

Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares



 RAFFO



Línea
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA
COMPLETA LÍNEA DE

ANTIPSIKÓTICOS

Quetiazic[®]
Quetiapina 25 - 100 - 200 - 300 mg

Quetiapina

25 mg x 30 y 60 comp. ran.
100 mg x 30 y 60 comp. ran.
200 mg x 30 y 60 comp. ran.
300 mg x 30 comp. ran.



Quetiazic[®] XR
Quetiapina 50 - 200 - 300 - 400 mg
Liberación Prolongada

Quetiapina

50 - 200 - 300 - 400 mg
x 30 comp. recubiertos
de acción prolongada.



ARIZIC[®]
Aripiprazol

Aripiprazol

5 - 10 - 15 - 20 mg
x 30 comp. recubiertos.



LURAZIC[®]
Lurasidona 20/40/60/80 mg

Lurasidona

20- 40- 60- 80 mg
x 30 comp. recubiertos.



DOZIC[®]
Risperidona 0,5-1-2-3 mg

Risperidona

0,5 mg x 20 comp. ran.
1-2-3 mg x 20 y 60 comp. ran.



Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100**
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Coia. de Bs. As.

WWW.RAFFO.COM.AR

Miembros Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares

Marcelo Cetkovich-Bakmas

Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Andrea Abadi

Directora del Departamento de Psiquiatría infanto-juvenil de INECO. Docente de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Sebastián Camino

Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Hospital "Braulio A. Moyano", Buenos Aires, Argentina.

Gerardo García Bonetto

Director GCPISA. Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

Luis Herbst

Médico psiquiatra. Buenos Aires, Argentina.

Eliana Marengo

Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA. Buenos Aires, Argentina.

Fernando Torrente

Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Tomás Maresca

Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB). Buenos Aires, Argentina.

Julián Bustin

Institute of Cognitive and Translational Neurosciences (INCYT), Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Carlos Morra

Director del posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Argentina.

Miembros Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares

Ricardo Corral

Director de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM). Jefe de Docencia e Investigación del Hospital de Salud Mental "J. T. Borda". Docente de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina.

Daniel Sotelo

Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

Sergio Strejilevich

Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD. Buenos Aires, Argentina.

Julián Pessio

Departamento de Psiquiatría de Instituto de Neurología INECO Cognitiva. Profesor de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Juan José Vilapriño

Profesor adjunto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO), Director médico de la Clínica Del Prado. Mendoza, Argentina.

Manuel Vilapriño

Presidente (2021-2023) de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA). Buenos Aires, Argentina.

Gustavo Vázquez

Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá.

Alejo Corrales

Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP), Buenos Aires, Argentina.



ÍNDICE

Presentación	4
Capítulo 1. Introducción, método de trabajo y generalidades	6
Capítulo 2. Tratamiento integral de los trastornos bipolares en el adulto. Guías de tratamiento. Pseudoresistencia y adherencia al tratamiento. Consideraciones generales sobre el abordaje psicológico. Tratamiento a largo plazo de los trastornos bipolares	59
Capítulo 3. Tratamiento de la manía aguda, la depresión bipolar y los estados mixtos. El suicidio en el trastorno bipolar. Intervenciones psicológicas y efectos secundarios de los tratamientos farmacoterapéuticos	94
Capítulo 4. Manejo de los trastornos bipolares en el contexto de situaciones especiales: pacientes resistentes al tratamiento, la mujer en el período perinatal, el trastorno bipolar en la etapa infantojuvenil y en los adultos mayores	143



PRESENTACIÓN

El Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares (TBs) es una iniciativa de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

Como documento de referencia, este Consenso persigue dos objetivos principales: por un lado, resumir y sistematizar la mejor evidencia disponible sobre el manejo integral de esta patología; por el otro, proporcionar un instrumento útil y actualizado a psiquiatras, a equipos multidisciplinares abocados a la salud mental y a organismos gubernamentales. Durante un período de aproximadamente seis meses de trabajo –desde mayo a octubre de 2022– un comité de expertos integrado por 18 profesionales y por representantes de las tres asociaciones de Psiquiatría y Salud Mental más importantes de la Argentina: la AAPB, la Asociación Argentina de Psiquiatras, (AAP) y la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA), se abocaron a actualizar la información respecto de los TBs. Finalmente, y como resultado de una exhaustiva revisión de la bibliográfica publicada hasta la actualidad, se confeccionó este documento que fue publicado, recientemente, en *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*.

