compararon la TEC con la farmacoterapia, se encontró que aquellos pacientes con manía violenta y grave, síntomas psicóticos, peores índices de cronicidad (más episodios, con mayor duración), catatonía y episodios mixtos, tienen mejor respuesta a la TEC que a los medicamentos¹.

Tabla 6.2. Ensayos clínicos sobre la eficacia de la TEC en la manía bipolar

Estudio	Método	Muestra/Diseño	Desenlace	Resultado
Sikdar et al (1994)	Controlado, prospectivo	TEC + CPZ (n = 15) vs. TEC simulada + CPZ (n = 15)	BR-MRS < 6 Reducción de BR-MRS	TEC > TEC simulada (12 vs 1) pacientes mejoraron TEC > TEC simulada (p<0.001)
Mukherjee (1989)	Comparativo, prospectivo	TEC (n = 22) vs. Li + HAL (n = 5) resistentes a la medicación		TEC (13 pacientes mejoraron) > Li + HAL (0 pacientes mejoraron) TEC vs Li + HAL (53% vs 0%, p<0.025)

Estudio	Método	Muestra/Diseño	Desenlace	Resultado
Small et al (1988)	Comparativo, prospectivo	TEC + AP (n = 17) vs Li + AP (n = 17)	Reducción de BR-MRS Reducción de CGI Reducción de BPRS	TEC > Li (94.9% vs 81.2%, p<0.05) TEC > Li (64.4% vs 45.9%, p<0.05) ECT = Li (49.6% vs 33.8%, p> 0.05)
McCabe (1976)	Controlado, retrospectivo	TEC (n = 28) vs No tratamiento (n = 28)	Media de hospitalización	TEC: Más corta (6.5 vs 15.3, p<0.001) TEC > No tratamiento (96% vs 44% de los pacientes mejoraron, p< 0.0001)
Schiele and Schneider (1949)	Controlado, retrospectivo	TEC (n = 16) vs No tratamiento (n = 13)	Alta hospitalaria (número de pacientes)	TEC (13 pacientes) = No tratamiento (11 pacientes) (81% vs 85%, p>0.05)
Black et al (1987)	Comparativo, retrospectivo	TEC + AP (n = 37) vs Li + AP (n = 203)		TEC (29 pacientes mejoraron) vs Li (125 pacientes mejoraron) (78% vs 62%, p<0.05)
Thomas and Reddy (1982)	Comparativo, retrospectivo	TEC (n = 10) vs Li (n = 10) vs CPZ (n = 10)	Media de hospitalización Media de reingreso	ECT = Li = CPZ (60.2 vs 66.8 vs 52.0, p>0.3) ECT = Li = CPZ (1466 vs 414 vs 373, p>0.1)
McCabe and Norris (1977)	Comparativo, retrospectivo	TEC (n = 28) vs CPZ (n = 28)	Media de hospitalización	TEC = CPZ (6.5 vs 7.7, p>0.05)
Volpe and Tavares (2003)	Comparativo, retrospectivo	TEC + medicación (n = 141) vs medicación (n = 284)	Media de hospitalización	TEC + medicación más larga que medicación sola (18.78 vs 12.51, p>0.001)
Ikeji et al (1999)	No comparativo, prospectivo	Pacientes resistentes a la medicación (n = 20)	Reducción de BPRS	46.7 vs 24.8 (p<0.001)
Mohan et al (2009)	No comparativo, prospectivo	Pacientes resistentes a la medicación (n = 50)	CGI ≤ 2	46 pacientes (92%) mejoraron
Hiremani et al (2008)	No comparativo, prospectivo	n = 36 pacientes	YMRS (50% reducción)	29 pacientes (80.6%) mejoraron
Schnur et al (1992)	No comparativo, prospectivo	n = 18 pacientes		12 pacientes (67%) mejoraron

Continúa página 151

Estudio	Método	Muestra/Diseño	Desenlace	Resultado
Barekatin et al (2008)	No comparativo, prospectivo	n = 28 pacientes	YMRS (50% reducción)	18 pacientes (64.3%) mejoraron
Mukherjee and Debsikdar (1992)	No comparativo, retrospectivo	n = 30 (pacientes en su primer episodio afectivo)		30 pacientes (100%) mejoraron
Hemphill (1942)	No comparativo, retrospectivo	n = 19		18 pacientes (95%) mejoraron
Kalinowsky (1943)	No comparativo, retrospectivo	n = 32		30 pacientes (94%) mejoraron
Gralnick (1946)	No comparativo, retrospectivo	n = 14		12 pacientes (86%) mejoraron
Impastato and Almansi (1943)	No comparativo, retrospectivo	n = 184		152 pacientes (83%) mejoraron
Black et al (1986)	No comparativo, retrospectivo	n = 37 (crónicos o psicóticos)		29 pacientes (78%) mejoraron
Kino and Thorpe (1946)	No comparativo, retrospectivo	n = 65		51 pacientes (78%) mejoraron
Smith et al (1943)	No comparativo, retrospectivo	n = 30		23 pacientes (77%) mejoraron
Medlicott (1948)	No comparativo, retrospectivo	n = 41		31 pacientes (76%) mejoraron
Furst and Stouffer (1942)	No comparativo, retrospectivo	n = 12		9 pacientes (75%) mejoraron
Epstein (1943)	No comparativo, retrospectivo	n = 13		9 pacientes (69%) mejoraron
Bianchi and Chiarello (1944)	No comparativo, retrospectivo	n = 51		35 pacientes (69%) mejoraron
Stromgren (1988)	No comparativo, retrospectivo	n = 17 (refractarios a la medicación o con manía severa)		10 pacientes (59%) mejoraron
Alexander et al (1988)	No comparativo, retrospectivo	n = 27 (refractarios a la medicación o esquizomaniacos)		13 pacientes (48.1%) mejoraron

TEC: Terapia Electroconvulsiva; CPZ: Clorpromazina; Li: Litio; HAL: Haloperidol; AP: Antipsicóticos; BR-MRS: Escala de Manía de Bech-Rafaelsen; CGI: Escala de Impresión Clínica Global; BPRS: Escala de Valoración Psiquiátrica Breve; YMRS: Escala de Manía de Young.

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

6.2 Tratamiento de la depresión bipolar

Diversos autores sugieren que la TEC es un tratamiento seguro y efectivo para la depresión bipolar²³, y, en pacientes con síntomas severos o refractarios, se considera una de las terapias más efectivas, siendo ampliamente utilizada, aunque la evidencia en TAB no ha sido obtenida con el suficiente rigor metodológico¹⁹, como si ha ocurrido en el caso de la depresión unipolar⁸, donde ha demostrado beneficios superiores a la medicación, en casos graves, logrando remisión en más de la mitad de los pacientes¹⁸.

En la tabla 6.3 se muestran algunos ensayos clínicos publicados sobre el papel de la TEC en la depresión bipolar.

Tabla 6.3. Ensayos clínicos sobre la eficacia de la TEC en la depresión bipolar

Estudio	Método	Muestra/Diseño	Desenlace	Resultado
Black et al (1987a)	Comparativo, retrospectivo	TEC (n = 55) vs AD (n = 30)		TEC = AD (69.1% vs 46.7% de los pacientes mejoraron, p>0.05)
Perris and d'Elia (1966)	Comparativo, retrospectivo	TEC (n = 40) vs AD (n = 23)	Número de pacientes que recayeron antes de 3 meses	TEC = AD (1 vs 3, p>0.05)
Avery and Winokur (1977)	Comparativo, retrospectivo	TEC (n = 14) vs AD (n = 3) vs TEC + AD (n = 17)		TEC = AD = TEC + AD (43% vs 33% vs 39% de los pacientes mejoraron, p>0.05)
Homan et al (1982)	Comparativo, retrospectivo	TEC (n = 30) vs AD (n = 16) vs TEC + AD (n = 7)		TEC = AD = TEC + AD (23% vs 2.5% vs 14% de los pacientes mejoraron, p>0.05)
Bailine et al (2000)	No comparativo, prospectivo	n = 11	HDRS < 10 y CGI < 3	10 pacientes (91%) remitieron

Medda et al (2009b)	No comparativo, prospectivo	n = 46 (refractarios a la medicación)	CGI ≤ 2 CGI ≤ 1 HDRS (50% reducción) HDRS ≤ 8	31 pacientes (67.4%) mejoraron 19 pacientes (41.3%) remitieron 32 pacientes (69.6%) mejoraron 16 pacientes (34.8%) remitieron
Ciapparelli et al (2001)	No comparativo, prospectivo	n = 23	CGI ≤ 3 CGI (reducción) MADRS (reducción) BPRS (reducción)	6 pacientes (26%) mejoraron (5.0 vs 3.9, p<0.0001) (34.7 vs 15.1, p<0.0001) (32.5 vs 22.2, p<0.0001)
Devanand et al (2000)	No comparativo, retrospectivo	n = 38	CGI < 3	76.3% de los pacientes mejoraron
Kho et al (2005)	No comparativo, retrospectivo	n = 11	HDRS < 8	8 pacientes (73%) remitieron
Daly et al (2001)	Prospectivo	66 DB vs 162 DU	HDRS (60% reducción) HDRS ≤ 10 Número de tratamientos	DB = DU (48% vs 42%, remitieron, p=0.65) DB < tratamientos DU (p=0.001)
Grunhaus et al (2002)	Prospectivo	20 DB vs 111 DU	HDRS ≤ 11	DB = DU (50% vs 57.7% de los pacientes mejoraron, p>0.05)
Sienaert et al (2009)	Prospectivo	13 DB vs 51 DU	HDRS (50% reducción)	DB = DU (84.62% vs 76.47% de los pacientes mejoraron, p=0.72)
Medda et al (2009a)	Prospectivo	46 DB-I vs 17 DU	CGI ≤ 2 CGI ≤ 1 HDRS (50% reducción) HDRS ≤ 8	DB = DU (67.4% vs 94.1% mejoraron, p>0.05) DB < DU (41.3% vs 70.6% mejoraron, p<0.05) DB = DU (69.6% vs 88.2% mejoraron, p>0.05) DB < DU (34.8% vs 70.6% mejoraron, p<0.01)

Abrams y Taylor (1974)	Retrospectivo	15 DB vs 28 DU	HDRS (reducción)	DB = DU (62.8% vs 58.2 de los pacientes mejoraron, p>0.05)
Avery y Winokur (1977)	Retrospectivo	14 DB vs 125 DU		DB = DU (43% vs 52% de los pacientes mejoraron, p>0.1)
Black et al (1986)	Retrospectivo	55 DB vs 368 DU		DB= DU (69.1% vs 69.8 de los pacientes mejoraron, p> 0.05)
Homan et al (1982)	Retrospectivo	30 DB vs 76 DU		DB = DU (23% vs 43% de los pacientes mejoraron, p>0.05)

TEC: Terapia Electroconvulsiva; AD: Antidepresivos; HDRS: Escala de Depresión de Hamilton; CGI: Escala de Impresión Clínica Global; BPRS: Escala de Valoración Psiquiátrica Breve; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; DB: Depresión Bipolar; DU: Depresión Unipolar.

Tomada y modificada de³ Versiani M, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *J ECT.* 2011 Jun;27(2):153-64.

A corto plazo, la mejoría de los síntomas luego de la TEC se inicia entre el tercer y cuarto tratamiento, dos semanas antes de lo esperado para los medicamentos antidepresivos. Se ha observado que a largo plazo, los pacientes muestran baja mortalidad (2-4 por cada 100 mil sesiones; 1 por cada 10 mil pacientes) y menor morbilidad que los pacientes tratados con psicofármacos. Además, entre 18-50% de los respondedores, podrían recaer en los primeros 6 meses, si no reciben tratamiento de continuación^{18, 20}

En la tabla 6.4, se ilustran los predictores de respuesta a TEC en la depresión bipolar.

Tabla 6.4. Predictores de respuesta a la TEC en depresión bipolar

<p>Predictores de buena respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clínica florida de inicio reciente. • Mayor severidad del cuadro. • Existencia de sintomatología psicótica. • Presencia de sintomatología neurótica. • Déficit cognitivo asociado. • Mayor edad. • Agitación. • Aparición de respuesta maniforme entre la tercera y cuarta sesión de TEC.
<p>Predictores de mala respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuadros depresivos iniciados junto a enfermedades somáticas. • Número elevado de episodios depresivos previos. • Larga duración de los episodios depresivos previos. • Sin respuesta previa a una o más terapias farmacológicas. • Hallazgo de alteraciones en electroencefalografía. • Presencia de acontecimientos vitales graves.

Tomada de Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of Medicine.* 2011; 43: 512-530.

En un metaanálisis llevado a cabo por Dierckx et al²¹: 2012, se investigó la eficacia relativa de la TEC en depresión unipolar y bipolar. Se determinó una tasa de remisión en depresión unipolar de 50.9% y en depresión bipolar de 53.2%. En otros estudios se han reportado tasas de remisión hasta de 64%²² e incluso 91%³. Medda et al²³, 2010, compararon la respuesta a la TEC en 96 pacientes con depresión bipolar o episodio mixto, resistentes a la farmacoterapia y concluyeron que la TEC es un tratamiento viable en pacientes con TAB I, que no responden al manejo farmacológico convencional, aunque aquellos con episodio mixto pueden presentar mayor agitación residual o características psicóticas.

Las guías internacionales de tratamiento del TAB revisadas¹⁴, recomiendan la TEC como segunda o tercera línea de tratamiento de la depresión bipolar, pero puede considerarse como un tratamiento inicial, en pacientes con depresión psicótica, alto riesgo de suicidio, complicaciones médicas importantes debido a no comer o beber, o en casos donde ha fallado el tratamiento farmacológico²⁴.

En un ensayo clínico realizado por Daly et al²⁵, 2001, aplicando TEC a pacientes con depresión unipolar y bipolar, se observó que la velocidad de respuesta fue mejor en el grupo de pacientes con TAB, con una mayor reducción en los puntajes de HDRS al final de la sexta sesión de TEC y menor número de sesiones, al compararse con los pacientes

unipolares (1.8 a 2.2 tratamientos menos que en unipolares respondedores iniciales y no respondedores, $p = 0.003$ y 0.0002 , respectivamente). Sienaert et al²⁶, 2009, observaron que los pacientes con TAB requirieron menos tratamientos comparados con los pacientes unipolares, para reducir en 50% o más los puntajes de HDRS; hallazgos similares a los de Agarkar et al²⁷, 2012, quienes concluyeron que pueden ser necesarias menos sesiones de TEC para obtener similar beneficio en pacientes con TAB, en comparación con los pacientes con depresión unipolar. Por su parte, Bailine et al²², 2010, encontraron que los pacientes unipolares y bipolares alcanzaron la remisión con similar número de tratamientos. Además, en el trabajo publicado por Sienaert et al²⁸, 2009, no hubo diferencias significativas en el número de sesiones de TEC necesarias para llegar a los más estrictos criterios de remisión ($\text{HDRS} \leq 7$). A su vez, Grunhaus et al²⁹, 2002, no observaron diferencias en la tasa de respuesta a la TEC de pacientes con depresión unipolar o bipolar. En un estudio prospectivo publicado por Medda et al³⁰, 2009, que incluyó 130 pacientes con episodio depresivo mayor, no respondedores a la farmacoterapia, de los cuales 113 tenían diagnóstico de TAB y en quienes se examinó la respuesta a la TEC, se encontró una tasa de respuesta definida como puntaje $\text{CGI} \leq 2$ de 79.1% y 67.4% y reducción del puntaje HDRS en 50% de 69.6% y 73.1% para TAB I y II respectivamente, como se muestra en la tabla 6.5.

Tabla 6.5. Resultados de aplicación de Terapia Electroconvulsiva en pacientes con depresión unipolar, TAB I y TAB II

Parámetro evaluado	Unipolar n = 17	Bipolar II n = 67	Bipolar I n = 46	Unipolar vs Bipolar II OR (CI 95%)	Unipolar vs Bipolar I OR (CI 95%)	Bipolar II vs Bipolar I OR (CI 95%)
Tipo de respuesta, N (%)						
Remisión CGI-I (=1)	12 (70.6)	30 (44.8)	19 (41.3)	1.8 (0.9–9.3)	2.0 (1.0–11.3) *	0.4 (0.5–2.5)
Respuesta CGI-I, (>2)	16 (94.1)	53 (79.1)	31 (67.4)	1.3 (0.5–34.6)	1.9 (0.9–64.0)	0.4 (0.8–4.3)
Remisión HDRS, (>8)	12 (70.6)	29 (43.3)	16 (34.8)	2.0 (1.0–9.9) *	2.4 (1.3–15.0) **	0.9 (0.6–3.1)
Respuesta HDRS, (50%)	15 (88.2)	49 (73.1)	32 (69.6)	1.3 (0.1–1.7)	1.4 (0.1–1.5)	0.4 (0.4–1.9)

CGI: Escala de Impresión Clínica Global, HDRS: Escala de Depresión de Hamilton * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Tomada y modificada de Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M. et al. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J AffectDisord.* 2009 Nov; 118(1-3):55-9.

En varios estudios, la TEC ha mostrado ser mejor que los antidepresivos en el tratamiento de la depresión. En TAB, la escasa evidencia disponible sugiere una superioridad similar⁸. En cuanto al uso simultáneo de medicamentos, Penland et al., 2006, presentaron una serie de 9 pacientes con depresión bipolar aguda y concluyeron³¹ que el uso concomitante de lamotrigina durante la TEC, no interfiere con ella y parece seguro. Igualmente, otros estudios han sugerido que la farmacoterapia durante el uso de la TEC, podría disminuir la frecuencia de las recaídas tempranas.

6.3 Uso concomitante de medicamentos

Varias publicaciones describen el uso de medicamentos antidepresivos simultáneamente a la aplicación de TEC, aunque poco se ha estudiado acerca de los cambios en la efectividad, seguridad, efectos secundarios e interacciones, que conlleva esta intervención, por lo cual, la cantidad de datos controlados es limitada².

Muchos antidepresivos son seguros en combinación con la TEC y podrían mejorar sus efectos positivos o prevenir las recaídas posteriores, aunque algunos trabajos sugieren que la farmacoterapia concomitante durante este procedimiento, debe ser reevaluada, debido a los crecientes niveles de resistencia a la medicación y las altas tasas de recidiva reportadas. Sackeim et al., 2009, en un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, encontraron que la administración concomitante de nortriptilina o venlafaxina en el transcurso de la TEC, se asoció con un aumento de hasta el 15% en la tasa de remisión, aunque no disminuyó la tasa de recaídas postTEC; además sugieren más estudios para evaluar los efectos de este tratamiento combinado en la función cognitiva de los pacientes². Por su parte, Haskett y Loo², 2010, consideran prematuro recomendar el uso de antidepresivos adyuvantes para mejorar la eficacia de la TEC, a menos que no sea posible lograr una remisión completa de los síntomas; situación en la cual, la adición de nortriptilina puede ser una estrategia útil. Además, concluyen que no hay evidencia lo suficientemente fuerte para prescribir, de rutina, antipsicóticos en el transcurso de la TEC, aunque estos medicamentos son seguros y podrían conferir efectos sinérgicos, para lo cual se requieren estudios de mejor calidad.

Por su parte, el litio debe suspenderse, si es posible, o administrarse a dosis bajas, con medición de los niveles séricos el día anterior a la TEC y monitoreo estricto del estado neurológico, para evitar el riesgo potencial de aumento de la confusión o convulsiones prolongadas⁸.

Jahangard et al⁶, 2012, en un ensayo clínico aleatorizado, concluyeron que en pacientes maníacos sometidos a TEC, la administración de valproato de sodio no afecta negativamente ni mejora la eficacia del tratamiento. Virupaksha et al³², 2010, en un estudio retrospectivo que incluyó 201 pacientes bipolares en todas las fases de la enfermedad (manía, depresión, episodio mixto), reportaron mejoría sintomática comparable y puntajes de CGI similares entre los pacientes que recibieron TEC sola o asociada a medicamentos anticonvulsivantes, aunque estos últimos requirieron mayor número de sesiones de TEC, lo que podría favorecer mayores efectos adversos asociados al tratamiento electroconvulsivo. Finalmente, Rubner et al³³, 2009, indicaron que el uso frecuente de antiepilépticos durante la TEC, hace parte de la búsqueda urgente de alternativas para pacientes gravemente enfermos, de tal modo que los antiepilépticos y otros medicamentos que elevan el umbral convulsivo o impiden la propagación de las convulsiones, pueden interferir en los resultados terapéuticos esperados con la TEC, por lo cual deben suspenderse o por lo menos, disminuirse la dosis.

6.4 Técnica de TEC

En algunos estudios, los pacientes maníacos tratados con TEC bifrontal, respondieron más rápido que quienes recibieron TEC bitemporal, con efectos cognitivos similares³⁴ y, según Berekatain et al⁷, 2008, ambas técnicas son igualmente efectivas, con menor número de efectos cognitivos secundarios a la TEC bifrontal. Igualmente en otras publicaciones, se ha encontrado eficacia similar con ambas técnicas³. En cuanto a la población anciana, el tratamiento de la depresión con TEC, ofrece resultados satisfactorios hasta en el 96% de los pacientes, independientemente de la ubicación de los electrodos^{10,35}. Se ha observado además, que la TEC bilateral es más efectiva que la unilateral, aunque presenta mayores efectos adversos cognitivos³⁶.