El Capítulo 1 versa acerca de las generalidades de los TBs.

En el Capítulo 2 se presentan las recomendaciones generales para el uso de las guías de tratamiento, los niveles de evidencia disponibles para sustentar las recomendaciones, las consideraciones generales del tratamiento de los trastornos bipolares, el fenómeno de pseudoresistencia y la adherencia al tratamiento, las consideraciones generales sobre el abordaje psicológico, así como el tratamiento a largo plazo de los trastornos bipolares.

El Capítulo 3 proporciona recomendaciones terapéuticas para el manejo de los trastornos bipolares en adultos: a) manía aguda, b) depresión bipolar, c) estado mixto, d) el suicidio en el trastorno bipolar, e) intervenciones psicológicas y f) la evaluación y el manejo de los efectos secundarios de los tratamientos farmacoterapéuticos.

Por último, en el Capítulo 4 los expertos analizan los TBs en el contexto de situaciones especiales, como son: a) el manejo de los trastornos bipolares en pacientes resistentes al tratamiento, b) el manejo de los trastornos bipolares en la mujer en el período perinatal, c) el manejo del trastorno bipolar en la etapa infantojuvenil y d) el manejo de los trastornos bipolares en los adultos mayores.

En suma, este Consenso constituye un hito significativo en los criterios del tratamiento integral de los TBs emanado de la escuela psiquiátrica argentina que proporciona a los especialistas una herramienta fundamental, actualizada y ampliamente respaldada en la bibliografía internacional y en la experiencia clínica de los expertos que participaron del mismo.

Dr. Alejo Corrales

*Coordinador del Tercer Consenso Argentino
sobre el manejo de los Trastornos Bipolares.*



CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN, MÉTODO DE TRABAJO Y GENERALIDADES

Introducción

En primer lugar, este consenso suscribe al marco conceptual de la defensa irrestricta de los derechos humanos de las personas afectadas por enfermedades psiquiátricas en general, y de aquellas que padecen trastornos bipolares (TBs) en particular. De esta forma, uno de los principales objetivos que persigue este documento es contribuir a la mejora de la salud integral de aquellas personas que los sufren.

En esta misma revista se publicaron, entre 2005 y 2010, los resultados del primero y el segundo Consenso Argentino del Tratamiento de los TBs (Vázquez et al., 2005; Strejilevich et al., 2010). La recepción y aceptación de estas guías fueron muy positivas: no solo han sido referenciadas reiteradamente en publicaciones y disertaciones de prestigio, sino que también consiguieron un lugar especial en el trabajo cotidiano de muchos colegas de nuestro país y de la región.

En el campo de los TBs, el conocimiento acumulado es a menudo complejo, confuso y, en muchos casos, contrasta con algunas prácticas que parecen haberse grabado erróneamente en la formación psiquiátrica durante las últimas décadas (Fountoulakis et al., 2017). Por tal motivo, durante 2022, la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB) se propuso formalizar una actualización de este consenso de expertos argentinos en TBs.

Metodología

Selección del panel de expertos

Siguiendo la metodología aplicada para la producción de los consensos anteriores por la AAPB (Corrales et al., 2020; Corrales et al., 2021), los expertos invitados a participar fueron elegidos de acuerdo con los siguientes criterios: 1) acreditación de una amplia experiencia clínica en el diagnóstico y el manejo de los TBs y otros trastornos del estado del ánimo; y 2) presentación de antecedentes académicos y de investigación relevantes vinculados al tema en discusión. De un número mayor de profesionales que cumplían estos criterios de inclusión, se eligió un grupo menor que fuese representativo de las principales agrupaciones nacionales de especialistas en psiquiatría de nuestro medio (AAPB, Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)).

Metodología del trabajo

Motivados por la necesidad de actualizar las guías, entre mayo y octubre de 2022, y contando con el auspicio de la AAPB, el panel de expertos, bajo la coordinación del doctor Alejo Corrales, se encargó de revisar, de manera exhaustiva, la nueva literatura publicada sobre los TBs. Para tal fin, cada uno de los especialistas se dedicó al análisis de un aspecto específico de esta patología, tales como la prevalencia y la epidemiología, la utilización de escalas clínicas, los criterios diagnósticos, el análisis de las comorbilidades, la pseudorresistencia al tratamiento, y los abordajes, tanto farmacoterapéuticos como no farmacoterapéuticos, entre los tópicos más relevantes.