Puntos clave

- La TEC es una herramienta útil en el tratamiento del TAB, especialmente en casos graves o refractarios.
- En general, las guías de tratamiento del TAB recomiendan la TEC como una terapia de segunda o tercera línea, en episodios maníacos o depresivos, pero puede ser primera línea en situaciones graves que amenazan la vida o cuando existen limitaciones para recibir terapia farmacológica.

Bibliografía

- ¹ Thirhalli J, Prasad MK, Gangadhar BN. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: A narrative review of literature. *Asian J Psychiatr*. 2012 Vol. 5, Issue 1, Pages 11-17.
- ² Haskett RF, Loo C. Adjunctive psychotropic medications during electroconvulsive therapy in the treatment of depression, mania, and schizophrenia. *J ECT*. 2010 Sep;26(3):196-201.
- ³ Versiani M, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *J ECT*. 2011 Jun;27(2):153-64.
- ⁴ Rosenquist PB, Brenes GB, Arnold EM, Kimball J, et al. Health-related quality of life and the practice of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2006 Mar;22(1):18-24.
- ⁵ Mohammadbeigi H, Alizadegan S, Berekatain M. Electroconvulsive therapy in single manic episodes: a case series. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2011 Mar;14(1):56-9.
- ⁶ Jahangard L, Haghighi M, Bigdelou G, Bajoghli H, Brand S. Comparing efficacy of ECT with and without concurrent sodium valproate therapy in manic patients. *J ECT*. 2012 Jun;28(2):118-23.
- ⁷ Berekatain M, Jahangard L, Haghighi M, Ranjkesh F. Bifrontal versus bitemporal electroconvulsive therapy in severe manic patients. *J ECT*. 2008 Sep;24(3):199-202.
- ⁸ Loo C, Katalinic N, Mitchell PB, Greenberg B. Physical treatments for bipolar disorder: a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord*. 2011 Jul;132(1-2):1-13.
- ⁹ Robinson LA, Penzner JB, Arkow S, Kahn DA, Berman JA. Electroconvulsive therapy for the treatment of refractory mania. *J Psychiatr Pract*. 2011 Jan;17(1):61-6.
- ¹⁰ Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006 Dec;4(4):347-64.
- ¹¹ Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):85-116.
- ¹² Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4):346-88.
- ¹³ Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2006 Mar;11(3):227-40.
- ¹⁴ Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013 Feb;15(1):1-44.
- ¹⁵ National Institute for Health and Care Excellence (2006). *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care*. CG38. National Institute for Health and Care Excellence.
- ¹⁶ Yildiz A, Mantar A, Simsek S, Onur E, Gökmen N, Fidaner H. Combination of pharmacotherapy with electroconvulsive therapy in prevention of depressive relapse: a pilot controlled trial. *J ECT*. 2010 Jun;26(2):104-10.
- ¹⁷ Valenti M, Benabarre A, Bernardo M, García-Amador M, et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar depression. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007 May-Jun;35(3):199-207.
- ¹⁸ Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of Medicine*, 2011; 43: 512-530.

- ¹⁹ Hallam KT, Smith DI, Berk M. Differences between subjective and objective assessments of the utility of Electroconvulsive therapy in patients with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009 Jan;112(1-3):212-8.
- ²⁰ Greenberg RM, Kellner CH. Electroconvulsive therapy: a selected review. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Apr;13(4):268-81.
- ²¹ Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2012 Mar;14(2):146-50.
- ²² Bailine S, Fink M, Knapp R, et al. Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(6):431Y436.
- ²³ Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Rizzato S, Cassano GB. Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *JECT.* 2010 Jun;26(2):82-6.
- ²⁴ Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004 May;38(5):280-305.
- ²⁵ Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord.* 2001;3(2):95Y104.
- ²⁶ Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, et al. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disord.* 2009;11(4):418Y424.
- ²⁷ Agarkar S, Hurt S, Lisanby S, Young RC. ECT use in unipolar and bipolar depression. *J ECT.* 2012 Sep;28(3):e39-40.
- ²⁸ Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2009; 11: 418–424.
- ²⁹ Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, et al. Response to ECT in major depression: are there differences between unipolar and bipolar depression? *Bipolar Disord.* 2002;4(suppl 1):91Y93.
- ³⁰ Modificado de Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M. et al. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009 Nov;118(1-3):55-9.
- ³¹ Penland HR, Ostroff RB. Combined use of lamotrigine and electroconvulsive therapy in bipolar depression: a case series. *J ECT.* 2006 Jun;22(2):142-7.
- ³² Virupaksha HS, Shashidhara B, Thirthalli J, Kumar CN, Gangadhar BN. Comparison of electroconvulsive therapy (ECT) with or without anti-epileptic drugs in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2010 Dec;127(1-3):66-70.
- ³³ Rubner P, Koppi S, Conca A. Frequency of and rationales for the combined use of electroconvulsive therapy and antiepileptic drugs in Austria and the literature. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(4 Pt 3):836-45.
- ³⁴ Hiremani RM, Thirthalli J, Tharayil BS, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bifrontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. *Bipolar Disord* 2008; 10: 701–707.
- ³⁵ Bertolín Guillén JM, Sáez Abad C, Hernández de Pablo ME, Peiró Moreno S. Efficacy of electroconvulsive therapy: a systematic review of scientific evidences. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004 May-Jun;32(3):153-65.
- ³⁶ Fountoulakis KN. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? *Curr Opin Psychiatry.* 2010 Jan;23(1):19-24.

Capítulo 7

ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN EL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

La pobre adherencia a los tratamientos en enfermedades crónicas y recurrentes es frecuente. Esta situación tan compleja, no escapa a la población con TAB¹ y se convierte en una barrera para la consecución de los objetivos terapéuticos, reduciendo la probabilidad de alcanzar la remisión a largo plazo y, en consecuencia, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes y aumentando los costos asociados a la atención en salud (hospitalizaciones, consultas por urgencias, recaídas, etc.)^{2,3}. Por el contrario, una buena adherencia al tratamiento se asocia con buenos resultados en salud y disminución de la morbi-mortalidad asociada a la enfermedad⁴.

Se estima que la tasa de incumplimiento terapéutico en los pacientes con TAB se encuentra entre 20 y 60% aproximadamente⁵.

Se han descrito algunos factores que contribuyen a la falta de cumplimiento terapéutico, relacionados con el paciente (características socioeconómicas, percepciones y creencias), con la enfermedad (gravedad y frecuencia de los síntomas), con la medicación (eficacia y efectos secundarios) y por último, los factores médico-relacionados, incluyendo la relación médico-paciente^{1,2}.

Johnson et al., 2007, determinaron que ser de raza blanca y contar con un buen nivel de educación se asocia con un efecto positivo en la adherencia terapéutica (p= 0,044), al igual que una edad mayor a 41 años, puesto que una edad más temprana, afecta negativamente la adherencia^{2,6}. El género y los ingresos familiares no son factores que influyan en la adherencia terapéutica, ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p=0.853 y p= 0.206, respectivamente).²

En cuanto a la medicación, algunos estudios describen que los efectos adversos⁷ pueden afectar negativamente la adherencia terapéutica (por ejemplo, tomar medicamentos que aumenten el peso y generen deterioro cognitivo -deficiencias en la atención, velocidad psicomotora y fluencia verbal semántica-)^{6,8,9}. En el caso del Litio, el aumento de peso, el acné, las náuseas, los problemas sexuales, la pobre respuesta para el control de los síntomas, así como los problemas cognitivos⁸ y la disminución de la creatividad¹⁰, se asocian con menor adherencia terapéutica.

Gianfrancesco et al., 2006 evaluaron la adherencia de los pacientes con TAB que estaban en tratamiento con antipsicóticos típicos (HLP, Perfenazina, Tioridazina, Tiotixina) y atípicos (QTP, RSP, OLZ, ZPS) midiendo principalmente la intensidad de la adherencia terapéutica y la duración del tratamiento. La adherencia con la QTP fue 3% mayor que con los antipsicóticos típicos ($p=0,002$) y evidenció una ventaja superior que la RSP ($p < 0.001$) y OLZ ($p=0.001$). Tanto la OLZ como la RSP mostraron tener una ventaja superior sobre la RSP. Por su parte, la QTP y la OLZ no difirieron significativamente de la ZPS. La OLZ (2%, $p < 0.001$) y la ZPS (3%, $p=0.001$) mostraron tener una intensidad significativa mayor en la adherencia terapéutica que la RSP. Con la QTP (1.05 meses) y la RSP (1.00 meses) se observaron tratamientos significativamente más prolongados que con los antipsicóticos típicos. QTP y RSP presentaron una duración significativamente mayor que la OLZ ($p < 0.001$ en cada caso) y ZPS ($p=0.002$, $p=.003$ respectivamente). La RSP ($p=0.002$), OLZ ($p=0.055$) y los antipsicóticos típicos ($p=0.021$) demostraron asociaciones negativas entre la dosis y la intensidad de la adherencia, mientras que la QTP mostró una tendencia no significativa pero una asociación positiva ($p=0.074$). Finalmente, las duraciones más cortas en el tratamiento se asociaron a cambios por otros antipsicóticos o psicotrópicos (estabilizadores del ánimo). A su vez, los antipsicóticos atípicos que fueron evaluados en este estudio, excepto la ZPS, se asociaron con una probabilidad significativamente menor de cambio en comparación con los antipsicóticos típicos ($p < 0.05$)¹¹.

Busby KK et al., 2010 describieron algunos factores que son importantes en la adherencia terapéutica, como se muestra en la tabla 7.1, entre los cuales se incluyen ciertas características socio-demográficas, la gravedad de los síntomas, la fase de la enfermedad, la presencia de intentos suicidas previos, comorbilidades psiquiátricas (el abuso de sustancias y alcohol se asocia con pobre adherencia y es más común en hombres que en mujeres¹²), la duración del tratamiento, síntomas de grandiosidad, estado de ánimo elevado, la relación con los proveedores de salud, la intensidad de la farmacoterapia, el nivel de acceso a la atención y los costos¹⁰.

La literatura describe otros factores que pueden influenciar negativamente la adherencia terapéutica como el costo de la medicación, el copago, la conciencia de enfermedad (insight), las comorbilidades médicas asociadas y la alianza terapéutica¹³. Los tratamientos psicosociales actualmente están direccionando sus esfuerzos en mejorar el insight en los pacientes con TAB, pues se ha encontrado que cuando es mayor, se asocia positivamente a mejores resultados clínicos y a una mayor adherencia¹⁴.

Tabla 7.1. Factores que afectan la adherencia al tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar

Categoría	Factor	Hallazgos correlacionados con pobre adherencia
Factores del paciente	Características demográficas	
	Edad	Edad más joven
	Género	Género masculino
	Estado civil	Soltero
	Estado de la inhabilidad	Menos probabilidad de recibir incapacidad
	Nivel de educación	Bajos niveles de educación
	Historia legal	Presencia de historia legal
	Características del trastorno bipolar	
	Presentación de la enfermedad	TAB I, psicosis, ciclaje rápido, estado de ánimo elevado, pobre insight
	Función neurocognitiva	Deterioro ejecutivo frontal
	Duración de la enfermedad	Mayor duración
	Duración del tratamiento	Mayor duración
	Intentos de suicidio anteriores	Presencia de previos intentos suicidas
	Comorbilidad psiquiátrica	Actual trastorno de abuso de sustancias
	Relación con proveedores	Posiblemente, la mala relación y desconfianza
Expectativas de tratamiento	Expectativa baja proveedor	
Historial de tratamiento	Mayor número de altas hospitalarias pasadas irregulares	
Medicación		
Factores del tratamiento	Número de medicamentos	Menor número de diferentes prescripciones.
	Intensidad de la farmacoterapia	Respuesta sub-óptima a los síntomas y dosis más bajas de medicamentos

Factores del tratamiento	Efectos secundarios	Presencia o temor a los efectos secundarios y actitudes negativas hacia el estabilizador del ánimo.
	Factores de psicoterapia	Actitudes negativas hacia el estabilizador del ánimo.
	Duración del tratamiento y la atención posterior	Los efectos sobre la adherencia pueden disminuir con el tiempo
Factores del sistema	Nivel de acceso a la atención	Menor acceso a la atención
	Disponibilidad de recursos	Menos recursos

Tomado de Busby KK, Sajatovic M. REVIEW: Patient, treatment, and systems-level factors in bipolar disorder nonadherence: A summary of the literature. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Oct; 16(5):308-15. Por su parte, Osterberg et al., 2005¹⁵ en una revisión de adherencia farmacológica, describieron diferentes barreras que impiden una adecuada adherencia, como se observa en la figura 7.1.

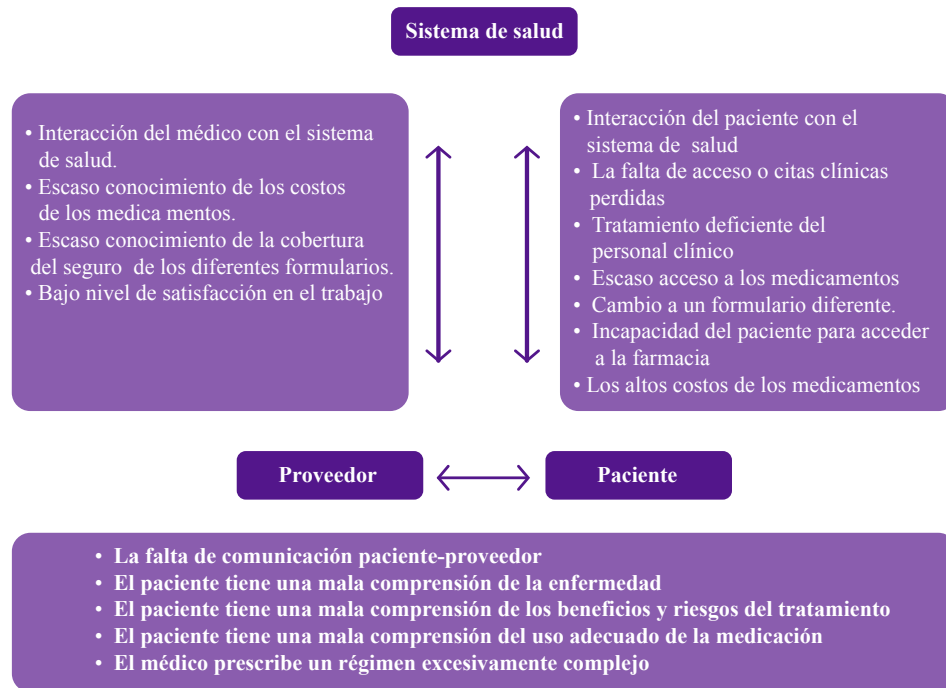


Figura 7.1. Barreras en la adherencia.

Tomada de Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4;353(5):487-97.

Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica

Si bien, el tratamiento farmacológico es la piedra angular para el manejo del TAB, se han estudiado diversas terapias no farmacológicas que han mostrado un impacto positivo en la adherencia terapéutica, por ejemplo: la terapia de apoyo, la terapia cognitiva¹⁶ y cognitivo-conductual (que permite identificar y modificar los pensamientos automáticos negativos y el comportamiento disfuncional¹⁷, la terapia interpersonal y de ritmo social, métodos psicoeducativos y métodos combinados como la terapia centrada en la familia¹⁸, las cuales a su vez podrían cambiar el curso de la enfermedad, prevenir recurrencias, disminuir la incapacidad en general y la carga de la enfermedad, reduciendo el estrés e identificando y resolviendo los conflictos en las familias de los pacientes¹⁰.

El tratamiento de cumplimiento, es una intervención de la TCC, enfocada en los problemas de adherencia, la cual involucra la psicoeducación con una entrevista motivacional con el fin de que los pacientes logren comprender la asociación entre incumplimiento terapéutico y recaída y lograr que el paciente se motive a tomar la medicación.

Del mismo modo, la terapia interpersonal y de ritmo social, enfoca sus esfuerzos en establecer los beneficios de mantener un horario o rutina regular para el manejo de la enfermedad, buscando la resolución de los problemas interpersonales y el cumplimiento de los objetivos de vida.

Otra estrategia que puede contribuir a mejorar la adherencia terapéutica es la supervisión de la medicación/soporte ambiental que consiste en facilitar estrategias y apoyos ambientales como recordatorios y alarmas para tomar los medicamentos¹⁹. Por su parte, se ha encontrado que dar información detallada de cómo abordar y manejar los efectos adversos que puedan presentarse con la medicación, aumenta la probabilidad de cumplimiento a largo plazo²⁰.

Scott J et al., 2009 en un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado describieron el beneficio a largo plazo de la psicoeducación en la utilización de servicios de salud mental (recursos y costos de la atención) en una población de 120 individuos con TAB I y II, entre los 18-65 años de edad, incluidos en un grupo de psicoeducación versus un grupo de apoyo no estructurado²¹. No obstante, falta claridad respecto si la psicoeducación tiene algún efecto en la adherencia farmacológica o si los efectos medidos están influenciados por algún otro mecanismo¹⁰.

Se cuenta con evidencia que confirma el aporte de la terapia cognitivo conductual en la disminución tanto de la sintomatología como de los episodios (menor número de días en los episodios, menor número de episodios depresivos y bipolares, mayor funciona-

miento social. A su vez, Lam DH et al., 2003 en su estudio, no encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje total de pacientes que sufren recaídas y los episodios maníacos e hipomaníacos²².

Como se había mencionado anteriormente, la terapia centrada en la familia ha demostrado efectos positivos en la adherencia terapéutica, así como una disminución en el número de recaídas que se reflejan en intervalos de tiempo más largos y libres de recaídas²³. Esta intervención está dirigida a mejorar la comunicación y la participación de la familia en el tratamiento y cuidado del paciente, así como la resolución de los problemas asociados a la enfermedad¹⁰. La psicoeducación es una intervención que complementa a la farmacoterapia, en la cual se le ayuda al paciente y/o familiar a mejorar y comprender la enfermedad y el tratamiento, identificar los síntomas de las recaídas, generar estrategias frente a situaciones complejas y de esta manera, mejorar la adherencia terapéutica y en consecuencia disminuir el riesgo de recaídas y hospitalizaciones^{24,25}. El programa de psicoeducación de Barcelona (España) ha mostrado ser eficaz en la reducción de las recurrencias maníacas, hipomaníacas, mixtas o depresivas a largo plazo en las personas con TAB²⁶.

Se pueden implementar programas con el fin de optimizar la adherencia terapéutica de los pacientes con TAB, por ejemplo a partir de la identificación e intervención de aquellos factores de riesgo con mayor predisposición a una baja adherencia^{27,28}, haciendo énfasis en los pacientes con mayor predisposición o riesgo a una pobre adherencia y enfocando las intervenciones en aquellos predictores de incumplimiento (paciente, tratamiento, sistema)^{10,29,30} y promoviendo tratamientos psicoeducativos en línea que podrían favorecer el cumplimiento a largo plazo, mejorando los síntomas y la funcionalidad del paciente³¹.

Davies et al., 2008, exponen algunas estrategias específicas (tabla 7.2) que se pueden adoptar para mejorar el cumplimiento con la medicación y a su vez, proponen un modelo de colaboración para el cuidado a largo plazo de pacientes ambulatorios con TAB (tabla 7.3), el cual ya ha sido implementado y ha mostrado mejoras significativas en los resultados clínicos de esta población³².

Tabla 7.2. Estrategias específicas para mejorar el cumplimiento de la medicación

1. El clínico educa al paciente sobre los beneficios potenciales, efectos secundarios, las interacciones de medicamentos, dosis y las instrucciones para la toma de los medicamentos.
2. El clínico y el paciente discuten las actitudes del paciente hacia la toma de medicamentos.
3. El clínico y el paciente discuten los 'efectos buenos' y 'efectos malos' del actual régimen de medicación.

Continúa página 167

4. El clínico trabaja con el paciente para discernir los costos/beneficios de la adherencia a la medicación / no adherencia.
5. El clínico trabaja con el paciente para entender los patrones/precipitantes/estresores que inician la no adherencia a la medicación y los planes de acción cuando esto ocurra.
6. El clínico y el paciente discuten el plan personal de medicamentos del paciente, que incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Responsabilidades del paciente (es decir, tomar la medicación según lo prescrito, informar los efectos secundarios, revelar si él/ella está pensando en incumplimiento). • Responsabilidades del clínico (por ejemplo, escuchar las preocupaciones del paciente acerca de la medicación, sobre los agentes farmacológicos actuales para tratar el TAB, discutir ideas sobre la medicación cambios/ajustes y monitorizar los efectos adversos). • Responsabilidades compartidas: (es decir, desarrollar una relación de confianza, para comunicar las preocupaciones abiertamente y tomar decisiones colaborativas).
7. El clínico y el paciente hablar sobre el consumo de sustancias; clínico proporciona intervenciones de estimulación motivacional para involucrar al paciente en la evaluación y tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias.
8. Plan de medicamentos es revisado / actualizado en cada sesión individual.
9. El paciente tiene fácil acceso y continuidad de la atención con su médico y un proveedor de sustituto para ponerse en contacto con su médico si no está disponible para la atención de rutina y emergencia.
10. Cuando sea necesario, el clínico y el paciente están de acuerdo en incluir una persona de apoyo (s) en el plan de medicación para mejorar el cumplimiento.

Tomada y modificada de³⁴ Davies MA, McBride L, Sajatovic M. **The collaborative care practice model in the long-term care of individuals with bipolar disorder: a case study.** *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2008 Oct;15(8):649-53.

Tabla 7.3. Elementos clave de un modelo de práctica colaborativa exitoso para pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar

1. El clínico debe tener conocimiento y educar al paciente sobre el TAB y sus tratamientos.
2. El clínico trabaja con los pacientes para identificar sus propios síntomas personales, los beneficios del tratamiento, los efectos secundarios, las metas y el progreso.
3. Grupo en curso y/o psicoterapia individual para procesar la problemática del estigma.
4. El clínico anima al paciente a participar plenamente en la toma de decisiones sobre el tratamiento.
5. El clínico maximiza el fácil acceso a la atención, así que el paciente y el clínico pueden trabajar juntos para evitar que se produzca un episodio completo de depresión o manía.
6. Según convenga, el clínico fomenta la participación y retroalimentación de la familia/cuidador.

Tomada y modificada de³⁴ Davies MA, McBride L, Sajatovic M. **The collaborative care practice model in the long-term care of individuals with bipolar disorder: a case study.** *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2008 Oct;15(8):649-53.

Siempre y cuando el problema de adherencia terapéutica sea susceptible de una intervención farmacológica, se propone utilizar una o más de las siguientes estrategias como: 1) Reducir o aumentar la dosis del antipsicótico actual, 2) Añadir un antipsicótico oral o

inyectable de acción prolongada, 3) Añadir otro tipo de medicamento coadyuvante para evitar efectos secundarios, 4) Cambiar a un antipsicótico oral diferente, 5) Cambiar a un antipsicótico de acción prolongada, 6) Monitorizar los niveles plasmáticos de la medicación, 7) Simplificar el régimen de la medicación¹⁹.

Además, es importante tener en cuenta las preferencias del paciente por los tratamientos utilizados en su enfermedad, como una estrategia clave para mejorar la adherencia terapéutica^{11,2,33}. Clatworthy et al., 2009, evaluaron las creencias y la necesidad de medicación por parte de los pacientes y su asociación con la adherencia terapéutica, partiendo de que algunos pacientes están influenciados por sus creencias y la necesidad de recibir tratamiento, para comenzar y mantener la farmacoterapia. Las altas tasas de adherencia encontradas en estos pacientes, se asociaron con una actitud de aceptación a la medicación (mayor necesidad), y aquellos que mostraron menor adherencia terapéutica percibieron que el tratamiento no era necesario. Todos estos factores deberían ser intervenidos por parte del equipo de salud para mejorar la adherencia terapéutica³⁴.

Puntos clave

- La tasa de incumplimiento terapéutico en el TAB es de 20-60%, lo cual limita el logro de los objetivos terapéuticos.
- La adherencia al tratamiento del TAB está influenciada por factores propios de los pacientes (edad, género, estado civil, nivel de educación), de la enfermedad (tipo de TAB, duración, comorbilidades psiquiátricas), del tratamiento (número de medicamentos, efectos secundarios) y del sistema (acceso a la atención y disponibilidad de recursos).
- Es posible implementar programas para optimizar la adherencia terapéutica, identificando e interviniendo los factores de riesgo que favorecen el incumplimiento de los pacientes.
- Algunas de las intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica incluyen: la modificación de las dosis, la simplificación de los esquemas de tratamiento, la adición de medicamentos de acción prolongada, el uso de medicamentos adyuvantes, entre otros.

Bibliografía

- ¹ Vieta D. Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl 1):24–29.
- ² Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, Hauber AB, Burch SP, Thompson TR. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care*. 2007 Jun;45(6):545-52.
- ³ Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. *Psychiatry Res*. 2011 Nov 30;190(1):110-4.
- ⁴ Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006 Jul 1;333(7557):15.
- ⁵ Velligan D, Sajatovic M, Valenstein M, Riley WT, Safren S, Lewis-Fernandez R, Weiden P, Ogedegbe G, Jamison J. Methodological challenges in psychiatric treatment adherence research. *Clin-SchizophrRelat Psychoses*. 2010 Apr;4(1):74-91.
- ⁶ Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Hay A, Nierenberg AA, Thase ME, Sachs GS. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry*. 2010 Mar;71(3):296-303.
- ⁷ Rosa AR, Marco M, Fachel JM, Kapczynski F, Stein AT, Barros HM. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30;31(1):217-24.
- ⁸ Martínez-Aran A, Scott J, Colom F, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Daban C, Leboyer M, Henry C, Goodwin GM, Gonzalez-Pinto A, Cruz N, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Treatment non adherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):1017-23.
- ⁹ Revicki DA, Hanlon J, Martin S, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Lynch F, Mannix S, Kleinman L. Patient-based utilities for bipolar disorder-related health states. *J Affect Disord*. 2005 Aug;87(2-3):203-10.
- ¹⁰ Busby KK, Sajatovic M. REVIEW: Patient, treatment, and systems-level factors in bipolar disorder nonadherence: A summary of the literature. *CNS Neurosci Ther*. 2010 Oct;16(5):308-15.
- ¹¹ Gianfrancesco FD, Rajagopalan K, Sajatovic M, Wang RH. Treatment adherence among patients with bipolar or manic disorder taking atypical and typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):222-32.
- ¹² Vega P, Alonso M, Alberich S, Barbeito S, de Azua SR, Ugarte A, Martin L, Gonzalez-Pinto A. Why do bipolar men not comply with treatment? The Spanish CIBERSAM data. *Eur J Psychiatr*. 2009; 23: 63–69.
- ¹³ Berk M, Berk L, Castle D.A collaborative approach to the treatment alliance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6:504–518.
- ¹⁴ Látalová K. Insight in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2012 Sep;83(3):293-310. doi: 10.1007/s11126-011-9200-4. Review.
- ¹⁵ Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97. Review.
- ¹⁶ Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M, Malhi GS. A randomized controlled

trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):277-86.

¹⁷ Reilly-Harrington NA, Deckersbach T, Knauz R, Wu Y, Tran T, Eidelman P, Lund HG, Sachs G, Nierenberg AA. Cognitive behavioral therapy for rapid-cycling bipolar disorder: a pilot study. *J Psychiatr Pract*. 2007 Sep;13(5):291-7.

¹⁸ Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, George EL, Taylor DO, Schneck CD, Beresford CA, Dickinson LM, Craighead WE, Brent DA. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Sep;65(9):1053-61.

¹⁹ Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract*. 2010 Sep;16(5):306-24.

²⁰ Weiden PJ, Preskorn SH, Fahnestock PA, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Roadmap Survey. Translating the psychopharmacology of antipsychotics to individualized treatment for severe mental illness: a Roadmap. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 7:1-48.

²¹ Scott J, Colom F, Popova E, Benabarre A, Cruz N, Valenti M, Goikolea JM, Sánchez-Moreno J, Asenjo MA, Vieta E. Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009 Mar;70(3):378-86.

²² Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, Parr-Davis G, Sham P. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Feb;60(2):145-52.

²³ Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:904-912.

²⁴ Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Apr;60(4):402-7.

²⁵ Ker F, Harkin S. Effectiveness of six-week psychoeducation program on adherence of patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 2012 May;138(3):409-16.

²⁶ Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Martínez-Arán A. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):260-5. doi: 10.1192/bjp.bp.107.040485. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2009 Jun;194(6):571.

²⁷ Crowe M, Wilson L, Inder M. Patients' reports of the factors influencing medication adherence in bipolar disorder - an integrative review of the literature. *Int J Nurs Stud*. 2011 Jul;48(7):894-903.

²⁸ Berk L, Hallam KT, Colom F, Vieta E, Hasty M, Macneil C, Berk M. Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Jan;25(1):1-16. doi: 10.1002/hup.1081. Review. Erratum in: *Hum Psychopharmacol*. 2010 Mar;25(2):192.

²⁹ Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *J Psychiatr Pract*. 2010 Jan;16(1):34-45.

³⁰ Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Martínez-Ortega JM, Gurpegui M. Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample. *J Affect Disord*. 2010

Dec;127(1-3):77-83.

³¹ Proudfoot J, Parker G, Manicavasagar V, Hadzi-Pavlovic D, Whitton A, Nicholas J, Smith M, Burckhardt R. Effects of adjunctive peer support on perceptions of illness control and understanding in an online psychoeducation program for bipolar disorder: a randomised controlled trial. *J Affect Disord*. 2012 Dec15;142(1-3):98-105.

³² Davies MA, McBride L, Sajatovic M. The collaborative care practice model in the long-term care of individuals with bipolar disorder: a case study. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2008 Oct;15(8):649-53.

³³ Wilder CM, Elbogen EB, Moser LL, Swanson JW, Swartz MS. Medication preferences and adherence among individuals with severe mental illness and psychiatric advance directives. *Psychiatr Serv*. 2010 Apr;61(4):380-5.

³⁴ Clatworthy J, Bowskill R, Parham R, Rank T, Scott J, Horne R. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J Affect Disord*. 2009 Jul;116(1-2):51-5.

Capítulo 8

TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR EN CONDICIONES ESPECIALES

1. TAB en niños y adolescentes

Durante mucho tiempo, el diagnóstico de TAB en la población pediátrica ha sido objeto de controversia, llegándose a pensar, incluso, que no existía en niños y que era raro o escaso en los adolescentes. Al mismo tiempo, los estudios epidemiológicos en estas edades son escasos y poco concluyentes debido a los problemas éticos que conllevan los ensayos clínicos en este grupo etario y porque frecuentemente se incluye una muestra amplia de adolescentes, en donde no es posible considerar ambos grupos de pacientes por separado¹.

La prevalencia del TAB es aproximadamente del 1% en los adolescentes (14 -18 años de edad), con la misma proporción entre ambos sexos. En la edad infantil, esta cifra es más baja². Además, la OMS ha reseñado al TAB, como la cuarta causa de discapacidad entre las edades adolescentes de 15 a 19 años en el mundo, lo que representa plenamente el 5% de invalidez total en este rango de edad³.

Hasta dos tercios de los adultos con diagnóstico de TAB, refieren haberlo tenido desde la niñez o la adolescencia, debutando generalmente con un cuadro depresivo⁴, lo que puede resultar en un peor pronóstico, en comparación con un inicio del trastorno en la adultez⁵. En algunos casos, la identificación de esta entidad psiquiátrica se retrasa hasta 10 años, lo que plantea el interrogante de si un diagnóstico y tratamiento tempranos, podrían cambiar el curso de la enfermedad en estos pacientes.

Algunos estudios recientes, corroboran el diagnóstico del TAB en la población infantil, siendo el Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY)⁶, el más grande de su clase (n=413). Sus resultados sugieren, con algunas excepciones, que el curso del TAB en los niños es similar al de los adultos: el 90% experimenta elevación del estado del ánimo que

se manifiesta con sentimientos de alegría, euforia, etc. (elación patológica). Igualmente, las recurrencias son comunes y la depresión es lo más prevalente⁴. El TAB en el paciente pediátrico tiene una tendencia mayor a los estados maniaco-depresivos y menos tiempo en un estado de remisión. Esto muestra congruencia con los estudios retrospectivos en adultos: la enfermedad en la población infantil es una realidad y es una forma perjudicial de esta⁷.

La forma de presentación de la enfermedad varía de adultos a niños y adolescentes. Los pacientes adultos en un episodio maniaco exhiben euforia, hipersexualidad, impulsividad, aumento de la energía, logorrea y sentimientos de grandiosidad. El trastorno bipolar en la edad prepuberal, no debuta de forma brusca ni tiene el curso episódico, como ocurre en la adolescencia más tardía y en las edades adultas. Los síntomas maniacos se presentan como un cuadro clínico considerado atípico: euforia, sentimientos de grandiosidad (en los niños se pueden expresar como un mayor enfrentamiento a la autoridad), taquipsiquia, fuga de ideas, reducción de las necesidades de sueño e hipersexualidad. A su vez, se mezclan con sintomatología depresiva acompañada de irritabilidad, hiperactividad, distraibilidad y lenguaje acelerado. En la población joven, el TAB se manifiesta con estados mixtos e irritabilidad, en contraste con la euforia o el humor expansivo observados en los adultos⁸. Además, este trastorno puede interferir con el desarrollo y el funcionamiento psicosocial del individuo⁹, lo que se refleja en un aumento del riesgo suicida, abuso de sustancias o mayor predisposición de desarrollar adicciones, psicosis, trastornos de la conducta, dificultades en el desempeño académico^{1,8,10}, intentos suicidas y suicidios¹¹.

El curso clínico del TAB es crónico y frecuentemente se presenta en forma de ciclos rápidos ultradianos que conjuntamente con la larga duración de los episodios, lo diferencia de las presentaciones en edades más tardías. En la adolescencia, existe una alta prevalencia de síntomas psicóticos (delirios de grandiosidad y paranoides, estado de ánimo no adecuado y alucinaciones) que se acompañan de trastornos conductuales graves, como enfrentamiento a la autoridad. Pueden aparecer episodios de ciclado rápido, que no cumplen los mismos criterios temporales que los trastornos bipolares de la edad adulta y también son frecuentes las presentaciones mixtas. Al final de la adolescencia, los trastornos bipolares, se asemejan a los de la edad adulta.

El diagnóstico del TAB en los jóvenes se ha basado en los criterios diagnósticos del DSM¹² (adaptación de los criterios de la población adulta, ya que no han sido modificados específicamente para la población pediátrica), aunque previamente, es necesario hacer seguimiento y evaluación longitudinal de aquellos episodios que están por encima y más allá de la etapa de desarrollo del niño y que no son explicadas por otras condiciones médicas o psiquiátricas^{9,13}. La identificación de este problema de salud en niños y adolescentes

es un reto, debido a la variación en la presentación clínica de la enfermedad, sumado a la presencia de comorbilidades o la similitud en los síntomas con otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH), trastorno negativista desafiante (TND) y otras entidades que puedan parecerse a la manía^{2,14}.

Todavía se encuentra en debate la edad más temprana de aparición. Actualmente, la Academia Americana de Psiquiatría Adolescente e Infantil (AACAP por sus siglas en inglés), recomienda reserva con el diagnóstico en un paciente menor de 6 años¹⁵. Por su parte, el Instituto Nacional para Salud y Excelencia Clínica británica (NICE por sus siglas en inglés), recomienda cautela en el diagnóstico de TAB (al menos un episodio maniaco) en la población pediátrica y reserva con el diagnóstico de TAB tipo II en dicha población, ya que los parámetros no están bien definidos¹⁶.

Para la identificación del TAB, el clínico cuenta con instrumentos de medida y la entrevista psiquiátrica. Los instrumentos de medida permiten identificar los síntomas que pueden direccionar el diagnóstico y evaluar la severidad de los síntomas con el tiempo. En la actualidad existen diferentes entrevistas estructuradas y semi-estructuradas utilizadas en el diagnóstico del TAB, principalmente en investigación. Entre las escalas de calificación más reconocidas para la evaluación de los síntomas y gravedad de la enfermedad se encuentran la Escala de Manía de Young (YMRS)¹⁷ y la Escala de Manía K-SADS¹⁸. A su vez, entre las principales condiciones psiquiátricas que hacen el diagnóstico diferencial del TAB en niños se encuentra el TDAH, trastornos de comportamiento perturbador (trastorno negativista desafiante y trastorno de conducta), depresión unipolar, trastornos generalizados del desarrollo (PDD), esquizofrenia y abuso de sustancias¹⁹.

1.1 Generalidades del manejo

El tratamiento de los pacientes pediátricos con TAB requiere un equipo multidisciplinario de salud y un plan terapéutico, según la fase de la enfermedad y las características individuales, familiares y ambientales. Varios estudios han mostrado la efectividad de terapias adjuntas, como la terapia de conducta y familiar, sin llegar a reemplazar la terapia farmacológica, que continúa siendo la piedra angular del manejo^{20,21}.

Se distinguen tres fases durante el manejo del TAB: aguda (hospitalización), de continuación y de mantenimiento. Cada una persigue un objetivo específico, como la remisión de los síntomas mediante la normalización en el patrón de sueño y de alimentación, eliminación de las conductas de riesgo y disminución de la agitación psicomotriz y de los

síntomas psicóticos, para el caso de la fase aguda. En la fase de continuación y de mantenimiento se busca evitar una recaída, restaurar el funcionamiento psicosocial y evitar una recurrencia respectivamente²².

1.2 Tratamiento farmacológico

Con frecuencia, el manejo del TAB en el paciente pediátrico se basa en una extrapolación de las guías ya establecidas para el manejo en adultos, debido a la falta de estudios suficientes que valoren la efectividad en los niños y adolescentes. No obstante, existen algunos trabajos publicados que apoyan el uso de determinados medicamentos, aunque son necesarios más estudios que generen evidencia clínica.

Las guías recientes de la AACAP aconsejan comenzar con monoterapia y adicionar otro agente cuando se observe respuesta parcial. La AACAP recomienda el uso de Li, VPA y APAs como agentes de primera línea para el manejo del TAB en niños y adolescentes y, así mismo, aconseja a los clínicos el uso de medicamentos aprobados por la FDA para el manejo del TAB en adultos¹⁵.

1.2.1 Manejo agudo del estado maniaco o mixto

1.2.1.1 Litio (Li): El Li ha demostrado ser efectivo como tratamiento para el TAB en adultos, sin embargo, el uso en la población pediátrica es una extrapolación del uso en la población adulta. Actualmente están en curso algunos estudios con rigor metodológico que pretenden demostrar su efectividad. A pesar del estrecho margen terapéutico y la prevalencia de múltiples efectos adversos asociados su consumo, este agente terapéutico, es el único estabilizador del ánimo aprobado por la FDA para el manejo del TAB en adolescentes (mayores de 12 años). Actualmente, no hay estudios doble-ciego/placebo-controlados que demuestren la efectividad en los menores de 12 años para el manejo de un episodio maniaco o mixto. Un estudio placebo-controlado que evaluó la efectividad del Li en niños y adolescentes con TAB, teniendo como comorbilidad el abuso de sustancias (edad promedio de la muestra 16 años), reportó que este medicamento se asoció con mejoría en los puntajes de la Children's Global Assessment Scale (CGAS) y disminución en el abuso de sustancias por parte de los pacientes; sin embargo, no reportó mejoras de los síntomas maniacos en una escala como la Young Mania Rating Scale (YMRS)²³.

Los estudios han mostrado los efectos positivos que tiene el uso del Li en pacientes jóvenes, como la disminución en el número de recaídas y prevención del suicidio. A pesar de esto, también se ha observado que un número importante de ellos, no se benefician del uso exclusivo de Li, ya que no alcanzan una remisión completa de los síntomas¹⁴. Se han asociado varios factores que predicen una pobre respuesta a la terapia con Li, como la ma-

nifestación de la enfermedad antes de la pubertad y la presencia concomitante de TDAH, abuso de sustancias, trastornos de la conducta y trastornos de la personalidad. Además, la presentación de episodios maniacos mixtos y ciclajes rápidos, pueden ser un indicador de una pobre respuesta al tratamiento con Li¹⁴.

La monitorización farmacológica periódica del Li es necesaria para lograr concentraciones terapéuticas. En niños menores de 6 años de edad, la seguridad y la eficacia no han sido establecidas, aunque para los prepúberes (6-12 años) las concentraciones séricas deben oscilar entre los 0.6-1.2 mEq/L, equivalentes a 900-1200 mg/día, divididos cada 6-8 horas. En este sentido, se deben hacer controles periódicos para asegurar que las concentraciones séricas sean las adecuadas (0.8-1.2 mEq/L para terapia de mantenimiento y 1.0-1.5 mEq/L para un episodio maniaco agudo)². En cuanto al esquema terapéutico, se puede empezar con una dosis menor de 20 mg/kg/día o 900 mg/día, dividida en 2-3 tomas, siguiendo un incremento moderado, de acuerdo a la respuesta clínica y a la tolerancia (función renal, función tiroidea, ionograma, hemograma – recuento leucocitario-)²².

1.2.1.2 Anticonvulsivantes

1.2.1.2.1 Carbamazepina (CBZ): Aunque la CBZ está aprobada para su uso en adultos con episodios maniacos y mixtos, no hay estudios doble-ciegos/placebo-controlados en niños y adolescentes con TAB. Se estudió su efectividad, en un estudio aleatorio que evaluaba a su vez Li y VPA, donde se demostró que el medicamento en cuestión, fue igual de efectivo que otros estabilizadores del ánimo²⁴. La dosis de inicio en niños prepúberales es 100 mg dos veces al día, con un aumento gradual, hasta un máximo de 10 – 20 mg/kg/día. Los adolescentes generalmente alcanzan concentraciones terapéuticas con dosis de 400 – 1400 mg/día en dos o tres tomas, hasta lograr niveles séricos de 4-10 mEq/L.

1.2.1.2.2 Valproato (VPA): El VPA ha demostrado su eficacia en el manejo del episodio maniaco en adultos, pero los datos sobre la experiencia de su uso en la población pediátrica, son pocos. Un ensayo aleatorizado que comparó el VPA (concentración sérica de 85-110 mEq/L) con el Li y la CBZ, demostró un 53% de respuesta en la escala YMRS en el grupo con VPA, lo que permitió concluir que puede ser tan efectivo como la CBZ y el Li, en el manejo agudo del TAB, en poblaciones jóvenes (8-18 años)²⁴.