Formato general del documento

A diferencia del trabajo realizado en años anteriores, y debido al progreso de la investigación y los avances en materia terapéutica, en este consenso se decidió incorporar nuevos contenidos tales como neurobiología de los TBs, TBs resistentes al tratamiento, TBs infantojuveniles, TBs durante el periodo perinatal y manejo de los TBs en el adulto mayor.

El presente documento es el resultado de una edificante interacción y un fértil intercambio democrático de opiniones entre tres actores primordiales: por un lado, el comité de especialistas mencionado; por otro lado, dos redactores científicos; y por último, un coordinador general. En este sentido, resulta imprescindible destacar que el actual consenso no hubiera sido posible sin la intervención y el compromiso de cada uno de los profesionales convocados.

La información presentada en las páginas siguientes persiguen dos objetivos cardinales: en principio, promover conocimientos actualizados y sugerir abordajes terapéuticos sobre los TBs en la población adulta, en adultos mayores, en la población infanto-juvenil y durante el periodo perinatal; en segundo término, proporcionar un instrumento de fácil lectura e implementación no solo

a otros colegas médicos sino también a equipos de salud interdisciplinarios y organismos gubernamentales.

Además, cabe destacar que la bibliografía que figura al final de este documento fue rigurosamente leída, seleccionada y contrastada a través de un estricto proceso de revisión.

Con el propósito de facilitar la lectura y el uso de este consenso, se ha decidido organizarlo y presentarlo en tres partes separadas.

La primera de ellas versa acerca de las generalidades de los TBs e incluye temas como: la epidemiología y la carga de la enfermedad; los aspectos generales del diagnóstico y el tratamiento; los criterios incluidos en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales edición 5* (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5* o simplemente DSM-5); el espectro bipolar; los indicadores de riesgo de evolución bipolar en los trastornos afectivos; los elementos clínicos básicos y la detección precoz del diagnóstico; el diagnóstico diferencial con trastornos esquizoafectivos y otros diagnósticos diferenciales importantes; los instrumentos de tamizaje y escalas de evaluación para el diagnóstico y el seguimiento; la neurobiología de la enfermedad y las necesidades no cubiertas en los TBs.

La segunda parte, destinada concretamente a las recomendaciones terapéuticas sobre los TBs, hace referencia a las consideraciones generales del tratamiento de los TBs; las recomendaciones generales para el uso de las guías; la adherencia, la pseudoresistencia y las comorbilidades; la evaluación, el balance y el manejo de los efectos adversos en el tratamiento de los TBs; los abordajes psicosociales; el tratamiento de mantenimiento de los TBs; el tratamiento del episodio maníaco e hipomaníaco; el tratamiento del episodio depresivo bipolar; el tratamiento de los episodios mixtos y la suicidabilidad.

Por último, la tercera parte de este consenso aborda el manejo de la patología en situaciones especiales tales como los TBs resistente al tratamiento, el manejo de los TBs en el período perinatal, el manejo de los TBs en la infancia y adolescencia y el manejo de los TBs en el adulto mayor.

Epidemiología y carga de la enfermedad

Epidemiología de los TBs

Los TBs tienen una prevalencia de por vida de alrededor del 1.0 % para el tipo I y del 0.4 % en el caso del tipo II (Bebbington & Ramana, 1995; Merikangas et al., 2011). Si se cuantifican los cuadros no especificados dentro del espectro bipolar, se puede estimar una prevalencia de por vida de alrededor del 2.4 % (Johnson & Johnson, 2014; Blanco et al., 2017).

Los estudios epidemiológicos relacionados con los TBs difieren en la cuantificación de la prevalencia a lo largo de la vida, para lo cual no existiría una explicación concluyente. Es probable que converjan factores culturales y étnicos, por

ejemplo, cierta evidencia de incremento entre la población urbana (Tsuchiya et al., 2003) y posiblemente diferencias en los criterios diagnósticos utilizados. Sin embargo, hasta el momento no se registra información irrefutable (Johnson & Johnson, 2014).

La edad más frecuente de inicio de los TBs es la tercera década de la vida (es decir, entre los 20 y 30 años) (Merikangas et al., 2011). Por otro lado, un estudio de cohorte muy amplio también establece un segundo momento de aumento de la frecuencia, que estaría ubicado entre los 45 y 54 años (Kroon et al., 2013). Las variaciones por edad son complejas de identificar con precisión debido a la latencia tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento e, incluso también, por la variabilidad de la presentación del cuadro clínico (Joyce et al., 2016). Asimismo, los TBs están vinculados con una menor expectativa de vida, principalmente debido a su inicio temprano, a su cronicidad y además a una gran carga económica. Esta última alude a la utilización y los costos directos de la atención médica, a la pérdida de productividad en el lugar de trabajo, al cuidado de los pacientes y también a otros costos indirectos. De este modo, es fácil inferir que la carga económica de los TBs impacta significativamente en los pacientes, en las familias, en el sistema de salud y en la sociedad.

Las intervenciones adecuadas que aportan un mejor manejo de la enfermedad –especialmente aquellas relacionadas con la adherencia terapéutica– pueden reducir la carga de costos asociados a los TBs, además de mejorar el pronóstico de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad (Bessonova et al., 2020).

Costo de los TBs

A lo largo de su vida, gran porcentaje de personas con TBs presentan una importante reducción de sus capacidades vitales y de su autonomía, lo que impacta significativamente no solo en su funcionamiento sino también en su creatividad y en su desempeño laboral o profesional (Cloutier et al., 2018). Si bien no se cuenta en la actualidad con datos específicos acerca de nuestro país, es posible mencionar que en Estados Unidos las estimaciones de los costos de los TBs superan los 202.000 millones de dólares.

Por otro lado, y comparada con la población general, la expectativa de vida de las personas con TBs se reduce entre 10 y 20 años, debido principalmente a comorbilidades o enfermedades crónicas, lo que a su vez aumenta el costo vinculado con la atención médica y la utilización de recursos (Kleine-Budde et al., 2014).

Finalmente, las personas con TBs tienen aproximadamente de 20 a 30 veces más probabilidades de suicidarse en comparación con la población general. A este respecto, se estima que entre el 30 y el 50 % de los adultos con TBs tienen, al menos, un intento de suicidio a lo largo de su vida (Dong et al., 2019).

Aspectos generales del diagnóstico y tratamiento de los TBs

Criterios generales del DSM-5

En los últimos años ha venido ganando fuerza la definición de los TBs como un grupo de enfermedades de curso crónico, que se expresan de diversas formas –tanto en su presentación como a lo largo de su evolución– y que frecuentemente suelen no diagnosticarse como tales. Esto último es de extrema relevancia para los psiquiatras ya que el diagnóstico precoz resulta vital para proporcionar un tratamiento oportuno a los pacientes, sobre todo si se tienen en cuenta la severidad de los síntomas y las complicaciones que generan (Strejilevich y Retamal Carrasco, 2003; Mc Intyre et al., 2020).

Se ha observado que el 70 % de los pacientes con TBs presenta los primeros episodios de la enfermedad antes de los 25 años, por lo que sería recomendable que, ante la aparición de síntomas afectivos (frecuentemente depresivos) en una persona joven, se sospeche fuertemente la presencia de un TB (Mc Intyre et al., 2020). En efecto, como se mencionó previamente, esto es de crucial importancia ya que la demora en el diagnóstico y en la instauración de un tratamiento adecuado impactan significativamente sobre el nivel de funcionamiento y la calidad de vida (Kleine-Boude et al., 2014; Nowrouzi et al., 2016).

Dentro de este grupo heterogéneo de enfermedades, es posible mencionar al TB tipo I (TB I), al TB tipo II (TB II) y al TB no especificado (TB NE), que son las categorías consensuadas por los principales sistemas clasificatorios. El TB I (Figura 1) se caracteriza por la presencia de al menos un episodio maníaco y de episodios depresivos (Merikangas et al., 2011). Por otro lado, el TB II (Figura 2) queda definido por la aparición de al menos un episodio hipomaníaco, sin presencia de formas maníacas (Godman et al., 2019). Por último, habría ciertas dificultades para delimitar con precisión las características psicopatológicas del TB NE en el contexto de este análisis (Steel et al., 2014).

¿Cómo se realiza el diagnóstico de TBs?