Por otro lado, en un estudio multicéntrico, llevado a cabo por Wagner et al²⁵, 2009, con una muestra de 150 pacientes, entre los 10-17 años de edad, no se logró demostrar la superioridad del VPA de liberación extendida, en comparación con el placebo, durante la evaluación de la efectividad. De igual forma, no hubo diferencias significativas en la aparición de reacciones adversas entre los pacientes de ambos grupos de estudio.

1.2.1.2.3 Lamotrigina (LTG): A la fecha no existen estudios doble ciego controlados con placebo, sobre el uso de LTG, en el tratamiento del TAB en el paciente pediátrico con manía/hipomanía. Sin embargo, en un estudio prospectivo, abierto, de 12 semanas, que incluyó 39 niños con edad entre 6-17 años, se observó una reducción significativa en los síntomas maníacos y el 54% de los pacientes, respondió a la terapia con LTG (50% reducción de los síntomas)²⁶. Por su parte, Chang et al²⁷, 2006, demostraron que la LTG, es efectiva en la reducción de los síntomas depresivos en adolescentes con TAB, en monoterapia o como adyuvante. Se necesitan más estudios para determinar si la LTG es más útil para el manejo agudo o como terapia de mantenimiento en niños y adolescentes.

1.2.1.3 Antipsicóticos

El uso de antipsicóticos de segunda generación ha aumentado progresivamente en los últimos 15 años². Actualmente, la FDA tiene aprobado el uso de RSP, ARP, QTP y OLZ, para el tratamiento de episodios maníacos en la población juvenil. Su uso parece efectivo en el manejo agudo de los episodios mixtos y maníacos en la población pediátrica. El consenso actual, es que el uso de APAs se asocia a un menor riesgo de presentación de síntomas extrapiramidales en la población adulta, aunque todavía se debate esto en la población pediátrica^{28,29}.

Los APAs tienen evidencia de uso en la fase aguda del TAB en el paciente pediátrico, aunque se requieren estudios para conocer sus efectos a largo plazo. Además, prácticamente no hay datos sobre el uso de antipsicóticos típicos, como el HLP, en la población pediátrica¹⁴.

1.2.1.3.1 Risperidona (RSP): La RSP, bien sea en monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo, cuenta con alguna evidencia científica (estudios abiertos y reportes de casos) que apoya su uso en el manejo del TAB, en el paciente pediátrico. Además, fue el primer APA aprobado por la FDA, específicamente para el manejo de la irritabilidad asociada al trastorno autista, en pacientes de 5 a 16 años de edad y para ser usado en las crisis maníacas y mixtas asociadas a TAB tipo I, en niños y adolescentes, entre 10 y 17 años^{2,14}.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 3 semanas de duración, que incluyó 169 pacientes (entre 10 y 17 años de edad)³⁰, se comprobó la efectividad de la RSP. A los sujetos del estudio se les asignó una baja dosis (0.5-2.5 mg/día), una dosis alta (3.0-6.0 mg/día) o placebo. En los grupos que recibieron el medicamento, el puntaje de la YMRS disminuyó significativamente. Los efectos adversos durante este estudio se presentaron en más del 5% de los pacientes e incluyeron: fatiga, mareos, distonía, síntomas parkinsonianos, acatisia, dolor abdominal, dispepsia,

náuseas, vómitos y diarrea. Los sujetos del grupo que recibían la alta dosis presentaron más síntomas extrapiramidales que el grupo de baja dosis (25% y 5% respectivamente), lo cual permitió concluir que la dosis baja, es tan efectiva como la dosis alta, pero mejor tolerada³⁰.

1.2.1.3.2 Olanzapina (OLZ): La OLZ está aprobada por la FDA para uso en el tratamiento de las crisis maníacas y mixtas de pacientes con TAB I, entre los 13 y 17 años de edad². En un estudio doble ciego, controlado con placebo, en un período de 3 semanas, se reportó que a una dosis media de 8.9 mg/día, fue más efectiva que el placebo para tratar niños y adolescentes con un episodio maníaco o mixto. Igualmente, los pacientes tratados con OLZ mostraron tasas más altas de remisión y respuesta³¹, aunque se deben considerar los efectos adversos a largo plazo. En el artículo citado, se reportó aumento de peso significativamente mayor en el grupo que recibió OLZ (3.7 vs 0.3 kg, respectivamente)³¹. Además, el medicamento se asoció con aumento en los niveles de prolactina, colesterol, niveles de glucosa y enzimas hepáticas.

1.2.1.3.3 Quetiapina (QTP): El uso de la QTP está aprobado por la FDA en pacientes con TAB I entre los 10 y 17 años². En un estudio de 3 semanas, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia de la QTP (400 o 600 mg/día) versus el placebo, en pacientes pediátricos con TAB, ambas dosis lograron reducir significativamente los síntomas maníacos, en comparación al placebo³².

1.2.1.3.4 Aripiprazol (ARP): El ARP fue el segundo antipsicótico con uso aprobado por la FDA, en el manejo de las crisis maníacas y mixtas asociadas al TAB tipo I pediátrico^{7,14}. En un estudio de cuatro semanas, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la efectividad de ARP como monoterapia, a diferentes dosis, en una población pediátrica (n=413) con TAB, se evidenció superioridad de este medicamento sobre el placebo, con tasas de respuesta final de 44.8% y 63.6% para ARP 10 mg y 30 mg, respectivamente y 26.1% para el grupo placebo^{33,34}. Se han observado reducciones significativas en la escala de manía de Young en jóvenes con TAB y, en las poblaciones mixtas, se ha evidenciado una reducción en la Escala de Impresión Clínica Global al ser comparado con el placebo, exhibiendo una menor incidencia de aumento de peso y de prolactina³⁵.

1.2.1.3.5 Clozapina (CLZ): Ensayos abiertos y reportes de caso sugieren que, por su perfil de efectos adversos, la CLZ puede ser usada cuando el paciente pediátrico no responde apropiadamente a otros agentes¹⁴.

1.2.2 Tratamiento de la depresión bipolar

Aunque los niños y adolescentes con TAB transcurren casi el 40% del tiempo sintomático en fase depresiva (mitad en estado depresivo puro y mitad en estados mixtos)³, los datos disponibles son muy limitados para determinar las opciones de tratamiento más eficaces^{2,14}. En el mismo sentido, la concurrencia de síntomas psicóticos se presenta hasta en un 75% de los pacientes jóvenes haciendo necesaria, la combinación de un APA y un estabilizador del ánimo. No obstante, se necesitan más estudios para comprobar cuáles son las combinaciones más eficaces^{2,14}.

En un estudio abierto, prospectivo, de seis semanas de duración, se evaluó el papel del Li (1.0-1.2 mEq/L) en el tratamiento de la depresión aguda asociada al TAB I, en 27 adolescentes con edades entre los 12-18 años y los resultados, mostraron una disminución significativa en la escala CGI-BP y en la Escala de Calificación de Depresión Infantil (CDRS-R)³⁶ de los pacientes. Otros estudios, han expuesto resultados promisorios con el uso de LTG³⁴ y, en el caso de la QTP, se requieren más estudios que permitan valorar su efectividad en el tratamiento de la depresión bipolar en jóvenes, puesto que la evidencia no revela diferencias significativas frente al placebo³⁷. Además, aunque no se tiene claridad sobre el riesgo de viraje a manía o hipomanía con el uso de antidepresivos, como si se conoce en los adultos, no se recomienda el uso de monoterapia con estos medicamentos, en la población pediátrica^{34,38}.

Para el manejo de la fase depresiva del TAB, la FDA aprobó dos medicamentos: QTP y la combinación de OLZ/FLX. A su vez, la AACAP sugiere que los ISRS no se prescriban en ausencia de un estabilizador del ánimo, para el manejo de la depresión en el TAB del paciente pediátrico.

1.2.3 Terapia de mantenimiento

Hay poca evidencia sobre el tratamiento a largo plazo del TAB en el paciente pediátrico, por lo que son necesarios más estudios para determinar el tratamiento óptimo a largo plazo y los agentes más seguros y efectivos. En un estudio de 18 meses que comparaba el VPA y el Li, como terapia de mantenimiento en niños y adolescentes con TAB, se reportó un tiempo medio de remisión de 114 y 112 días con Li y VPA, respectivamente, sugiriendo que ambos agentes son igual de efectivos en la terapia de mantenimiento del estado de ánimo³⁹.

1.2.4 Esquemas de tratamiento sugeridos

A continuación, se describen las opciones recomendadas para el manejo del TAB en niños y adolescentes:

- De primera línea para el TAB I sin psicosis, se recomienda monoterapia con Li, VPA o un APA aprobado por la FDA para su uso en pacientes pediátricos.
- Si el paciente no responde, cambiar a otro medicamento de diferente clase. Si presenta respuesta parcial, añadir un segundo medicamento de diferente clase.
- Si el paciente presenta también psicosis, la opción inicial de Li o VPA debe combinarse con un APA.
- Se requieren como mínimo 4-6 semanas de tratamiento, para determinar la efectividad del régimen elegido.

La tabla 8.1 muestra un comparativo de los medicamentos aprobados por la FDA, para el tratamiento del TAB en población pediátrica y adulta:

Tabla 8.1. Medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento del TAB en población pediátrica y adulta

Medicamento	Estado de indicación por la FDA para niños y adolescentes con TAB	Indicación de la FDA para niños y adolescentes con TAB	Estatus de indicación por la FDA en adultos	Indicación de la FDA para adultos con TAB
Litio	Sí, en mayores de 12 años	Episodios maníacos agudos, terapia de mantenimiento	Sí	Episodios maníacos agudos, terapia de mantenimiento
Divalproato de Sodio	No		Sí	Episodios maníacos agudos (divalproato de sodio), episodios maníacos o mixtos agudos ^a (divalproato de sodio de liberación prolongada)
Carbamazepina	No		Sí	Episodios maníacos o mixtos agudos (solamente liberación prolongada)
Lamotrigina	No		Sí	Terapia de mantenimiento

Continúa página 182

Risperidona	Sí, en mayores de 10 años	Episodios maníacos o mixtos agudos	Sí	Episodios maníacos o mixtos agudos ^b
Olanzapina	Sí, en mayores de 13 años	Episodios maníacos o mixtos en adolescentes	Sí	Episodios maníacos o mixtos agudos ^b
Quetiapina	Sí, en mayores de 10 años	Episodios maníacos	Sí	Episodios maníacos o mixtos agudos ^b , terapia de mantenimiento en conjunto con litio o divalproato de sodio, episodios depresivos bipolares
Aripiprazol	Sí, en mayores de 10 años	Episodios maníacos o mixtos agudos ^b , terapia de mantenimiento	Sí	Episodios maníacos o mixtos ^b , agitación asociada con TAB (presentación IM)

a: con o sin síntomas psicóticos. **b:** como monoterapia o como adyuvante del Litio o Divalproato de sodio. **IM=** intramuscular.

Tomada de: Pfeifer JC, Kowatch RA, DelBello MP. *Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: recent progress.* CNS Drugs 2010; 24:575– 593.

1.3 Seguridad y monitorización

Los niños y adolescentes pueden ser más propensos a los efectos adversos de la medicación, como la sedación, la obesidad, efectos extrapiramidales, cambios metabólicos y elevación de la prolactina.

1.3.1 Litio (Li): Los efectos adversos que se pueden presentar con el uso de Li incluyen náuseas, cefalea, acné, aumento de peso, disfunción tiroidea, diabetes insípida y temblores. En adultos, se usa propranolol para disminuir los temblores, pero no se ha estudiado lo suficiente en los niños y adolescentes como para recomendarlo⁴. Los signos de toxicidad más tempranos son: ataxia, disartria y disminución en la coordinación motora, que si no son controlados, pueden llevar a convulsiones, coma e incluso la muerte⁹. No se debe olvidar el riesgo de intoxicación por Li, secundario a la deshidratación².

Se recomienda hacer monitorización del medicamento, por medio de litemias, con el fin de disminuir el riesgo de toxicidad y hacer ajuste de dosis. Una vez alcanzados los niveles terapéuticos, se deben hacer controles en sangre cada tres meses¹⁴. Los paraclínicos de control deben incluir niveles de electrolitos séricos, función renal, función tiroidea y conteo completo de células sanguíneas². La función tiroidea debe ser monitorizada cada 6 meses.

El uso de este medicamento, también se asocia con un aumento en el riesgo de aparición de la anomalía de Epstein, que consiste en un defecto congénito de la válvula tricúspide, por la exposición durante el primer trimestre de embarazo. A las mujeres en edad fértil, se les debe practicar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y cada 3-6 meses². Aunque parezca raro que se presenten efectos adversos en el corazón de los pacientes pediátricos sin antecedentes de enfermedad cardíaca, se recomienda tomar un EKG de base después de unos meses de tratamiento¹⁴. Asimismo, se debe prestar especial atención en pacientes polimedicados, debido a que medicamentos de uso frecuente, como el ibuprofeno, disminuyen la excreción renal de Li, aumentando su concentración en sangre.

1.3.2 Anticonvulsivantes

1.3.2.1 Valproato (VPA): Entre los efectos adversos reportados con frecuencia en la población juvenil se conocen: sedación, cefalea, síntomas gastrointestinales y aumento de peso. La pancreatitis, hepatotoxicidad, alopecia y trombocitopenia son menos comunes. Aunque es discutida la relación entre el consumo de VPA y la aparición de síndrome de ovario poliquístico, este medicamento debe evitarse en niñas y mujeres jóvenes con TAB, por el riesgo de síndrome de ovario poliquístico y los problemas asociados a la exposición durante el embarazo⁹. Si definitivamente debe usarse, se recomienda vigilar en las pacientes, síntomas como aumento de peso, anormalidades menstruales, hirsutismo y acné¹⁴.

Para la monitorización del VPA, se recomienda analizar la función hepática y hematólogica. Igualmente, debe practicarse una prueba de embarazo (edad reproductiva) al comenzar el tratamiento y cada seis meses prestar especial atención al ciclo menstrual de las pacientes que reciben este tratamiento, por las menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria⁴.

1.3.2.2 Carbamazepina (CBZ): Los datos de uso de CBZ en pacientes jóvenes son limitados. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia en niños y adolescentes incluyen rash, sedación, náuseas y mareos. Se debe solicitar un hemograma completo, previo al inicio de la terapia, por el riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica. En el mismo sentido, la CBZ se ha relacionado con la aparición de hepatotoxicidad, hiponatremia y reacciones dermatológicas, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson^{2,14}; igualmente, se deben considerar las interacciones con otros fármacos, incluyendo anticonceptivos orales y muchos anticonvulsivantes^{2,14}.

1.3.2.3 Lamotrigina (LTG): El consumo de LTG se puede relacionar con la aparición de reacciones cutáneas letales como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, especialmente en menores de 16 años, por lo cual, se debe tomar precaución con el aumento de la dosis de este medicamento^{2,14}. Asimismo, si el paciente está recibiendo concomitantemente VPA o discontinúa el consumo de anticonceptivos orales, se aumenta el riesgo de rash, debido a que el VPA aumenta las concentraciones en sangre de LTG y los anticonceptivos orales favorecen su eliminación². Se debe recordar el riesgo que representa el consumo de anticonvulsivantes en las pacientes embarazadas, en particular para el feto, por lo que se recomienda una prueba de embarazo antes del inicio de la terapia y la prescripción de un método anticonceptivo, como esté clínicamente indicado¹⁴.

1.3.3 Antipsicóticos atípicos

A pesar de su eficacia en la población pediátrica, el principal problema son los efectos adversos relacionados con su uso, siendo el más frecuente, el aumento de peso, que puede derivar en otra serie de problemas, como diabetes mellitus, dislipidemia e hipertransaminasemia^{2,14}.

Los síntomas extrapiramidales, aunque raros, han sido reportados en los pacientes pediátricos, particularmente parkinsonismo y acatisia. Para disminuir el riesgo de presentación, se debe usar la menor dosis posible de antipsicótico atípico^{2,14}.

La QTP está aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar, aunque tiene una advertencia de “caja negra” por el riesgo potencial de aumentar la conducta e ideación suicida en la población joven, a pesar de que esta situación, no se observó en estudios doble-ciego controlados. Otros efectos adversos reportados incluyeron hipotensión ortostática (por acción alfa-adrenérgica) y sedación. La QTP tiene una vida media de 6 horas en adultos, aunque en la población más joven se puede llegar a reducir a 3 horas².

Debido a sus efectos adversos, la CLZ se reserva para pacientes que han demostrado resistencia al uso de otros medicamentos y su uso, implica la medición periódica de parámetros hematológicos (hematocrito, hemoglobina, leucocitos, etc) para evaluar la seguridad. Este antipsicótico, también se ha asociado con un mayor riesgo de miocarditis, arritmias, convulsiones y diabetes. En el mismo sentido, se debe interrogar al paciente por el consumo de cigarrillo, ya que una disminución en las concentraciones de CLZ en sangre puede resultar de la inducción de la vía del citocromo P450 1A2¹⁴.

La tabla 8.2 describe algunas características farmacológicas y de seguridad, de los medicamentos usados en el tratamiento del TAB en niños y adolescentes.

Tabla 8.2. Características de los medicamentos usados en el manejo del TAB en población pediátrica

Medicamento	Semivida de eliminación (h)	Metabolismo CYP	Efectos adversos	Ruta de excreción
Litio	6-17	No aplica	Náuseas, acné, aumento de peso, disfunción tiroidea, diabetes, temblores, anomalía de Epstein.	Renal
Divalproato de sodio	8-16	2C19, 2C9, 2D6, 3A4	Sedación, alopecia, trombocitopenia, aumento de peso, pancreatitis, hepatotoxicidad, síndrome de ovario poliquístico.	Renal
Carbamazepina	25-65 ^a 12-17 ^b	3A4 (autoinducción); 2C19, 2C9	Anemia aplásica, arritmias, rash.	Fecal 28%; renal 72%
Lamotrigina	7-66	1A4	Rash (raramente síndrome de Stevens-Johnson).	Fecal 2%; renal 94%
Clozapina	12 (rango 4-66)	1A2, 2D6, glucuronidación	Agranulocitosis, por eso se requiere control semanal con conteo completo de células en la sangre, conteo absoluto de neutrófilos durante los primeros 6 meses de tratamiento. Riesgo aumentado de miocarditis, arritmias, convulsiones y diabetes mellitus. Metabolismo inducido por fumar.	Fecal 30%; renal 50%
Risperidona	20 (rango 20-24)	2D6, 3A4 (Débil)	SEP, aumento de peso, hiperprolactinemia.	Fecal 15%; renal 70%
Olanzapina	30	1A2, 2D6, glucuronidación	Aumento de peso, síndrome metabólico, sedación.	Fecal 30%; renal 57%
Quetiapina	3	3A4, 1A2	Hipotensión ortostática, xerostomía, sedación, síndrome metabólico, aumento de peso.	Fecal ~73%; renal 20%
Aripiprazol	75	2D6, 3A4	SEP, acatisia, aumento de peso.	Fecal 55%; renal 25%

a: Inicial. **b:** Después de varias semanas de uso (Disminuye por auto-metabolismo inducido). CYP= citocromo P450; SEP= síntomas extrapiramidales.

Tomada de: Pfeifer JC, Kowatch RA, DelBello MP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: recent progress. *CNS Drugs* 2010; 24:575– 593.

2. TAB en la vejez

El Trastorno Afectivo Bipolar en los ancianos, describe una compleja presentación de síntomas neuropsiquiátricos que pueden confundir el abordaje diagnóstico y el tratamiento. El TAB se presenta como una enfermedad recurrente y suele manifestarse inicialmente en la adolescencia o la adultez temprana. Cuando la manía aparece por primera vez (ma-

nía de novo) después de los 50 años (hasta el 10% de los pacientes con TAB desarrollan la enfermedad después de esta edad^{40,41}) se asocia con comorbilidades médicas o neurológicas, disfunción orgánica y efectos de fármacos, entre otros.

El inicio tardío del TAB tiene menor relación con enfermedad familiar y conlleva una mayor predisposición a las recaídas⁴². Se ha descrito que la edad de corte mínima para definir TAB en la vejez es generalmente 60 años; sin embargo, existen reportes desde los 50, 55 o 65 años⁴³. Actualmente, no se conoce con claridad la etiología del TAB en la vejez, aunque podría estar relacionado con un mayor número de eventos estresantes negativos en la vida⁴⁴.

Por lo general, las estadísticas en esta población se derivan de estudios en adultos que incluyen este subgrupo. Weissman et al.,⁴⁵ por su parte, determinaron que la prevalencia de TAB en personas mayores de 65 años es del 0.4%, aunque en cualquier grupo etario, se considera una enfermedad altamente recurrente, dado que entre 85-100% de los pacientes experimentan uno o más episodios posteriores al inicial. En cuanto a la aparición de la manía, Angst et al.,⁴⁶ determinaron que uno de los picos de presentación en las mujeres corresponde a la quinta década de la vida, aproximadamente en la menopausia y en los hombres se ha reportado un aumento de su incidencia durante la octava y novena décadas de la vida.