El diagnóstico de TBs se realiza a través de una adecuada valoración de datos clínicos y evolutivos, los que deben ser relevados durante un examen psiquiá-

Figura 1. Esquema de la evolución del TB I

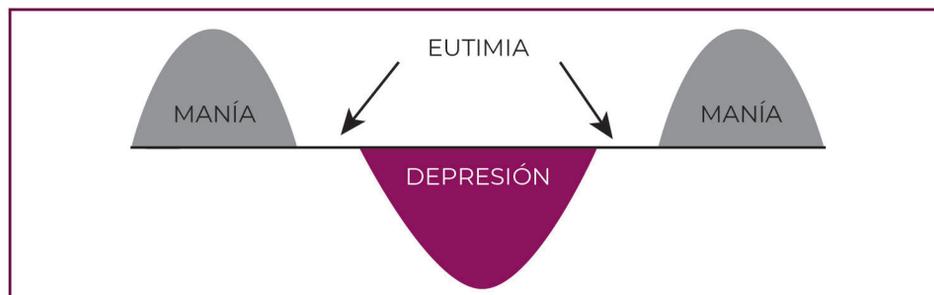
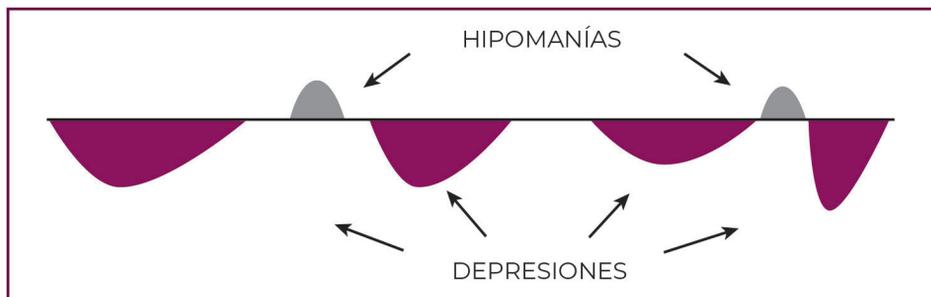


Figura 2. Esquema de la evolución del TB II

trico distinguido por la búsqueda activa y tenaz de elementos que colaboren para identificarlos. Además, es necesario incluir siempre a un familiar o allegado en condiciones de brindar información sobre la persona examinada (Strejilevich et al., 2010; Mc Intyre et al., 2020). En este sentido, una evaluación que no haya contado con la ratificación o rectificación de terceros no debería considerarse válida para establecer el diagnóstico de manera concluyente (Strejilevich et al., 2010; Mc Intyre et al., 2020).

Por otro lado, teniendo en cuenta que el arribo al diagnóstico operativo de los TBs es prácticamente imposible en una sola consulta, se recomienda programar una serie de evaluaciones a lo largo del tiempo e incluir estrategias colaborativas tales como las “cartillas” o “gráficos de evolución” (en inglés, *mood charts*), la utilización de escalas e inclusive aproximaciones tecnológicas que se encuentran en permanente desarrollo, tales como las aplicaciones en celulares y otros dispositivos móviles.

Dada la dependencia de la pericia clínica para establecer el diagnóstico adecuado, este está estrechamente vinculado con el nivel de entrenamiento del profesional de la salud. Los datos disponibles muestran que las fallas diagnósticas aumentan significativamente cuando el intento diagnóstico es realizado por médicos generalistas, y disminuyen cuando son llevadas a cabo por profesionales que trabajan en unidades especializadas (Strejilevich et al., 2010). Por esta razón, en el primer nivel de atención, es aconsejable establecer la “sospecha” del posible diagnóstico de TBs y realizar, en la medida de lo posible, una confirmación por parte de especialistas antes de iniciar un tratamiento específico.

Aunque se realizan constantes esfuerzos por encontrar métodos auxiliares de diagnóstico, es importante destacar que, en la actualidad, la comunidad científica no cuenta con marcadores biológicos de ningún tipo que hayan demostrado ser eficaces para arribar a un diagnóstico certero y/o facilitar la selección de un tratamiento adecuado (Strejilevich et al., 2010; Muller & Leweke, 2016). No obstante, es necesario destacar aquí la importancia de una evaluación clínica completa (al inicio del tratamiento y luego repetirla unas dos veces al año), y solicitar en cada instancia análisis generales. La intención de esta recomendación persigue dos fines concretos: a) chequear el estado general de sa-

lud del paciente; y b) detectar patologías clínicas comórbidas. Sin lugar a dudas, este último hecho es sumamente frecuente en personas diagnosticadas con TBs, siendo la patología cardiovascular la más mencionada en la literatura (Sylvia et al., 2015). En ocasiones, podría ser necesaria también una monitorización plasmática de los principios activos de los medicamentos utilizados para el tratamiento, sobre todo si no se observan mejorías o surgen recaídas reiteradas en el curso del trastorno. Por último, se recomienda la realización de testeos neurocognitivos (tanto en el *screening* inicial como en el seguimiento) y eventualmente estudios de imágenes, como por ejemplo RMN (Vilapriño & Vázquez, 2018).

Elementos clínicos básicos para el diagnóstico de los TBs

En los TBs fallan los mecanismos que regulan las fluctuaciones normales del ánimo y el humor, impidiendo que estas acompañen adecuadamente los desafíos cotidianos de la vida. De este modo, las personas afectadas no pueden responder con oscilaciones acordes con el nivel de estrés que afrontan, con lo que aparecen entonces estados patológicos del ánimo y el humor denominados episodios depresivo, maníaco e hipomaníaco. En rigor, a esta definición habría que sumar las formas mixtas que se denominan “especificadores” en el DSM-5 (Pachiarotti et al., 2020). De cualquier manera, resulta relevante sugerir que no solo se debería poner énfasis en el reconocimiento de los episodios a partir de la presencia de los síntomas típicos sino también en poder sospechar TBs ante cambios de energía significativos en los pacientes (Vilapriño & Vázquez, 2018). Así, se propone formular el diagnóstico sobre la base de las alteraciones en las distintas dimensiones funcionales (es decir, la actividad, la cognición y la emoción) para evitar caer en un sesgo y soslayar los cuadros con predominancia de síntomas mixtos y formas atípicas de presentación (Mahli et al., 2018).

Características de las diferentes formas clínicas de los TBs

A continuación se describen de manera general las distintas presentaciones clínicas de los TBs (esto es, los episodios depresivo, maníaco e hipomaníaco), con el objetivo de brindar herramientas semiológicas útiles y necesarias para el diagnóstico, pero sin la pretensión de que este documento se constituya en un manual de psicopatología.

El TB, el episodio depresivo –comúnmente denominado depresión bipolar– no tiene diferencias semiológicas significativas respecto del trastorno depresivo mayor o depresión mayor unipolar. Aunque algunos elementos semiológicos evolutivos o la respuesta terapéutica puedan orientar a la hora del diagnóstico diferencial, ningún síntoma resulta patognomónico de la depresión bipolar, como tampoco los hay en la unipolar (Strejilevich et al., 2010; Vilapriño & Vázquez, 2018). A continuación, se enumeran síntomas básicos y frecuentes de la depresión bipolar, pero debe tenerse en cuenta que la combinación, la intensidad, la duración y la gravedad generales pueden variar considerablemente de un sujeto a otro (*Tabla 1*). Mientras una persona puede experimentar episodios

cortos, de baja intensidad, en los que solo se registren cambios en sus ritmos diarios y una merma en su energía, otra puede padecer un episodio de semanas o meses de duración en el que se presenten síntomas psicóticos y distorsiones mayores de la conducta. Así, ambos cuadros pueden ser diagnosticados como depresión bipolar.

Si bien suele haber un predominio de los síntomas depresivos en todas las formas clínicas de TBs, en el TB II esta preponderancia suele ser más acentuada, llegando a ocupar el 70 % del tiempo (Kim et al., 2016; Mahli et al., 2018).

Los episodios maníacos son, por definición, cuadros graves que implican una severa distorsión de la conducta (*Tabla 2*). Dos terceras partes de las personas afectadas experimentan síntomas psicóticos, sin que esto modifique el diagnóstico. Si bien los episodios maníacos pueden presentar dificultades diagnósticas, son fácilmente localizables en la historia evolutiva del sujeto dada su intensidad y sus importantes consecuencias funcionales (Strejilevich et al., 2010). Suelen durar semanas o meses y muy frecuentemente requieren de hospitalizaciones o medidas mayores de contención (Mahli et al., 2018; Mc Intyre et al., 2020).