La fenomenología del TAB en los pacientes geriátricos aún no ha sido bien estudiada y el diagnóstico basado en las manifestaciones clínicas es difícil, sobre todo por las comorbilidades que acompañan el trastorno en este grupo poblacional. Kessing⁴⁷ reportó que en comparación con una cohorte de pacientes de 50 o menos años (n=867), los mayores de 50 años (n=852) presentan más frecuentemente episodios graves de depresión y síntomas psicóticos (32% vs. 17%), así como hipomanía (16,4% vs. 12.7%) y episodio maniaco sin psicosis (37.5% vs. 28.7%).

En contraste con los pacientes bipolares más jóvenes, donde la manía se manifiesta con estado de ánimo elevado o irritable, los ancianos muestran un cuadro consistente en síntomas maniacos y depresivos simultáneos. El estado de ánimo incongruente y los delirios paranoicos son frecuentes, al igual que los trastornos del pensamiento (incoherencia, asociaciones sueltas, descarrilamiento y neologismos). La irritabilidad y la circunstancialidad son más comunes que la hiperactividad y la fuga de ideas. Los pacientes ancianos presentan un mayor deterioro cognitivo-motor⁴⁸ y son menos propensos a mostrar incrementos en la actividad, el interés sexual, la religiosidad y la planeación y ejecución de tareas⁴⁰.

Clínicamente, los pacientes con manía secundaria pueden presentar síntomas neuropsiquiátricos muy similares a los reflejados por un episodio maniaco de TAB; sin embargo, la manía secundaria es consecuencia de una enfermedad médica, neurológica o de un efecto adverso farmacológico (infecciones, déficit de folatos o vitamina B12 sin anemia, corticoesteroides, metilfenidato, sustancias de abuso, etc.). Tohen et al.,⁴⁹ en un estudio retrospectivo que evaluó a 50 personas mayores de 65 años con manía, encontraron trastornos neurológicos en el 74% de los pacientes que tuvieron inicio tardío de la misma y en 28% de aquellos donde los síntomas aparecieron tempranamente.

Existe poca literatura acerca de la presentación clínica de la depresión bipolar en los pacientes ancianos y sobre cómo es su perfil de síntomas, comparado con el de la población más joven. Además, no es clara la percepción común de que los síntomas, como hipersomnia, hiperfagia y retardo psicomotor, ocurren más a menudo en pacientes bipolares con episodio depresivo, que en aquellos con depresión unipolar.

La evaluación de los pacientes ancianos con síntomas de manía, depresión o episodios mixtos requiere un completo examen que permita identificar condiciones médicas potencialmente tratables que contribuyan a los síntomas descritos, considerar los diagnósticos diferenciales y establecer una línea de base, desde la cual puedan monitorearse la respuesta al tratamiento y los efectos adversos⁵⁰. En la terapia farmacológica, deben considerarse sustancialmente bajas dosis de fármacos psicotrópicos para todas las fases del tratamiento⁵¹.

2.1 Tratamiento Farmacológico

2.1.1 Tratamiento de la manía geriátrica

El manejo apropiado de la manía geriátrica se inicia con la identificación de los trastornos comórbidos (médicos y neurológicos) y con la eliminación de medicamentos psicotrópicos innecesarios. En los pacientes más jóvenes, la terapia combinada se utiliza generalmente desde el principio, para el control rápido de los síntomas. En contraste, la monoterapia es usualmente el primer paso del tratamiento en los pacientes ancianos, pensando en reducir el potencial de efectos secundarios adicionales que conlleva la polifarmacia.

2.1.1.1 Litio (Li): En el análisis de un registro de más de 2 mil pacientes con TAB, a finales de los 90s, aproximadamente 2 tercios de los mayores de 65 años fueron tratados con Li⁵². Diversos estudios controlados con placebo en pacientes de diferentes edades, han demostrado la eficacia de este medicamento, en el tratamiento de la manía, aunque no se han hecho ensayos de buena calidad metodológica para evaluar la eficacia en pacientes

ancianos. Los trabajos llevados a cabo únicamente con pacientes geriátricos, han sido retrospectivos o naturalistas⁵³. Un ensayo clínico controlado aleatorizado, que está en curso, compara el uso de Li versus VPA, en el manejo a corto plazo del TAB en 258 pacientes de 60 o más años. Se espera que los resultados de este trabajo permitan identificar con mayor claridad la eficacia y tolerabilidad de estas alternativas farmacológicas, en el tratamiento de la manía aguda, hipomanía y episodio mixto, en pacientes geriátricos con TAB⁵⁴. En este sentido, Gildengers et al.,⁵⁵ en un estudio abierto con 31 pacientes bipolares de 60 o más años, determinaron que es factible el tratamiento con Li o VPA en este grupo de pacientes, bajo condiciones protocolizadas. Asimismo, en cuatro estudios, que en total incluyeron 137 pacientes bipolares en terapia con Li, en un período comprendido entre 2-10 semanas, se determinó que, de modo general, la mejoría de los síntomas fue del 66%, independientemente de las litemias.

En los pacientes de edad avanzada, no se delinea la relación entre los niveles plasmáticos de Li y la respuesta antimaniaca. En algunas series se ha observado que los pacientes geriátricos pueden responder a niveles bajos de Li (0.5-0.8 mEq/L) y en otras, han reportado respuesta óptima de los pacientes ancianos a los niveles normales (0.8-1.2 mEq/L), de igual forma que los pacientes más jóvenes⁵⁰. Por lo tanto, la identificación de los pacientes que se benefician de bajas dosis de Li o cualquier otro medicamento, puede ayudar a reducir la exposición y minimizar los efectos secundarios.

El Li puede ser menos prescrito en los ancianos, debido a las preocupaciones frente a la tolerancia y las comorbilidades médicas⁵⁶. No obstante, continúa siendo uno de los tratamientos de elección para la manía, sobretodo en pacientes viejos con manifestaciones clásicas y deterioro neurológico mínimo⁴¹. Toda la evidencia basada en las principales guías de tratamiento, sigue recomendando el carbonato de Li como terapia de primera línea para la manía aguda y la profilaxis del TAB. Además, revisiones recientes sobre tratamiento de esta entidad en ancianos, coinciden con esta sugerencia.

La evidencia para sustituir el Li por otros estabilizadores del ánimo o APAs en los pacientes viejos, se deriva de la extrapolación de datos de otros grupos etarios, series de casos pequeñas y reportes anecdóticos, por lo tanto no hay suficientes argumentos que justifiquen el cambio de prescripción de Li para esta indicación, que se ha mantenido desde hace más de dos decenios⁵⁷. En los pacientes geriátricos con buena respuesta al Li, la terapia no debe ser modificada. Debe señalarse que este fármaco puede tener efecto en la reducción del riesgo de suicidio⁵⁸, demencia o enfermedad de Alzheimer⁵⁹, aunque dentro de los factores predictores de pobre respuesta a la terapia, se encuentran la edad avanzada, la ausencia de historia familiar de TAB, manía secundaria (especialmente por ataque cerebrovascular) y demencia⁶⁰.

La meta inicial en el tratamiento con Li es lograr una concentración plasmática moderada (0.4-0.8 mEq/L), aunque valores más altos pueden ser necesarios (0.8-1 mEq/L). Las dosis deben ser incrementadas gradualmente, considerando la respuesta terapéutica, los factores que modifiquen la relación litemia/dosis⁵¹ y la aparición de toxicidad.

La disminución de la función renal asociada a la edad, las interacciones con otros medicamentos (IECAs, calcio antagonistas, AINEs, diuréticos tiazídicos y de asa), la baja ingesta de sodio y las enfermedades cardiovasculares, pueden favorecer la toxicidad por Li, manifestada con molestias gastrointestinales, ataxia, trastornos del habla, delirium o coma. Otros efectos secundarios del medicamento en la vejez incluyen: deterioro cognitivo, temblores, poliuria, deterioro de la función renal, alteraciones en el electrocardiograma, hipotiroidismo, ganancia de peso, erupción cutánea, edema periférico y empeoramiento de la artritis.

Al menos una vez al año deben realizarse pruebas de laboratorio, como glicemia en ayunas, función tiroidea, función renal (aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas) y electrolitos, para monitorear el estado del paciente^{41,47}. Aquellas situaciones en las que puede surgir un desequilibrio hidroelectrolítico (fiebre, vómitos, diarrea, etc.), el uso de diuréticos tiazídicos y la adopción de dietas hiposódicas en esta población, se asocia con un aumento de los niveles séricos del Li y posible toxicidad.

2.1.1.2 Valproato (VPA): Se ha sugerido que el VPA es efectivo en el tratamiento del TAB geriátrico, aunque no hay ensayos controlados aleatorizados que demuestren su eficacia en este grupo poblacional⁵⁰. Los ensayos retrospectivos y abiertos indican que este agente puede tener efectos antimaniacos en los ancianos^{61,62,63,64}. En un grupo de 5 estudios que incluyeron en total 137 pacientes bipolares con manía, en general, el 59% de los sujetos evaluados cumplió criterios de mejoría del cuadro maniaco, independientemente de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Chen et al⁶⁵, en un estudio retrospectivo, encontraron beneficios similares entre el VPA y el Li en el tratamiento de los pacientes ancianos con manía. Los pacientes con concentraciones plasmáticas de VPA entre 65-90 mcg/mL mejoraron más que los pacientes con concentraciones de 45-65 mcg/mL. Este medicamento, puede ser una alternativa racional al Li en los pacientes geriátricos con manía y es de elección en quienes han presentado deterioro cognitivo durante el tratamiento. En el mismo sentido, autores como Goldberg et al.⁶⁶ y Schneider et al.,⁶⁷ han observado que el VPA en combinación con Li, puede ser útil en pacientes ancianos con TAB y respuesta parcial al Li o en cicladores rápidos.

Debe considerarse que la vida media y la fracción plasmática libre del VPA se incrementan con la edad y que el fármaco tiene importantes interacciones con aspirina, warfarina, digitoxina y LTG, entre otros, por lo cual es necesario monitorear los niveles de valproato libre, junto con los totales. Este fármaco es a menudo bien tolerado por los pacientes ancianos⁶² y no afecta el resultado de las pruebas neuropsicológicas en aquellos con trastornos convulsivos⁶⁸. Como efectos adversos pueden presentarse trastornos gastrointestinales, sedación, temblores, alteraciones en la marcha y trombocitopenia. Tanto pancreatitis, como hepatotoxicidad fatal, son efectos secundarios raros que parecen disminuir con la edad. En algunas ocasiones el VPA puede causar encefalopatía, sobre todo en pacientes con alteración del ciclo de la urea^{47,50}.

2.1.1.3 Carbamazepina (CBZ): No existen ensayos clínicos controlados de CBZ en pacientes geriátricos con TAB, pero durante décadas se ha utilizado como una alternativa “off-label”⁵⁰ y actualmente se considera un fármaco de segunda línea para el tratamiento de la manía⁵³.

La CBZ incrementa la actividad de las enzimas hepáticas y disminuye la relación concentración/dosis de VPA y LTG. Asimismo, la interacción con barbitúricos y fenitoína, puede disminuir la relación concentración/dosis. Como efectos adversos se han reportado visión borrosa, náuseas, vértigo, leucopenia, bradicardia y retrasos de la conducción AV, principalmente en mujeres ancianas. Además, en terapia conjunta, se suspendió su administración en un 44% de los casos, debido a quejas gastrointestinales, toxicidad hepática, hiponatremia y brote cutáneo. En un 23% de los pacientes ancianos con demencia, causó diplopía/ataxia. Al asociarse con leucopenia y hepatotoxicidad, requiere evaluación basal y controles periódicos de la función hepática y hematológica. La titulación de las dosis debe ser lenta y gradual, considerando su metabolismo y aclaramiento⁵³. El margen terapéutico en ancianos es de 4 – 6 mg/ml.

2.1.1.4 Antipsicóticos: La información disponible acerca de la eficacia de los antipsicóticos atípicos en este grupo de pacientes es limitada⁵⁰, aunque a excepción de la CLZ, los demás antipsicóticos de segunda generación están aprobados por la FDA para el tratamiento de la manía bipolar. La OLZ en monoterapia, fue superior al placebo en el tratamiento de la manía en pacientes de diferentes edades⁶⁹ y en un análisis secundario de 54 pacientes de 50 o más años tratados con OLZ, se demostró mejoría en los síntomas maniacos, en comparación con los pacientes tratados con VPA⁷⁰. En algunos reportes de casos, la RSP ha demostrado ser efectiva para el manejo de la manía en pacientes ancianos con TAB^{71,72} y pacientes de varios grupos poblacionales se han beneficiado del uso de su utilización en combinación con Li o VPA^{69,73}. En situaciones de resistencia al tratamiento, se recomienda la combinación de APAs con Li o VPA, según el perfil del paciente

y la tolerancia a los medicamentos⁷⁴. Igualmente, se ha utilizado el HLP en dosis diarias de 0.5 - 5 mg/día, aunque los antipsicóticos típicos son más propensos a causar SEP y este riesgo aumenta con la edad⁷⁵.

2.1.2 Tratamiento de la depresión bipolar geriátrica

La información sobre el abordaje farmacológico de esta condición, es limitada. No obstante, el tratamiento con Li, LTG, QTP y la combinación OLZ/FLX ha demostrado su eficacia en varias poblaciones⁵⁰, como adyuvantes o en monoterapia⁷⁶. El uso de LTG, por ejemplo, se asocia con una mejoría de la depresión, la psicopatología y el estado funcional⁷⁷.

En la elección del esquema terapéutico debe considerarse la susceptibilidad de los ancianos a presentar reacciones adversas medicamentosas, especialmente sedación e hipotensión postural (que pueden propiciar caídas) y síndrome metabólico⁷⁸.

El uso de antidepresivos en esta fase, es discutido. No obstante, este grupo de medicamentos parece inducir un menor riesgo de suicidio en esta población, en comparación con otros grupos etáreos⁵⁰. Si la persona es resistente al tratamiento con QTP, como tratamiento alternativo se puede utilizar LTG, OLZ/FLX, Li o VPA⁵⁰, dependiendo del perfil de eficacia, tolerabilidad y comorbilidades, mientras se hace una disminución gradual (descontinuación) de la QTP. En el caso de LTG se inicia con 25 mg/día durante dos semanas, a continuación se aumenta a 25 mg dos veces al día (dos semanas) y posteriormente, de 25-50 mg/día por semana, luego de cada incremento de dosis, hasta llegar a una dosis de 100-200 mg/día, con el fin de disminuir el riesgo de reacciones adversas cutáneas (síndrome de Stevens-Johnson)⁷⁸.

2.1.3 Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de elección para la fase de mantenimiento del TAB, involucra los medicamentos con los cuales se logró la remisión de los síntomas. Además, la farmacoterapia puede acompañarse de psicoterapia, con la cual se ha demostrado la potenciación de los resultados sintomáticos y funcionales de la enfermedad⁷⁹, así como la prevención o retraso de las recaídas⁸⁰.

En los pacientes que lograron la remisión luego de la terapia electroconvulsiva, se recomienda continuar el tratamiento con Li o LTG, a menos que aparezca deterioro cognitivo secundario al procedimiento. En caso de pobre tolerancia a esta estrategia farmacológica, se puede usar ARP, OLZ, CBZ, QTP, RSP, ZPR o VPA, según la tolerancia y las comorbilidades del paciente, puesto que no hay evidencia de una eficacia superior entre

estas alternativas⁸¹. En esta fase, deben evaluarse continuamente los síntomas residuales, así como aquellos factores adicionales que podrían propiciar una nueva recaída. Asimismo, se deben vigilar la tolerancia y la adherencia a los medicamentos, la cual es mayor en la población geriátrica que en los jóvenes⁸². Por su parte, si se observa recurrencia de signos o episodios del estado de ánimo, se recomienda optimizar la farmacoterapia o, ante de una nueva recaída, se sugiere tratarla como un episodio agudo nuevo⁸¹.

3. TAB en el embarazo

El uso de psicofármacos en las gestantes es un motivo de preocupación para médicos, farmacéuticos, pacientes y familiares debido, principalmente, al riesgo teratogénico y los potenciales desenlaces adversos para el recién nacido. Siempre que sea posible, durante el embarazo y en condiciones óptimas de atención en salud, las decisiones frente al tratamiento del TAB deben ser compartidas entre las diferentes especialidades médicas (ginecología y obstetricia – psiquiatría), farmacéuticos, pacientes y cuidadores, estableciendo los riesgos y beneficios de la terapia, que conlleven a una mejoría de las condiciones de salud de la madre durante el embarazo y el puerperio, con el menor riesgo para la salud del neonato⁸³.

Las pacientes con TAB que reciben terapia farmacológica previo a la concepción o durante el embarazo, deben ser evaluadas periódicamente, con el fin de monitorizar los efectos secundarios de la medicación e identificar signos o síntomas de descompensación, en especial ideación suicida y síntomas psicóticos, para evitar la recurrencia de los síntomas maníacos y depresivos.

Aquellas pacientes que consultan por un episodio agudo o desarrollan síntomas o efectos secundarios a la medicación, deben ser valoradas continuamente; por su parte, aquellas pacientes más estables pueden tener una frecuencia de visitas menor con el equipo multidisciplinario de salud, de acuerdo al criterio médico.

3.1 Medidas pre-concepcionales

La promoción y la prevención, son objetivos de gran importancia y complejidad en la mujer en edad reproductiva, particularmente cuando padece una condición crónica, como el TAB. La planificación del embarazo permite anticiparse a los cambios que conlleva la gestación sobre el estado del ánimo de la mujer y la farmacoterapia sobre el desarrollo normal del embarazo. Al mismo tiempo, permite implementar acciones preventivas, que minimicen la aparición de efectos teratogénicos asociados al uso de medicamentos en este período. Por el contrario, los embarazos no planeados generan una gran carga emocional a la paciente y a su familia, pueden desestabilizar el ánimo, alterar el desarrollo

normal del feto y, al mismo tiempo, resultar en un pobre cuidado prenatal, nutrición inadecuada, exposición a medicamentos, fitoterapéuticos y otras sustancias riesgosas, consumo de alcohol y tabaco, déficit en la unión entre madre e hijo y rupturas en el entorno familiar^{83,84,85,86,87}.

3.1.1 Educación

La educación debe ser un proceso continuo, donde el grupo multidisciplinario introduce gradual pero persistentemente, hechos acerca de la enfermedad, los cuidados, el tratamiento y el pronóstico⁸⁸. Asimismo, quienes estén en edad fértil deben recibir continuamente educación sexual y reproductiva, enfocada en la planificación familiar y la prevención de conductas de riesgo.

Una vez tomada la decisión de embarazarse, la paciente y su pareja deben asistir a una valoración preconcepcional, con el fin de recibir información sobre los riesgos que implica la gestación, elegir el mejor tratamiento posible y educar en la prevención y manejo de las recaídas, para minimizar los riesgos⁸⁹. Es importante precisar la necesidad de ser adherente a la terapia (farmacológica y no farmacológica) para evitar las recaídas.⁹⁰

En este punto, el químico farmacéutico interviene a través de la educación en salud y el seguimiento farmacoterapéutico (SFT), contribuyendo al logro de los objetivos terapéuticos, mediante la promoción del compromiso de la paciente y de su pareja, para la asistencia a las citas programadas con el equipo asistencial, la prevención, detección y resolución de problemas relacionados con el uso de los medicamentos (PRUM) y el favorecimiento del trabajo multidisciplinario, buscando estrategias de mayor efectividad y menor riesgo para el binomio madre-hijo.

3.1.2 Anticoncepción

Toda mujer en edad reproductiva debe recibir educación en el uso de medidas anticonceptivas, considerando que la planeación del embarazo permite un mayor control de la enfermedad antes, durante y después del mismo y que muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento del TAB son teratogénicos o embriotóxicos^{91,92}.

El psiquiatra, en conjunto con el equipo multidisciplinario de salud, debe conocer los métodos anticonceptivos más indicados en esta población y sus posibles interacciones con los psicofármacos, para poder aconsejar a las pacientes de manera oportuna⁹³. Al mismo tiempo, durante las visitas de control se debe abordar el tema de la anticoncepción y, en lo posible, involucrar a la pareja en esta discusión, para tomar una conducta acertada.

Las medidas anticonceptivas no hormonales se utilizan principalmente en las pacientes con TAB que fuman o tienen algunas condiciones, como sobrepeso, diabetes, migraña, enfermedad cardiovascular y/o antecedentes familiares de cáncer de mama, por la posibilidad de exacerbación o desarrollo de estos problemas de salud⁹⁴. En las mujeres tratadas con medicamentos como CBZ, OXC y VPA, no se recomiendan anticonceptivos orales combinados, anillo vaginal ni píldoras de solo progestágeno, debido al riesgo de interacciones medicamentosas y la reducción del efecto anticonceptivo. En este caso, pueden utilizarse métodos anticonceptivos de larga duración, como el sistema intrauterino de liberación hormonal, dispositivos intrauterinos que contienen cobre (DIU), inyecciones de depósito de progestágeno o métodos de barrera.⁹¹

3.1.3 Nutrición

Debe aconsejarse una dieta balanceada, saludable y rica en folatos, con el fin de promover un embarazo adecuado. Desde la consulta preconcepcional, hasta la semana 12 de embarazo, se recomienda la suplementación con 400 microgramos/día de ácido fólico, para prevenir defectos congénitos del tubo neural (anencefalia o espina bífida)⁹⁵.

En la consulta preconcepcional es necesario determinar el riesgo que se corre por deficiencia de hierro, para identificar y tratar la posible anemia resultante. La evidencia actual, recomienda el suplemento de hierro + ácido fólico de forma rutinaria a todas las gestantes con embarazo de curso normal, aunque las pacientes con valores de hemoglobina (Hb) superiores a 14 g/dL no requieren la suplementación con hierro, de forma rutinaria. Esta medida puede mejorar resultados perinatales, como el bajo peso al nacer y disminuir el riesgo de anemia en el posparto y la lactancia. Al mismo tiempo, se debe concienciar a la mujer sobre la importancia de una dieta rica en calcio y el consumo de suplementos, si la ingesta diaria de este nutriente resulta insuficiente.⁹⁵

La ingesta de hierro y calcio se debe realizar en distintos horarios, con una diferencia de por lo menos una hora entre ellos, dos horas antes o después de las comidas principales y sin pasarlos con leche, para no alterar la absorción.⁹⁵

3.2 Farmacoterapia

En el abordaje farmacoterapéutico de la gestante con TAB, deben considerarse las implicaciones de la exposición a medicamentos, los riesgos teratogénicos derivados de su uso y los posibles desenlaces que se puedan presentar, como resultado de prescindir de los medicamentos, incluyendo: 1) Aumento del riesgo de episodios afectivos recurrentes, principalmente si los medicamentos fueron suspendidos de manera abrupta (por ejemplo, en menos de dos semanas), lo cual puede significar un aumento en la exposición y dosis

más altas en comparación con las habituales; 2) Incertidumbre frente a la eficacia de los medicamentos que se interrumpieron, cuando vuelvan a ser restablecidos (mismo nivel de eficacia que tenían los medicamentos antes de su interrupción) y 3) Aumento de la frecuencia de episodios del estado del ánimo posparto, en las pacientes que no son tratadas con medicamentos durante el embarazo. Igualmente, el historial psiquiátrico de la paciente y la respuesta previa a medicamentos, son factores a tener en cuenta, al momento de definir la estrategia terapéutica.

La tabla 8.3 muestra los principios generales que deben aplicarse al momento de iniciar el tratamiento, a las mujeres gestantes con TAB.

Tabla 8.3. Principios generales para el inicio de la farmacoterapia en gestantes

• Evaluar la seguridad / funcionamiento
• Establecer el entorno de tratamiento
• Descartar causas médicas
• Interrumpir la cafeína, el alcohol y las sustancias ilícitas
• Considerar la conducta

Tomada de⁹⁶: Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord.* 2009 May;11(3):225-55.

Por lo anteriormente descrito, los clínicos se pueden enfrentar a varios escenarios:

- Conservar la farmacoterapia existente durante la preconcepción, el embarazo y el parto.
- Durante el período de preconcepción, hacer cambio de los medicamentos por una terapia que implique menor riesgo de teratogénesis.
- Suspender el tratamiento farmacológico antes de la concepción y reiniciar los medicamentos durante el segundo o tercer trimestre (cuando se completa la organogénesis), según criterio médico.
 - Suspender el tratamiento farmacológico previo a la concepción y permanecer libre de medicamentos durante el embarazo y el parto.

Después del primer trimestre de embarazo, el riesgo de teratogénesis disminuye con el tiempo y es más seguro incluir en la terapia farmacológica, combinaciones de medicamentos y aumentar las dosis en el segundo y tercer trimestre del embarazo, para evitar disminuciones en las concentraciones plasmáticas, por los cambios fisiológicos propios de la gestación que alteran la farmacocinética de los medicamentos⁹⁷. Algunos autores, sugieren considerar el reinicio de la farmacoterapia en el segundo o tercer trimestre del embarazo (menos riesgo teratogénico), una vez se haya superado el riesgo de la exposición durante la organogénesis. Sin embargo, no existe una guía clara sobre si esto debe hacerse de forma automática o si es preferible esperar a los primeros signos de una posible recaída.

De todas formas, si existe la indicación para el uso de medicamentos en el embarazo, es conveniente elegir los que tengan evidencia de menores efectos teratogénicos, favoreciendo la monoterapia sobre la terapia combinada y prescribiendo dosis bajas (en el extremo inferior del rango terapéutico), para minimizar la exposición y, consecuentemente, los riesgos⁸⁴.

3.2.1 Efectos teratogénicos de los psicofármacos⁹⁸

Un teratógeno es cualquier agente que utilizado en el primer trimestre de embarazo, se asocia con un mayor riesgo de malformaciones fetales. Actualmente, se utiliza la clasificación de la Food and Drugs Administration (FDA) para definir el potencial teratógeno de los medicamentos, a partir de los estudios en animales y en humanos, como se describe en la tabla 8.4.⁹⁹

Tabla 8.4. Categorías de riesgo de la Food and Drug Administration (FDA)

Categoría	Recomendación	Observaciones
A	Estudios Controlados no han demostrado riesgo	Estudios adecuados en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto durante el embarazo. Son remotas las posibilidades de daño fetal.
B	No hay descritos riesgos para el feto humano.	Estudios en animales no han mostrado riesgo teratógeno aunque no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o bien los estudios en animales han mostrado efectos secundarios no confirmados. Generalmente, se acepta el uso de medicamentos de esta categoría durante el embarazo.
C	No puede descartarse riesgo fetal	Estudios sobre animales han mostrado efectos secundarios fetales (teratógenos, embriocidas u otros), sin que existan estudios controlados en mujeres gestantes; o no se dispone de estudios en animales ni en mujeres. Estos fármacos se utilizarán solo en caso de que los beneficios superen a los potenciales riesgos fetales.

Continúa página 197

D	Hay indicios de riesgo fetal	A veces los posibles beneficios del fármaco pueden ser aceptables a pesar del riesgo (por ejemplo, si el fármaco se requiere para tratar una enfermedad que amenaza la vida, o una enfermedad grave para la que no pueden usarse otros fármacos más seguros).
X	Contraindicado en el embarazo	Tanto los estudios en animales como en humanos han puesto de manifiesto evidentes riesgos para el feto que superan claramente cualquier beneficio.

Tomada de¹⁰⁰: Muñoz OL, Domínguez FP. Fármacos y embarazo. **Jano: Medicina y humanidades.** 2010; 66-71

3.2.2 Exposición a psicofármacos durante la lactancia¹⁰¹

La facilidad para que los medicamentos atraviesen las membranas biológicas, depende de su peso molecular, de su solubilidad en lípidos y de su estado de ionización; éstos, pasan en forma liposoluble y alcanzan el equilibrio, cuando la cantidad del fármaco no ionizado es igual en ambos lados de la membrana. Las concentraciones altas en el plasma, aumentan su paso hacia la leche materna, por el posible efecto de difusión. Sin embargo, ocurre lo contrario cuando las concentraciones son bajas y, en consecuencia, disminuye de manera considerable la concentración del fármaco en la leche.

El tratamiento durante la lactancia en esta población, está enfocado en minimizar los posibles efectos adversos derivados de la exposición del lactante a los medicamentos y procurar mantener un adecuado estado de salud mental en la madre. Los estabilizadores del ánimo como la CBZ y el VPA, han sido considerados compatibles con la lactancia; sin embargo, LTG y Li, deben usarse bajo precaución.⁸⁸ A su vez, la CLZ y la OLZ están contraindicadas en éste período, aunque se requiere de mayor evidencia a largo plazo sobre los efectos de la exposición a estos fármacos. El uso de dosis relativamente bajas de benzodiazepinas, no parece estar contraindicado. No obstante, los niños tienen menos capacidad de metabolizar las benzodiazepinas y la sedación podrían desencadenar dificultades para la alimentación, incluso si la dosis recibida por la madre es baja.

En la tabla 8.5 se muestra la clasificación del riesgo asociado al uso de medicamentos en el período de lactancia.

Tabla 8.5. Riesgo de los medicamentos en leche materna

Categoría		Observaciones
Más segura	L1	Los medicamentos han sido utilizados por un gran número de madres lactantes sin ningún aumento observado de efectos adversos en el lactante. Los estudios controlados en mujeres que amamantan no demuestran un riesgo para el bebé y la posibilidad de daño al lactante es remota; o el producto no es biodisponible por vía oral en un lactante.
Seguro	L2	Se ha estudiado su uso en un número limitado de mujeres lactantes, sin un aumento de los efectos adversos en el lactante. La evidencia de riesgo es remota para el lactante.
Moderadamente seguro	L3	No hay estudios controlados en mujeres que estén lactando, sin embargo, es posible que se desarrollen efectos adversos en el lactante; o, estudios controlados muestran efectos adversos no amenazantes o mínimos. Los medicamentos deben administrarse sólo si el beneficio justifica el riesgo para el lactante.
Posiblemente peligroso	L4	Existe evidencia positiva de riesgo a un lactante o para la producción de leche, pero los beneficios de su uso en las madres que amamantan pueden ser aceptables a pesar del riesgo para el lactante (por ejemplo, si se necesita el medicamento para una enfermedad grave en una situación peligrosa para la vida o cuando los medicamentos más seguros no se pueden usar o no son eficaces).
Contraindicado	L5	Los estudios realizados en las madres lactantes han demostrado que no es significativo y documentado el riesgo para el lactante en base a la experiencia humana, o se trata de un medicamento que tiene un alto riesgo de causar un daño significativo a un bebé. El riesgo de usar el medicamento en las mujeres que amamantan supera claramente cualquier posible beneficio de la lactancia materna. El fármaco está contraindicado en mujeres que están amamantando a un bebé.

Tomada de¹⁰²: Hale T. Medications and Mothers' Milk. 9th ed. Amarillo, Tex Pharmasoft Publishing 2000; 514- 515

3.2.3 Medicamentos prescritos para el tratamiento del TAB en el embarazo^{87,103,104,105,106}

En la tabla 8.6, se presenta la clasificación del riesgo en embarazo y lactancia, de los medicamentos usados para el tratamiento del TAB; posteriormente, se detallan las principales características de efectividad y seguridad de los psicofármacos, en el contexto de la gestación.

Tabla 8.6. Clasificación del riesgo y anomalías congénitas de los psicofármacos prescritos en embarazo y lactancia

Medicamento	Categoría de riesgo en el embarazo	Periodo de mayor riesgo en el embarazo	Desarrollo de anomalías congénitas	Riesgo en la lactancia
Benzodiazepinas				
Benzodiazepinas	D	1 trimestre	Mayor riesgo labio leporino y paladar hendido	L3
Antiepilépticos y estabilizadores del ánimo				
Carbonato de Litio	D	1 trimestre	Malformaciones cardiovasculares. Anomalía de Ebstein.	L4
Valproato	D	1 trimestre	Malformaciones en el tubo neural 1 a 2% de los expuestos, anomalías cardíacas y faciales.	L2
Carbamazepina	D	1 trimestre	Defectos craneoencefálicos (11%) en el tubo neural (0.5 – 1%), hipoplasia ungueal (26%), retardo en el desarrollo (20%)	L2
Lamotrigina	C	1 trimestre	Disminuye las concentraciones de folato en animales. Aumento de fisuras orales palatina y labial	L3
Antidepresivos				
Fluoxetina	C	Tercer trimestre de embarazo	Problemas de salud asociados al uso de Fluoxetina en el recién nacido: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, inestabilidad en la temperatura, dificultad para alimentarse, hipoglicemia.	L2 = niños - L3 = neonatal
Sertralina	C	Tercer trimestre de embarazo	Problemas de salud en el recién nacido: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, inestabilidad en la temperatura, dificultad para alimentarse, hipoglicemia.	L2

Continúa página 200

Bupropion	C	No hay evidencia de alteración en las etapas del embarazo	No hay evidencia de alteración teratogénica durante el embarazo, sin embargo, el riesgo de aborto espontáneo puede estar incrementado.	L3
Antipsicóticos típicos				
Haloperidol	C	No hay evidencia de alteración en las etapas del embarazo	No se han asociado anomalías congénitas.	L2
Pipotiazina	C	SD	Se han presentado casos de ictericia prolongada, hipo o hiperreflexia y efectos extrapiramidales en neonatos, con la utilización de Pipotiazina en el tercer trimestre del embarazo.	L3
Antipsicóticos atípicos				
Aripiprazol	C	1 trimestre	Aripiprazol ha demostrado de desarrollo de toxicidad y teratogenicidad en modelos animales.	L3
Clozapina	B	No hay evidencia de alteración en las etapas del embarazo	No hay evidencia de alteración teratogénica en el embarazo.	L3
Olanzapina	C	No hay evidencia de alteración en las etapas del embarazo	No hay evidencia de alteración teratogénica en el embarazo, sin embargo, su uso a largo plazo tiene que ser observado.	L2
Quetiapina	C	No hay evidencia de alteración en las etapas del embarazo	No hay evidencia de alteración teratogénica en el embarazo.	L4
Risperidona	C	1 y 3 trimestre de embarazo.	Estudios animales muestran aumento en la mortalidad fetal, agenesia del cuerpo calloso	L3
Ziprasidona	C	1 trimestre	Desarrollo de toxicidad demostrada en ensayos animales.	L4
Asenapina	C	No hay evidencia de alteración en las etapas del embarazo	Estudios en animales se han relacionado con un aumento de las pérdidas post-implantación, retraso en la osificación, disminución del peso y de la supervivencia fetal en estos animales.	L4

Continúa página 201

Lurasidona	B	Tercer trimestre del embarazo	La utilización de Lurasidona en el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar síntomas como abstinencia, problemas con la respiración o de alimentación, inquietud, temblores, y músculos rígidos o flácidos.	L4
Amisulprida	C	Tercer trimestre del embarazo	La utilización de Amisulprida en el tercer trimestre del embarazo, corren el riesgo de síntomas extrapiramidales y/o síntomas abstinencia después del parto.	L2

Tomado y modificado de¹⁰⁷: ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008 Apr; 111(4):1001-20.

3.2.3.1 Litio: La farmacocinética del Li se altera durante el embarazo como consecuencia de los cambios en la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), que aumenta en los dos primeros trimestres del embarazo, disminuye a finales del tercer trimestre y retorna a los niveles previos al embarazo, poco después del parto. El ajuste de la dosis de Li es proporcional al cambio de la TFG, para mantener las concentraciones plasmáticas en niveles similares a los presentados antes de la gestación. Hasta el momento, no se han reportado alteraciones significativas en la farmacocinética asociada a los cambios gastrointestinales, la disminución de la acidez gástrica o el aumento de tiempo de tránsito alimentario.

El Li se ha asociado con teratogenicidad y toxicidad fetal en estudios de modelos animales de laboratorio y en seres humanos. Una alta incidencia de malformaciones, fueron observadas en ratones y ratas embarazadas (a dosis altas de hasta 200 mg/kg, vía oral o intraperitoneal), las cuales incluyen: defectos del ojo, del oído externo, huesos deformados y paladar hendido. Además se han reportado anomalías auriculares en bebés expuestos. La mayor preocupación, es la exposición intrauterina en humanos, que están bien documentadas como malformaciones cardíacas, anomalías en la válvula tricúspide y, en particular, la anomalía de Ebstein. El riesgo de malformaciones cardíacas se ha estimado en 1 en 1000 con la exposición intrauterina a niveles terapéuticos de Li.^{96,108,109}

3.2.3.2 Valproato: Durante el embarazo, se disminuye la albúmina plasmática en la madre y los niveles de ácidos grasos libres también pueden variar, aumentando la fracción libre de VPA en un 10% a 20%, durante el primer trimestre. Se han medido los

metabolitos activos a partir de muestras sanguíneas de la madre y se ha observado una acumulación fetal de VPA y dos de sus metabolitos. Esto se atribuye a los cambios que se presentan en las proteínas plasmáticas maternas⁸⁴.

El VPA se ha asociado con resultados teratogénicos y tóxicos en el feto. Las anomalías congénitas de mayor preocupación son las malformaciones del tubo neural, que puedan resultar en el primer trimestre por exposición al medicamento, con una frecuencia de 1-3.8%. Esta malformación, se sugiere que es causada por un aumento en la carga de radicales libres asociada con el metabolito valproato-4-eno. El aumento de la dosis aumenta los resultados teratogénicos lo cual se ha demostrado en modelos animales.¹¹⁰ Con la utilización de este medicamento, se han reportado malformaciones congénitas del tubo neural, espina bífida, hidrocefalia y mielomeningocele. Otras malformaciones graves se han documentado en menor proporción e incluyen anomalías esqueléticas, microcefalia y la displasia septo-óptica o síndrome DeMorsier.

Se sugiere valorar el riesgo/beneficio en las mujeres que reciban habitualmente tratamiento con VPA y, si es posible, cambiar de medicamento para evitar los efectos teratogénicos. Se sugiere que el cambio de la terapia se realice al menos en los tres a seis meses previos a la concepción, con el fin de evaluar la efectividad de la nueva terapia. La disminución del VPA debe ser gradual para evitar recaídas y la pauta del nuevo medicamento debe incrementarse paulatinamente, hasta alcanzar la dosis terapéutica deseada. Si se requiere el uso de VPA, se recomiendan dosis divididas, teniendo precaución con las dosis altas. Asimismo, es necesario suplementar ácido fólico, para reducir el riesgo de defectos del tubo neural⁸⁴.

3.2.3.3 Carbamazepina: Durante el embarazo, los niveles de proteína plasmática disminuyen, lo que afecta el total de la concentración efectiva de CBZ en sangre. Sin embargo, los estudios han demostrado que la concentración de la fracción libre de este fármaco en el plasma no varía significativamente con el embarazo. La CBZ ha demostrado no inducir la CYP3A4 en la placenta humana, aunque la exposición transplacentaria se ha asociado con una disminución de la vitamina K y del ácido fólico en el feto, presumiblemente debido a la inducción enzimática. Tres de sus metabolitos han sido medidos en sangre del cordón umbilical y, cuando se compararon las concentraciones séricas maternas, los resultados no mostraron evidencia de acumulación fetal¹¹¹

La CBZ se ha asociado con resultados teratogénicos y tóxicos en el feto. En un estudio que incluyó 984 neonatos con exposición intrauterina al medicamento, se observaron nueve casos de espina bífida, constituyendo un riesgo de aproximadamente el 1%, o 0.03% de prevalencia más alta de lo esperado en la población. Otras malformaciones

graves han sido notificadas con la exposición a CBZ, como: defectos craneofaciales menores e hipoplasia, paladar hendido, anomalías cardiovasculares y del tracto urinario, hepatitis colestásica transitoria en un recién nacido y la reducción de la edad gestacional al momento del parto.

Como se describió con el VPA, se debe valorar el riesgo-beneficio en las pacientes que reciban tratamiento con CBZ, para prevenir los efectos teratogénicos asociados a este medicamento. Al mismo tiempo, muchos autores consideran que la CBZ solo debe usarse cuando otras opciones terapéuticas no están disponibles y, de ser posible, evitar su uso en el primer trimestre de la gestación. En caso de ser necesaria su utilización, se recomiendan dosis divididas, teniendo precaución con las dosis altas, monitorización cercana y suplementación de ácido fólico, para reducir el riesgo de defectos del tubo neural. Igualmente, algunos expertos sugieren la suplementación con vitamina K en el último mes del embarazo^{84,107}.

3.2.3.4 Lamotrigina: La LTG se metaboliza exclusivamente por medio de la glucuronidación, un proceso metabólico que es inmaduro en el feto y el recién nacido, lo que puede aumentar la exposición del feto y una mayor severidad de las anomalías congénitas. Se ha evidenciado un incremento significativo en la tasa de depuración durante el embarazo, sin embargo, después del parto esta tasa de aclaramiento retorna rápidamente a los niveles normales.¹¹²

La LTG se ha asociado con efectos teratogénicos y tóxicos durante el primer trimestre de gestación, incrementando el riesgo de fisuras orales (palatina y labial). Otras anomalías descritas, pero con menor frecuencia incluyen anencefalia, defectos del tabique ventricular y erupción de la piel en el neonato. No obstante, en aquellas pacientes que planean o se encuentran en embarazo, la LTG es una opción potencial para el tratamiento de mantenimiento, debido a sus efectos protectores frente a la depresión bipolar, la tolerabilidad general y su perfil de seguridad en relación con otros estabilizadores del ánimo.¹⁰⁷

3.2.3.5 Risperidona: Altas dosis de RSP, se han relacionado con toxicidad materna en animales; sin embargo, no se han observado efectos teratogénicos en la descendencia. De los resultados conocidos y presentados por el laboratorio fabricante, se documentaron 8 reportes de malformaciones, sin un patrón para el desarrollo de los defectos.

Aunque existe más información que apoya la eficacia del Li comparado con RSP en el tratamiento de mantenimiento del TAB, no se ha observado una asociación entre la RSP y el riesgo de malformaciones mayores¹¹³, mientras que el Li es generalmente considerado

como teratógeno. Esta preferencia por la RSP para el tratamiento de las pacientes embarazadas con TAB, es consistente con las guías prácticas del Instituto Nacional del Reino Unido para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE)¹¹⁴.