Los episodios hipomaníacos presentan síntomas similares a los episodios maníacos, pero con una intensidad menor y fundamentalmente con repercusiones conductuales y funcionales menos acentuadas (Strejilevich et al., 2010; Muller & Leweke, 2016). Mientras que en un episodio maníaco la conducta se ve afectada de tal manera que la persona experimenta una evidente distorsión en su capacidad laboral y social, en las crisis hipomaníacas este impacto es menor e incluso esas capacidades pueden verse, por momentos, incrementadas (*Tabla 3*). La du-

Tabla 1. Síntomas frecuentes de la depresión bipolar (Strejilevich et al., 2010)

- Desesperanza.
- Disminución de la energía.
- Sensación de tristeza o de vacío.
- Dificultad en la experimentación del placer (anhedonia).
- Irritabilidad.
- Insomnio, hipersomnia o fragmentación del sueño.
- Disminución de la autoestima.
- Enlentecimiento psicomotriz.
- Falta de concentración.
- Disminución del deseo sexual o sexualidad compulsiva.
- Ansiedad.
- Ideas de muerte.
- Ideas o actos suicidas.
- Ideas de culpa y ruina.
- Ideas delirantes de todo tipo.

Tabla 2. Síntomas frecuentes en las crisis maníacas (Strejilevich et al., 2010)

Humor elevado.
Irritabilidad.
Aumento de la energía.
Hiperactividad.
Disminución de la necesidad de dormir.
Aumento de la sociabilidad.
Locuacidad.
Hipersexualidad.
Pensamientos rápidos (taquipsiquia).
Euforia.
Involucramiento en riesgos innecesarios.
Ideas de grandeza.
Delirios.

Tabla 3. Síntomas frecuentes en las crisis hipomaníacas (Strejilevich et al., 2010)

Aumento de la autoestima.
Exageración de las propias capacidades.
Embarcarse en demasiadas cosas al mismo tiempo.
Aumento de la sociabilidad.
Aumento de la locuacidad.
Gastar más dinero de lo habitual.
Optimismo exagerado.
Hablar en voz alta sin tolerar interrupciones.
Aumento en el interés en el sexo.
Cambios bruscos de humor.
Aumento de la emotividad.

ración de los episodios hipomaníacos puede ser muy breve y, debido a sus características, configura uno de los puntos de conflicto en relación a los manuales clasificatorios (DSM-5).

En efecto, las particularidades mencionadas arriba ocasionan que los episodios hipomaníacos sean difíciles de localizar en la historia evolutiva de un individuo afectado por TBs e incluso obstaculizan su diagnóstico. Los pacientes no suelen registrar los episodios pasados como situaciones negativas y, por el contrario, pueden ser frecuentemente recordados como momentos buenos o de normalidad (Strejilevich et al., 2010; Muller & Leweke et al., 2016). De hecho, los episodios hipomaníacos son, de ordinario, mejor detectados o descriptos por los allegados o convivientes que por la propia persona que los experimenta, razón por la que se enfatizó previamente la necesidad de entrevistar a los

pacientes que padecen TBs en presencia de otras personas que puedan brindar datos confirmatorios. Por tanto, no debe esperarse que la persona afectada los refiera espontáneamente, menos aún si esta se encuentra experimentando síntomas depresivos. Por ello, en vez de buscar distorsiones cuantitativamente predeterminadas, el interrogatorio debe ser activo y centrarse en buscar cambios respecto del nivel de humor, la confianza, la energía, el patrón de sueño, el apetito y el deseo sexual habituales (Strejilevich et al., 2010).

Los TBs en el DSM-5

Como se mencionó, y considerando la fuerte necesidad de operativizar clínicamente el diagnóstico en TBs, una de las herramientas más conocidas con las que se dispone en la actualidad es el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, 5ª edición (DSM-5). Este texto fue publicado en 2013, ha sido revisado recientemente y consta de tres secciones, la segunda de las cuales está destinada a la descripción de varios trastornos psiquiátricos, discerniendo específicamente entre el trastorno depresivo y el TB. En líneas generales, el manual presenta diferencias significativas respecto de su predecesor, el DSM-IV. Más en detalle, es en el área de los TBs donde ocurrió la mayor parte de las actualizaciones, siendo la principal modificación una conceptualización más dimensional de la enfermedad.

En relación a la manía, por ejemplo, se hace hincapié en el incremento de energía, actividad y exaltación anímica, los que representan elementos esenciales para el diagnóstico del episodio maníaco (APA, 2014). Además, se le confiere un papel preponderante a su gravedad ya que, si el paciente es internado, no se tiene en cuenta la cantidad de días con síntomas (APA, 2014). Por último, es importante mencionar que recientemente se ha publicado (Martino et al., 2020) la naturaleza multidimensional de la manía y su relación con otros elementos psicopatológicos en los TBs (por ejemplo, los síntomas mixtos).