3.2.3.6 Quetiapina: Aunque los estudios realizados con QTP en animales, no encontraron un mayor riesgo de defectos tóxicos o teratógenos en el nacimiento, aun es limitada la información acerca de los riesgos potenciales en el recién nacido.¹¹⁵ Como se describió con la RSP, la evidencia que apoya el uso de la QTP en lugar del Li, es consistente con las guías prácticas del Instituto Nacional del Reino Unido para la Salud y la Excelencia Clínica.¹¹⁴

3.2.3.7 Olanzapina: En los estudios realizados en ratas y conejos, no se observaron efectos teratógenos o tóxicos en dosis superiores (hasta 7 veces las recomendadas en humanos) a las utilizadas habitualmente en la práctica clínica. Sin embargo, la OLZ se ha asociado con aumento de peso, diabetes gestacional, resistencia a la insulina y preeclampsia, por lo cual, el aumento de peso, los niveles de azúcar en la sangre y la presión arterial deben ser monitorizados cuidadosamente en pacientes que están siendo tratadas con este medicamento⁸⁴.

3.2.3.8 Aripiprazol: Aunque no se han realizado estudios en mujeres embarazadas y se desconoce si ARP puede causar malformaciones en humanos, en los estudios realizados en animales se incrementaron las tasas de hernia diafragmática en las crías de ratas. Además, se observaron otros defectos, incluyendo disminución del peso fetal, testículos no descendidos y alteración en la osificación del esqueleto, lo que equivale a un retraso en la maduración. Se sugiere el uso de ARP, solo cuando el beneficio supere el riesgo para el feto¹¹⁵.

3.2.3.9 Ziprasidona: Los estudios en animales han demostrado los posibles efectos teratógenos de ZPS, a dosis similares a las dosis terapéuticas humanas, sin embargo, el efecto sobre los humanos sigue siendo poco clara. Se sugiere el uso de ZPS, solo cuando el beneficio supere el riesgo para el feto¹¹⁶.

3.2.3.10 Antidepresivos: La relativa seguridad de los antidepresivos durante el embarazo, se ha establecido a través de miles de exposiciones y, hasta donde se conoce, no están asociados con un mayor riesgo de malformaciones. No obstante, su utilización se ha relacionado con aumento de los nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, mayor riesgo de aborto espontáneo y síndrome de abstinencia neonatal,¹⁰³ por lo cual, la determinación de su uso durante el embarazo, debe ser individualizada⁹⁶.

3.2.3.11 Benzodiazepinas: La exposición a benzodiazepinas en el útero se ha asociado con teratogenicidad en algunos estudios, particularmente hendiduras orofaciales. A su vez, en los estudios preclínicos con animales se ha observado que estos medicamentos pueden interferir con el cierre del paladar. Por su parte, otros reportes de estudios prospectivos sugieren que el riesgo de malformación con la exposición a estos medicamentos, durante el primer trimestre del embarazo, en dosis terapéuticas, es bajo. La utilización de benzodiazepinas en el último trimestre de embarazo produce en el neonato el "síndrome del niño flojo", que se caracteriza por la sedación, hipotonía, e hipotermia. Se ha descrito que estos síntomas pueden persistir hasta por tres meses después del parto¹¹⁷.

3.3 Atención en el postparto¹¹⁸

El período postparto es el momento de mayor riesgo de reactivación de la enfermedad y la exacerbación de los episodios del estado de ánimo en mujeres con TAB. Se ha observado que las mujeres con este trastorno, tienen un riesgo 100 veces mayor que las mujeres sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica, de desarrollar episodios. Además, quienes han presentado episodios afectivos graves en el postparto, se encuentran en mayor riesgo de desarrollar otro episodio con los embarazos subsiguientes. A pesar de no haber un consenso formal sobre la prevalencia de episodios afectivos en este período, se ha informado que entre 40-67% de las mujeres con TAB, experimentan manía o depresión en esta etapa.¹¹⁹

Algunos autores recomiendan administrar el tratamiento profiláctico en las pacientes con trastorno bipolar, de forma continua durante todo el embarazo, para reducir el riesgo de recaída en el puerperio. En el mismo sentido, a pesar de la escasez de estudios, se considera que los medicamentos profilácticos, como el Li o el VPA, pueden prevenir los episodios del estado de ánimo en esta población¹¹⁸ y se recomienda su prescripción, siempre y cuando se evalúe el riesgo-beneficio para la madre y el recién nacido.

Puntos clave

- La atención integral de los pacientes con TAB, requiere del reconocimiento de las manifestaciones específicas, de acuerdo al grupo etario afectado.
- El tratamiento de los pacientes con TAB requiere un equipo multidisciplinario de salud y un plan terapéutico, según la fase de la enfermedad y las características individuales, familiares y ambientales.
- La AACAP recomienda el uso de Li, VPA y APAs como agentes de primera línea para el manejo del TAB en niños y adolescentes.
- Los niños y ancianos, pueden ser más susceptibles a los efectos adversos de la medicación, como la sedación, la obesidad, efectos extrapiramidales, cambios metabólicos y elevación de la prolactina, entre otros.
- La evaluación de los pacientes ancianos con síntomas de manía, depresión o episodios mixtos requiere un completo examen que permita identificar condiciones médicas potencialmente tratables que contribuyan a los síntomas descritos, considerar los diagnósticos diferenciales y establecer una línea de base, desde la cual puedan monitorearse la respuesta al tratamiento y los efectos adversos.
- La monoterapia es usualmente el primer paso del tratamiento del TAB en los pacientes ancianos, pensando en reducir el potencial de efectos secundarios adicionales que conlleva la polifarmacia.
- El uso de psicofármacos en las gestantes con TAB, implica la valoración de los riesgos y beneficios para el binomio madre-hijo, considerando el potencial teratogénico de los medicamentos, el paso a leche materna y las consecuencias de suprimir la farmacoterapia.
- Si existe la indicación para el uso de medicamentos en el embarazo, es conveniente elegir los que tengan evidencia de menores efectos teratogénicos, favoreciendo la monoterapia sobre la terapia combinada y prescribiendo dosis bajas, para minimizar la exposición y los desenlaces adversos.

Bibliografía

- ¹ Goodwin FK, Jamison KR. Manic depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007. 1262p
- ² Pfeifer JC, Kowatch RA, DelBello MP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: recent progress. *CNS Drugs* 2010; 24:575–593.
- ³ Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, Sawyer SM, Mathers CD. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2093-102.
- ⁴ 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(9):1633–1636
- ⁵ Leverich GS, Post RM, Keck PE Jr, Altshuler LL, Frye MA, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, McElroy SL, Grunze H, Denicoff K, Moravec MK, Luckenbaugh D. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *J Pediatr*. 2007 May;150(5):485-90.
- ⁶ Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, Houck P, Ha W, Iyengar S, Kim E, Yen S, Hower H, Esposito-Smythers C, Goldstein T, Ryan N, Keller M. 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 Jul;166(7):795-804.
- ⁷ Goldstein BI. Pediatric bipolar disorder: more than a temper problem. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):1283-5
- ⁸ Wozniak J, Biederman J, Kwon A, Mick E, Faraone S, Orlovsky K, Schnare L, Cargol C, van Grondelle A. How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates. *Biol Psychiatry*. 2005 Oct 1;58(7):583-8.
- ⁹ Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Sep;44(9):846-71.
- ¹⁰ Wilens TE, Biederman J, Millstein RB, Wozniak J, Hahesy AL, Spencer TJ. Risk for substance use disorders in youths with child- and adolescent-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Jun;38(6):680-5.
- ¹¹ Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Leonard H, Hunt J, Bridge JA, Brent DA, Keller M. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord*. 2005 Dec;7(6):525-35.
- ¹² American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
- ¹³ Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2):194–214.
- ¹⁴ Thomas T, Stansifer L, Findling RL. Psychopharmacology of pediatric bipolar disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Feb;58(1):173-87, xii.
- ¹⁵ McClellan J, Kowatch R, Findling RL, Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46 (1): 107-25
- ¹⁶ NICE clinical guidelines. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, update 2009.

- ¹⁷ Youngstrom E, Meyers O, Demeter C, Youngstrom J, Morello L, Piiparinen R, Feeny N, Calabrese JR, Findling RL. Comparing diagnostic checklists for pediatric bipolar disorder in academic and community mental health settings. *Bipolar Disord*. 2005 Dec;7(6):507-17.
- ¹⁸ Axelson D, Birmaher BJ, Brent D, Wassick S, Hoover C, Bridge J, Ryan N. A preliminary study of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children mania rating scale for children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003 Winter;13(4):463-70.
- ¹⁹ Brent D. *Bipolar disorder in children and adolescents: Assessment and diagnosis*. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- ²⁰ Pavuluri MN, Graczyk PA, Henry DB, Carbray JA, Heidenreich J, Miklowitz DJ. Child- and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: development and preliminary results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 May;43(5):528-37.
- ²¹ Lam DH, McCrone P, Wright K, Kerr N. Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. *Br J Psychiatry*. 2005 Jun;186:500-6.
- ²² Soutullo, César. *Guía Esencial de Psicofarmacología del niño y del Adolescente*. Barcelona: Editorial Médica Panamericana S.A., 2011. 300p
- ²³ Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Feb;37(2):171-8.
- ²⁴ Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, Emslie GJ, Weinberg WA, Rush AJ. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Jun;39(6):713-20.
- ²⁵ Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, Wozniak P, Vigna NV, Abi-Saab W, Saltarelli M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 May;48(5):519-32.
- ²⁶ Biederman J, Joshi G, Mick E, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, Kotarski M, Williams C, Wozniak J. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2010 Apr;16(2):91-102.
- ²⁷ 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 (3): 298-304
- ²⁸ Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47 (1): 9-20
- ²⁹ Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Dec;41(12):1439-46.
- ³⁰ Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J, Kusumakar V. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):687-700.
- ³¹ Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, Wagner K, Findling R, Lin D, Robertson-Plouch C, Xu W, Dittmann RW, Biederman J. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1547-56.
- ³² Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jan;74(1):e100-9.
- ³³ Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, Ivanova S, Carson WH, Chang K. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1441-51.
- ³⁴ Goldstein BI, Sassi R, Diler RS. Pharmacologic treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012 Oct;21(4):911-39.
- ³⁵ Doey T. Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: a clinical review. *J Affect Disord*. 2012;138 Suppl:S15-21. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.031. Epub 2012 Mar 8.
- ³⁶ Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, Strakowski SM. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Mar;45(3):289-97.
- ³⁷ DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado SV, Sorter M, Strakowski SM. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):483-93.
- ³⁸ Goldsmith M, Singh M, Chang K. Antidepressants and psychostimulants in pediatric populations: is there an association with mania? *Paediatr Drugs* 2011;13(4):225-43.
- ³⁹ Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, Calabrese JR. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 May;44(5):409-17.
- ⁴⁰ Yassa R, Nair NP, Iskandar H. Late-onset bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1988;11(1):117-131.
- ⁴¹ Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:865-873.
- ⁴² Young RC. Bipolar mood disorders in the elderly. *Psychiatr Clin North Am*. 1997;20(1):121-136.
- ⁴³ Keck P, Schmader KE. Geriatric bipolar disorder: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- ⁴⁴ Beyer JL, Kuchibhatla M, Cassidy F, Krishnan KR. Stressful life events in older bipolar patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Dec;23(12):1271-5.
- ⁴⁵ Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, Florio LP. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med*. 1988 Feb;18(1):141-53. Erratum in: *Psychol Med* 1988 Aug;18(3):following 792.
- ⁴⁶ Angst J, Bastrup P, Grof P, Hippus H, Poldinger W, Weis P. The course of monopolar depression and bipolar psychoses. *Psychiatr Neurol Neurochir*. 1973;76(6):489-500.
- ⁴⁷ Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord* 2006;8(1):56-64.
- ⁴⁸ Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Huang YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Dec;9(8):868-75.
- ⁴⁹ Tohen M, Castillo J, Pope HG Jr, Herbstein J. Concomitant use of valproate and carbamazepine in bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(1):67-70.
- ⁵⁰ Sajatovic M, Chen P. Geriatric Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin N Am* 34 (2011) 319-333.
- ⁵¹ Goodwin GM, BAP Guideline Group. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacology*. 2009;23(4):346-88.
- ⁵² Umapathy C, Mulsant BH, Pollock BG. Bipolar disorder in the elderly. *Psychiatr Ann* 2000;

- 30:473–480.
- ⁵³ Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, Flint A, Beyer JL, Shulman KI, Reynolds CF 3rd. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: review and recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jul-Aug;12(4):342-57.
- ⁵⁴ Young RC, Schulberg HC, Gildengers AG, Sajatovic M, Mulsant BH, Gyulai L, Beyer J, Marangell L, Kunik M, Ten Have T, Bruce ML, Gur R, Marino P, Evans JD, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS. Conceptual and methodological issues in designing a randomized, controlled treatment trial for geriatric bipolar disorder: GERI-BD. *Bipolar Disord*. 2010 Feb;12(1):56-67.
- ⁵⁵ Gildengers AG, Mulsant BH, Begley AE, McShea M, Stack JA, Miller MD, Fagiolini A, Kupfer DJ, Young RC, Reynolds CF 3rd. A pilot study of standardized treatment in geriatric bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Apr;13(4):319-23.
- ⁵⁶ Shulman KI, Rochon P, Sykora K, Anderson G, Mamdani M, Bronskill S, Tran CT. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ*. 2003 May 3;326(7396):960-1.
- ⁵⁷ Shulman KI. Lithium for Older Adults with Bipolar Disorder Should it Still be Considered a First-Line Agent? *Drugs Aging* 2010; 27 (8): 607-615.
- ⁵⁸ Kessing LV, Søndergård L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Aug;62(8):860-6.
- ⁵⁹ Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Nov;65(11):1331-5.
- ⁶⁰ Kennedy JG. Bipolar Disorder in Late Life: Mania. *Primary Psychiatry*. 2008;15(1):28-33.
- ⁶¹ Gnam W, Flint AJ. New-onset rapid-cycling bipolar disorder in an 87-year-old woman. *Can J Psychiatry* 1993; 38:324–326.
- ⁶² McFarland BH, Miller MR, Strumfjord AA. Valproate use in the older manic patient. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:479–481.
- ⁶³ Risinger RC, Risby ED, Risch SC: Safety and efficacy of divalproex sodium in elderly bipolar patients (letter). *J Clin Psychiatry* 1994; 55:215.
- ⁶⁴ Mordecai DJ, Sheik JI, Glick ID: Divalproex for the treatment of geriatric bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 14:494–496.
- ⁶⁵ Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, Erhart SM, Miller E, Mintz J. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry*. 1999 Mar;60(3):181-6.
- ⁶⁶ Goldberg JF, Sacks MH, Kocsis JH: Low-dose lithium augmentation of divalproex in geriatric mania (letter). *J Clin Psychiatry* 2000; 61:304.
- ⁶⁷ Schneider AL, Wilcox CS: Divalproate augmentation in lithium resistant rapid-cycling mania in four geriatric patients. *J Affect Disord* 1998; 47:201–205.
- ⁶⁸ Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia*. (New York: Raven Press, Ltd.), 1994; 381–390.
- ⁶⁹ Niedermier JA, Nasrallah HA: Clinical correlates of response to valproate in geriatric inpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10:165–168.
- ⁷⁰ Bayer JL, Siegal A, Kennedy JS. Olanzapine, divalproex and placebo treatment, non-head to head comparisons of older adults acute mania. 10th Congress of the International Psychogeriatric Association. Nice (France), September 9–14, 2001.
- ⁷¹ 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 Nov;56(11):514-8.
- ⁷² Madhusoodanan S, Suresh P, Brenner R, Pillai R. Experience with the atypical antipsychotics-risperidone and olanzapine in the elderly. *Ann Clin Psychiatry*. 1999 Sep;11(3):113-8.
- ⁷³ Regenold WT, Prasad M: Use of intravenous valproate in geriatric psychiatry. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9:306–308.
- ⁷⁴ Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):12-20.
- ⁷⁵ Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006 Dec;4(4):347-64.
- ⁷⁶ Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):5-14.
- ⁷⁷ Sajatovic M, Gildengers A, Al Jurdi RK, Gyulai L, Cassidy KA, Greenberg RL, Bruce ML, Mulsant BH, Ten Have T, Young RC. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2011 May;13(3):294-302.
- ⁷⁸ Keck P, Schmadre KE. Keck P, Schmadre KE. Geriatric bipolar disorder: Acute treatment. En: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2013.
- ⁷⁹ Miklowitz DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2008 Nov;165(11):1408-19.
- ⁸⁰ Lam DH, Burbeck R, Wright K, Pilling S. Psychological therapies in bipolar disorder: the effect of illness history on relapse prevention - a systematic review. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):474-82.
- ⁸¹ Keck P, Schmadre KE. Geriatric bipolar disorder: Maintenance treatment and prognosis. En: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2013.
- ⁸² Sajatovic M, Blow FC, Kales HC, Valenstein M, Ganoczy D, Ignacio RV. Age comparison of treatment adherence with antipsychotic medications among individuals with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007
- ⁸³ Van Mullem C, Tillett J. Psychiatric disorders in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2009;23(2):124-30
- ⁸⁴ Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Manber R, Viguera A, Suppes T, Altshuler L. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):608-20.
- ⁸⁵ Sharma V, Penava D. Screening for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32:278-81.
- ⁸⁶ Chessick CA, Dimidjian S. Screening for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 13:233-48.
- ⁸⁷ Vega P, Barbeito S, Ruiz de Azúa S, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Ortega I, Saenz M, González-Pinto A. Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011; 7: 663-76.
- ⁸⁸ Correa E., Holmgren D. Trastorno bipolar en el periodo reproductivo. *Avances en Psiquiatría Biológica*. 2005; 6: 32 - 48

- ⁸⁹ Guía de práctica clínica, Diagnóstico y Tratamiento del trastorno bipolar, México: secretaria de salud; 2009.
- ⁹⁰ Hirschfield RMA. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, second edition [online]. Disponible en URL: <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1682557> [Consultado abril 2014]
- ⁹¹ Magalhães PV, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M. Use of contraceptive methods among women treated for bipolar disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2009 Jun;12(3):183-5.
- ⁹² Ozcan NK, Boyacıoğlu NE, Enginkaya S, Dinç H, Bilgin H. Reproductive health in women with serious mental illnesses. *J Clin Nurs*. 2014 May;23(9-10):1283-91. doi: 10.1111/jocn.12332. Epub 2013 Oct 8. PubMed PMID: 24720577.
- ⁹³ Dulanto Banda R, Reza Goyanes M, Blasco Amaro JA, Fernández de Larrea Baz N. Estándares de uso adecuado de Tecnologías Sanitarias. Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Lain Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N° 2006/02-04
- ⁹⁴ Seeman MV, Ross R. Prescribing contraceptives for women with schizophrenia. *J Psychiatr Pract*. 2011 Jul;17(4):258-69.
- ⁹⁵ Ministerio de Salud y Protección Social República de Colombia. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Guía Disponible en URL: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/Embarazo/GPC_Prof_Sal_Embarazo.pdf. [Consultado abril 2014]
- ⁹⁶ Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009 May;11(3):225-55.
- ⁹⁷ Deligiannidis KM. Therapeutic drug monitoring in pregnant and postpartum women: recommendations for SSRIs, lamotrigine, and lithium. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:649.
- ⁹⁸ Nguyen HT, Sharma V, McIntyre RS. Teratogenesis associated with antibipolar agents. *Adv Ther*. 2009 Mar;26(3):281-94.
- ⁹⁹ Abad FJ, Pons J, Micó M, Casterá DE, Bellés MD, Sánchez A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. *FAP* 2005; 3: 49-61
- ¹⁰⁰ Muñoz, O. L., & Domínguez, F. P. Fármacos y embarazo. *Jano: Medicina y humanidades*. 2010; 66-71
- ¹⁰¹ Gutierrez R. Pasaje de Fármacos a la Leche Materna Extractado del Vademécum Pediátrico del Hospital de Niños. 2002; 6a edición.
- ¹⁰² Hale T. Medications and Mothers' Milk. 9th ed. Amarillo, Tex Pharmasoft Publishing 2000; 514- 515
- ¹⁰³ Dodd S, Berk M. The safety of medications for the treatment of bipolar disorder during pregnancy and the puerperium. *Curr Drug Saf*. 2006; 1: 25-33.
- ¹⁰⁴ Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. *Surg Clin North Am*. 2008; 88:391-401
- ¹⁰⁵ Haas DM, Hebert MF, Soldin OP, Flockhart DA, Madadi P, Nocon JJ, Chambers CD, Hankins

- GD, Clark S, Wisner KL, Li L, Renbarger JL, Learman LA. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Second International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clin Transl Sci*. 2009; 2:439-43.
- ¹⁰⁶ Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia*. 2008;49, 9:43-55.
- ¹⁰⁷ ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr; 111(4):1001-20.
- ¹⁰⁸ Sharma V. Management of bipolar II disorder during pregnancy and the postpartum period-Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16: 33-41.
- ¹⁰⁹ Blake LD, Lucas DN, Aziz K, Castello-Cortes A, Robinson PN. Lithium toxicity and the parturient: case report and literature review. *Int J Obstet Anesth*. 2008;17:164-9.
- ¹¹⁰ Cohen LS. Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 9:4.
- ¹¹¹ Pienimäki P, Hartikainen AL, Arvela P, Partanen T, Herva R, Pelkonen O, Vähäkangas K. Carbamazepine and its metabolites in human perfused placenta and in maternal and cord blood. *Epilepsia*. 1995 Mar;36(3):241-8.
- ¹¹² Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, Pennell PB, Baldessarini RJ. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord*. 2008; 10:432-6.
- ¹¹³ McCauley-Elsom K, Gurvich C, Elsom SJ, Kulkarni J. Antipsychotics in pregnancy. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2010 Mar;17(2):97-104.
- ¹¹⁴ National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2006.
- ¹¹⁵ Iqbal MM, Aneja A, Rahman A, Megna J, Freemont W, Shiplo M, Nihilani N, Lee K. The potential risks of commonly prescribed antipsychotics: during pregnancy and lactation. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005 Aug;2(8):36-44.
- ¹¹⁶ Werremeyer A. Ziprasidone and citalopram use in pregnancy and lactation in a woman with psychotic depression. *Am J Psychiatry*. 2009 Nov;166(11):1298.
- ¹¹⁷ Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*. 2010 Mar;22(1):90-3.
- ¹¹⁸ Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, Koorengel KM, Steegers EA, Kushner SA. Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry*. 2012; 169:609-15.
- ¹¹⁹ Marangell LB. Current issues: women and bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10:229-38.

Anexo 1

MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE TRASTORNOS MENTALES, ACTUALMENTE EN SU QUINTA EDICIÓN (DSM-5) ¹

Criterios DSM-5 para el episodio maníaco

A. Un período bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o la actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej. se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.

6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).

7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej. dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

C. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.

D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

Nota: Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (por ej. medicación, la terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.

Nota: Los criterios A-D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

Crterios DSM-5 para el episodio hipomaníaco

A. Un período bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual, y han estado presentes en un grado significativo:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej. se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).

3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.

4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.

5. Facilidad de distracción: (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.

6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.

7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej. dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

C. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas. **D.** La alteración del estado del ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.

D. La alteración del estado del ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas. **F.** El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej. una droga de abuso, un medicamento, otro tratamiento).

E. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco.

F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej. una droga de abuso, un medicamento, otro tratamiento).

Nota: Un episodio hipomaniaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej. lmedicación, la terapia electroconvulsiva), pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, es prueba suficiente para un episodio hipomaníaco. Sin embargo, se recomienda precaución porque uno o dos síntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación después del uso de antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio de hipomanía, ni necesariamente indicativo de una diátesis bipolar.

Nota: Los criterios A-F constituyen un episodio hipomaniaco. Los episodios hipomaniacos son frecuentes en el trastorno bipolar I, pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

Crterios DSM-5 para el episodio depresivo mayor

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluye los síntomas que se puedan atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej. se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej. se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable).
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej. modificación de más del 5 % del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado).
4. Insomnio o hipersomnias casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor. Los episodios de depresión mayor son frecuentes en el trastorno bipolar I, pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (por ej. duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o una discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, falta del apetito y pérdida de peso descritos en el Criterio A, que pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería considerar atentamente la presencia de un episodio de depresión mayor, además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida¹.

Crterios DSM-5 para el diagnóstico de TAB I

A. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco (Criterios A-D bajo "Episodio maníaco" antes citados).

B. La aparición del episodio(s) maníaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.

¹ Para distinguir el duelo de un episodio de depresión mayor (EDM), es útil tener en cuenta que en el duelo el afecto predominante es el sentimiento de vacío y pérdida, mientras en un EDM, es el estado de ánimo deprimido persistente y la incapacidad de esperar felicidad o placer. La disforia en el duelo probablemente disminuye de intensidad en días o semanas y se produce en oleadas; las denominadas punzadas del duelo. Estas oleadas tienden a asociarse a pensamientos o recuerdos del difunto. El estado de ánimo deprimido de un EDM es más persistente y no se asocia a pensamientos o preocupaciones específicos. El dolor del duelo puede ir acompañado de humor y emociones positivas que no son característicos de la intensa infelicidad y miseria que caracterizan a un EDM. El contenido de los pensamientos asociados al duelo generalmente presenta preocupación vinculada a pensamientos y recuerdos del difunto, y no la autocritica o la rumiación pesimista que se observa en un EDM. En el duelo, la autoestima por lo general se conserva, mientras que en un EDM son frecuentes los sentimientos de inutilidad y de desprecio por uno mismo. Si en el duelo existen ideas de auto anulación, implican típicamente la percepción de haber fallado al difunto (p. ej. no haberlo visitado con más frecuencia, no decirle lo mucho que lo quería). Si un individuo en duelo piensa en la muerte y en el hecho de morir, estos pensamientos se centran por lo general en el difunto y posiblemente en “reunirse” con él, mientras que en un EDM estos pensamientos se centran en poner fin a la propia vida debido al sentimiento de inutilidad, de no ser digno de vivir o de ser incapaz de hacer frente al dolor de la depresión.

Crterios DSM-5 para el diagnóstico de TAB II

Para un diagnóstico de trastorno bipolar II es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio hipomaniaco actual o pasado y los criterios siguientes para un episodio de depresión mayor actual o pasado.

A. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio hipomaniaco (criterios A-F en “Episodio hipomaniaco” antes citado) y al menos para un episodio de depresión mayor (Criterios A-C en “Episodio depresivo mayor” antes citado).

B. Nunca ha habido un episodio maniaco.

C. La aparición del episodio(s) hipomaniaco(s) y de depresión mayor no se explican mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes, u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificado o no especificados.

D. Los síntomas de depresión o la incertidumbre causada por la alternancia frecuente de períodos de depresión e hipomanía provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

Crterios DSM-5 para el diagnóstico de trastorno ciclotímico

A. Durante dos años como mínimo (al menos un año en niños y adolescentes) han existido numerosos períodos con síntomas hipomaniacos que no cumplen los criterios para un episodio hipomaniaco, y numerosos períodos con síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio de depresión mayor.

B. Durante el período de dos años citado anteriormente (un año en niños y adolescentes), los períodos hipomaniacos y depresivos han estado presentes al menos la mitad del tiempo y el individuo no ha presentado síntomas durante más de dos meses seguidos.

C. Nunca se han cumplido los criterios para un episodio de depresión mayor, maniaco o hipomaniaco.

D. Los síntomas del Criterio A no se explican mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes, u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.

E. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento) o a otra afección médica (p. ej. hipertiroidismo).

F. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

Bibliografía

¹ Asociación Americana de Psiquiatría, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5a Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014. Versión traducida al español. CIBERSAM, 2014. Editorial Médica Panamericana.

Anexo 2

EL EXAMEN MENTAL

El examen mental permite hacer una descripción del estado psíquico real y vigente del paciente (visión objetiva), con el fin de obtener información para la identificación del problema de salud, la evolución del curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Esta información es extraída por el clínico, mediante la observación de la conducta no verbal y el análisis del contenido verbal expresado por el paciente, identificando la presencia de signos y síntomas de algún trastorno mental. En el examen del estado mental (exploración psicopatológica) el clínico evalúa^{1,2,3,4,5}:

1. Trastornos de la actitud y la conducta motora
2. Trastornos de la conciencia.
3. Trastornos de la orientación.
4. Trastornos de la atención.
5. Trastornos sensoperceptivos.
6. Trastornos de la memoria.
7. Trastornos del pensamiento:
 - a. Origen: Lógico, ilógico, mágico, concreto
 - b. Contenido: ideas sobrevaloradas, fijas, delirantes

c. Curso

8. Trastornos de la afectividad (alegre, expansiva, exaltada, deprimida, triste, melancólica, ansiosa, irritable, lábil).
9. Trastornos de la inteligencia.
10. Juicio: introspección (insight) y prospección.

1. Trastornos de la actitud y la conducta motora.

• **Actitud:** Se refiere al paciente en reposo durante la entrevista (aspecto e impresión física general). Involucra la presentación personal, el peinado, el vestido, el maquillaje, los adornos, la higiene, la actitud (interesada, pasiva, agresiva, desconfiada, hostil, infantil, seductora, demandante).

• **Conducta:** Se incluyen los movimientos faciales (mímica) y del resto del cuerpo (motórica), que son la expresión de otros fenómenos psíquicos, como la afectividad y el pensamiento. Se tienen en cuenta tics, gestos, movimientos, hiperactividad, agitación, flexibilidad, rigidez, conducta impulsiva, agresividad, aislamiento, apatía, etc.

En la manía y en la hipomanía se puede observar hipermimia, que consiste en el aumento de la expresión facial y se caracteriza por sonrisa fácil, viveza en la mirada, ojos salientes y brillantes (ojos bovinos).

Entre las variaciones de la conducta se encuentran:

Inhibición motora: Disminución en la frecuencia y la intensidad de los movimientos; desgano, apatía, letargo.

En la depresión se observa lentitud y retardo motor, que se describen en el paciente como cansancio fácil. A medida que va aumentando el cuadro depresivo, disminuye todo tipo de actividad, incluso los actos más simples.

Excitación motora: Aumento en la frecuencia y la intensidad de los movimientos.

En la manía, predomina la actividad aumentada y desordenada. Por lo general, los pacientes están en movimiento y parecen no experimentar cansancio, realizan largas marchas, salen o entran varias veces de la casa, cambian de sitio los muebles y trabajan de manera desorganizada. *“Las actividades carecen de objetivos”*

En la depresión agitada se observa un exceso de la actividad improductiva, sin dirección definida. Las personas se pasean sin sosiego, tiran sus ropas, se retuercen las manos, gritan y piden la muerte, castigo o ayuda.

Acatisia: Incapacidad de permanecer sentado, con la consecuente necesidad de deambular, sin poder controlarlo de forma voluntaria (es una reacción adversa de algunos antipsicóticos).

Estupor depresivo: Abolición de todo movimiento espontáneo. La persona permanece inmóvil, la mímica facial está disminuida y no existe contacto visual (mutismo cinético).

Estupor confusional: Se presenta un grado severo de obnubilación de la conciencia.

Catatonía: Se puede presentar como estupor catatónico, catalepsia, flexibilidad cérea.

Negativismo: Resistencia por parte del paciente a cualquier solicitud externa.

Ecopraxia: Imitación automática e inmediata de los movimientos de las personas.

Ecomimia: Imitación automática de los gestos.

Ecolalia: Repetición de las palabras pronunciadas delante del paciente.

2. Trastornos de la conciencia

Conocimiento más o menos claro que tiene un individuo, del mundo que lo rodea, del cuerpo y de sus propias vivencias subjetivas (autoconciencia). Para evaluarla y determinarla se deben tener en cuenta tres criterios: 1) presencia o ausencia de sueño; 2) capacidad de realizar movimientos voluntarios; 3) competencia para percibir estímulos externos, darse cuenta de su presencia y responder ante los mismos.

Somnolencia o letargo: Tendencia a quedarse dormido.

Obnubilación (confusión): Descenso en el nivel de conciencia, con fallas en la atención, la percepción y el pensamiento (conciencia del entorno).

Estado crepuscular: Variantes de la obnubilación, con un menor compromiso de la conciencia.

- **Despersonalización:** Alteración de la autoconciencia, donde hay una sensación de extrañeza, de no ser uno mismo, o sentir cambios en el esquema corporal.

- **Desrealización:** Fenómeno donde la persona siente cambios en el entorno y lo percibe como algo irreal; puede expresar al médico que “el mundo es extraño” o lo percibe “como quieto y sin vida”.

- **Estupor:** Especie de sueño profundo, donde no se pueden captar los estímulos externos ni desplegar conducta alguna, la respuesta verbal está ausente, se pierde todo contacto con el entorno. No hay movimientos orientados hacia un propósito, sólo aparecen ciertos desplazamientos corporales ante estímulos intensos como el dolor.

3. Trastornos de la orientación

Es la capacidad de precisar los datos sobre el sobre sí mismo, el ambiente y el entorno.

- **Personal:** Es el auto reconocimiento de quién y qué es (nombre, profesión, edad, etc.)
- **Espacial:** Reconocimiento de la ubicación en el espacio (ciudad, país, lugar de residencia, de trabajo, de universidad, etc.)
- **Temporal:** Reconocimiento del tiempo actual (hora del día, día de la semana, mes, año) y de hechos vividos.

4. Trastornos de la atención

La atención es el proceso por el cual se pueden seleccionar del ambiente los estímulos y separarlos de otros. Por su parte, la concentración, se refiere a la capacidad para mantener la selección del estímulo durante un mayor período de tiempo.

- **Hipoprosexia (inatención):** Disminución en la capacidad de atención.
- **Disprosexia (distractibilidad):** Falla en la estabilidad de la atención, con fluctuación ante los diversos estímulos externos o internos, produciéndose cambios constantes en su focalización (síntoma propio de la excitación maníaca).

En la depresión, el paciente manifiesta dificultad para concentrarse.

5. Trastornos sensoperceptivos.

Se procesan dos tipos de estímulos: los *externos*, provenientes del mundo (visuales, auditivos, gustativos, olfativos, táctiles) y los *internos*, cuyo origen es el propio cuerpo (quinestésicos, cenestésicos).

- **Sensación:** Es la transmisión de estímulos físicos desde los órganos receptores hasta el cerebro, donde se convierten en percepción. *Hipoestesia:* Disminución; *Hiperestesia:* aumento.

- **Ilusión:** El objeto real es deformado y percibido en forma equivocada.

- **Alucinaciones:** Percepciones sin objeto, sin estímulo externo, de carácter involuntario y que un observador cercano está en imposibilidad de percibir.

6. Trastornos de la memoria

Proceso por el cual se registran, retienen y evocan las percepciones, en forma de datos o información. La memoria a corto plazo permite manejar información durante un lapso de tiempo breve y limitado (mantenimiento temporal de la información), la memoria reciente (memoria de trabajo), permite manejar la información adquirida recientemente, usada de forma inmediata y frecuente. La memoria a largo plazo es estable y resistentes al cambio, abarca desde uno a dos días hasta muchos años (acontecimientos pasados).

7. Trastornos del pensamiento

Todo aquello que es susceptible de ser expresado mediante el lenguaje verbal y evaluado semánticamente (comprensión de sentido-curso), los pensamientos tiene sentido (contenido).

- **Trastornos del curso:** Incluyen las alteraciones en la velocidad, como taquipsiquia (pensamiento más rápido de lo habitual), bradipsiquia (pensamiento lento), bloqueo o intercepción (interrupción del curso de ideas antes de que se haya logrado llegar a un objetivo o se pueda comunicar adecuadamente lo pensado).
- **Trastornos del contenido:** Incluye las ideas obsesivas, ideas delirantes, culpa o indignidad, hipocondría, ruina o pobreza, negación, minusvalía, ideas de grandeza, ideas de persecución, ideas de auto-referencia, ideas de influencia, ideas obsesivas.

- **Trastornos de la expresión:** Se refiere al lenguaje como expresión o formulación de ideas (curso del pensamiento).
- **Fuga de ideas:** Un flujo casi continuo de habla acelerada, con cambios temáticos bruscos, que habitualmente se basan en asociaciones comprensibles, estímulos que distraen la atención o juegos de palabras. Cuando es grave, el habla puede ser incoherente y desorganizada.
- **Logorrea (presión del habla):** Aumento en la expresión verbal, con incontinencia y sucesión de palabras, que son proseguidas sin tregua durante días o semanas hasta agotar la voz del paciente.
- **Inhibición verbal:** Toda imagen e idea fluye con lentitud.
- **Incoherencia:** Discurso en el cual las frases son desordenadas y sin enlace, dificultándose la interpretación y comprensión de la conversación.
- **Circunstancialidad:** Es un exceso de rodeos para llegar al tema central. No hay distinción entre lo principal y lo superfluo.
- **Tangencialidad:** Ante una pregunta, la persona brinda una respuesta apropiada para el tema en general, pero sin responderla realmente.
- **Descarrilamiento:** Interrupción de la conexión lógica entre las ideas y el sentido global de orientación hacia un objetivo (asociaciones aproximadas).
- **Irrelevancia:** Ausencia total de relación con lo preguntado.
- **Pararrespuestas:** Respuestas intencionalmente incorrectas o absurdas.
- **Perseveración:** Repetición de palabras, frases o ideas fuera del contexto.
- **Neologismo:** Invención de nuevas palabras o frases.

8. Trastornos de la afectividad:

Se refiere a las emociones y los sentimientos.

- **Emociones:** Vivencias simples de agrado o desagrado, que aparecen en forma intensa y breve en relación con estímulos externos.
- **Sentimientos:** En comparación con las emociones, son más estables, más prolongados y menos intensos.
- **Afecto:** Patrón de comportamientos observables, que constituye la expresión de los sentimientos (emoción) experimentados subjetivamente. Tristeza, alegría y cólera son ejemplos usuales de afecto. A diferencia del humor, que concierne a un “clima” emocional más generalizado y persistente, el término afecto se refiere a cambios más fluctuantes en el “tiempo” emocional. Varía considerablemente lo que se considera de gama normal de la expresión del afecto, tanto entre culturas diferentes como en cada una de ellas.

Los trastornos del afecto incluyen:

- **Aplanado:** Ausencia o casi ausencia de cualquier signo de expresión afectiva.
- **Embotado:** Reducción significativa de la intensidad de la expresión emocional.
- **Inapropiado:** Discordancia entre la expresión afectiva y el contenido del habla o ideación.
- **Lábil:** Variabilidad anormal en el afecto, con cambios repetidos, rápidos y bruscos de la expresión afectiva.
- **Restringido o constreñido:** Reducción ligera de la gama y la intensidad de la expresión emocional.
- **Estado de ánimo (tono afectivo):** Sentimiento dominante y sostenido que influye en la percepción que la persona tiene del mundo. Las indicaciones sobre el estado de ánimo del paciente deben incluir profundidad, intensidad, duración y fluctuaciones. Son ejemplos frecuentes de estado de ánimo la depresión, alegría, cólera y ansiedad. Los tipos de estado de ánimo:
- **Disfórico:** Estado de ánimo desagradable, tal como tristeza, ansiedad o irritabilidad.

- **Elevado:** Sentimiento exagerado de bienestar, euforia o alegría. Una persona con estado de ánimo elevado puede decir que se siente “arriba”, “en éxtasis”, “en la cima del mundo” o “por las nubes”.
- **Eufímico:** Estado de ánimo dentro de la gama “normal”, que implica la ausencia de ánimo deprimido o elevado.
- **Expansivo:** Ausencia de control sobre la expresión de los propios sentimientos, a menudo con sobrevaloración del significado o importancia propios.
- **Irritable:** Fácilmente enojado y susceptible a la cólera.
- **Euforia:** Se presenta cuando la alegría normal es superada en intensidad. Se evidencia por exaltación del tono afectivo, con felicidad desbordante, optimismo y satisfacción máxima. Todo es vivido con plenitud o jocosidad. Predominan solo los sentimientos de exagerado agrado, la observación del ambiente adquiere un colorido festivo. Por otra parte pierde profundidad lo no placentero a tal punto que se viven con simpleza las malas experiencias pasadas.
- **Indiferencia afectiva:** Es la disminución en la vivacidad de los sentimientos que compromete la capacidad de reacción del individuo ante estímulos externos. Se acompaña con frecuencia de apatía o apagamiento emocional con pérdida de intereses.
- **Incontinencia afectiva:** Dificultad para inhibir las emociones.
- **Labilidad afectiva:** Cambio brusco del tono afectivo de euforia a llanto, y de este a irritabilidad.
- **Anhedonia:** Incapacidad de experimentar placer.

9. Trastornos de la inteligencia

La inteligencia es definida como la facultad de adaptarse, juzgar y razonar bien (crear estrategias encaminadas a resolver problemas).

- **Aptitudes:** Disposiciones para efectuar tareas particulares con mayor o menor eficacia.
- **Retraso mental:** Déficit de grado variable en los procesos precoces del desarrollo.
- **Deterioro mental:** Pérdida de aptitudes y déficit de las funciones cognoscitivas, de aparición tardía, después de que el individuo alcanza un desarrollo intelectual adecuado y que aparece como consecuencia de causas orgánicas o trastornos mentales.

10. Juicio: introspección (insight) y prospección

Es la capacidad de captar situaciones, evaluarlas y seleccionar las formas más apropiadas de acción (capacidad de resolución de problemas planteados en situaciones hipotéticas con dificultad creciente). Se ha descrito una clasificación con base en las alteraciones en el juicio de realidad como: juicio desviado, juicio debilitado, anulado.

- **Introspección o conciencia de enfermedad (Insight):** Se refiere a la conciencia que tiene el paciente de su estado. Si el paciente cree que está enfermo, acepta y participa en el tratamiento, consciente de “que lo necesita”. Se distinguen diferentes grados de introspección (ausencia de introspección, introspección precaria, pobre, aceptable, adecuada).
- **Prospección:** Es la capacidad de planeación de actividades en un futuro inmediato.

Bibliografía

¹Yepes LE. Trastorno Bipolar. En: Toro RJ, Yepes LE, Palacio CA, editores. Psiquiatría. 5ª Ed. Medellín. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); 2010, p195-208.

²Fierro M. Semiología del psiquismo. 2da edición. Bogotá, D.C., Colombia: Kimpres Ltda.; 2008. p. 274. ISBN: 978-958-44-3902-4.

³Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría: Ciencias de la conducta/Psiquiatría clínica. 10ª edición esp. Baltimore: Wolters Kluwer; Lippincot, Williams & Wilkins; 2009.

⁴Gómez Restrepo C, Hernández Bayona G, Rojas Urrego A, Santacruz Oleas H, Uribe Restrepo M. Psiquiatría Clínica: Niños, Adolescentes y Adultos. Diagnóstico y tratamiento. Editorial Médica Panamericana; 2008.

⁵López-Ibor Aliño, Juan J. & Valdés Miyar, Manuel (dir). DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2002. 908p.