Si bien en los últimos años se ha tratado de diferenciar la hipomanía de la manía, los límites entre ambas no son claros (Muller & Leweke, 2016; Tondo et al., 2017; Mahli et al., 2018; Barroileht & Ghaemi, 2020), por lo que, *a priori* y para algunos autores, el objetivo de discriminar entre estos dos estados no estaría totalmente cumplido (Mahli et al., 2019).

Otro cambio significativo ha sido el relacionado con los síntomas mixtos (es decir, la presencia de, al menos, tres síntomas de polaridad opuesta de manera simultánea), que aparecen como especificadores y no como una forma clínica definida. Si bien esto entrañó un cambio superador (Mahli et al., 2015), la figura del especificador mixto (EM) tendría dificultades a la hora de estimar la prevalencia y genera ciertamente confusión en relación al reconocimiento y manejo de las formas mixtas de un TB (Pachiarotti et al., 2020). Actualmente, en el contexto de un episodio maníaco o depresivo, existe algún grado de consenso acerca de que la existencia de tres síntomas de la serie opuesta son suficientes para reconocer la presentación como mixta (Sole et al.; 2017, Mahli et al., 2019; Barroileht

& Ghaemi, 2020) y que constituirían, en sí mismos, formas de presentación y no meros modificadores del curso de la enfermedad (Mahli et al., 2017; Sole et al., 2017; Barroileht & Ghaemi, 2020; Pachiarotti et al., 2020). Por otro lado, y en relación a los criterios diagnósticos, el DSM-5 excluye la agitación, la irritabilidad y las alteraciones en la atención como parte de los especificadores mixtos. Estos son, con diferencia, los síntomas mixtos más frecuentes, logrando de este modo una mayor especificidad pero, al mismo tiempo, una muy baja sensibilidad (Mahli et al., 2015; Shim, Bae & Bahk, 2016; Tondo et al., 2018; Barroileht & Ghaemi, 2020; Mc Intyre et al., 2020; Pachiarotti et al., 2020). La relevancia de distinguir las formas mixtas estriba, entre otras razones, en que el tratamiento con antidepresivos suele empeorar el curso y la respuesta terapéutica de la enfermedad (Barroileht & Ghaemi, 2020; Mc Intyre et al., 2020).

En esta sección se incluyen, en formato de tablas, los criterios diagnósticos del DSM-5 en relación a los episodios maníacos, hipomaníacos y depresivos.

Para finalizar con los aspectos generales del diagnóstico de los TBs, el diagnóstico diferencial incluye, entre otros:

- a. trastorno depresivo mayor;
- b. diferentes tipos de psicosis (esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo);
- c. trastornos del espectro ansioso;
- d. déficit atencional por hiperactividad;
- e. trastornos en el control de los impulsos; y
- f. trastornos de la personalidad.

Elementos clínicos básicos y detección precoz de los TBs, espectro bipolar. Indicadores de riesgo de evolución bipolar en trastornos afectivos

Definiciones y elementos clínicos básicos

La comprensión de que algunas formas clínicas de los trastornos del ánimo forman parte de un continuo, desde la depresión a la manía, fue planteada por Kraepelin (Ghaemi, 2013; Zivanovic & Nedic, 2012) en el siglo XIX.

Como señaló Akiskal en 1999, un punto primordial que necesita aclararse es que los TBs no son lo mismo que la enfermedad maníaco-depresiva (Akiskal y Pinto, 1999). La clínica psiquiátrica comienza antes de la revisión radical hecha en el DSM-III, en 1980, a partir de la nosología, aunque en la actualidad resulte una obviedad y quizás una redundancia aclararlo (Nassir & Ghaemi, 2013).

Validez del concepto de TBs y espectro bipolar

Para poder comenzar a analizar la validez del concepto de espectro bipolar, primero se debe evaluar la validez del concepto de TBs.

Con el fin de revisar la definición de espectro bipolar conviene retroceder un paso, e ir a la noción de “bipolar”, y también repasar brevemente la concep-

ción anterior: la locura maníaco-depresiva, generalmente asociada a formas clínicas con características psicóticas. Este concepto fue introducido por Emil Kraepelin (Kraepelin, 2012) y reformulado como enfermedad maníaco-depresiva (EMD) para incluir a la mayoría de los sujetos sin características psicóticas (Ghaemi & Dalley, 2014). La definición de EMD se dividió oficialmente en 1980, en el DSM-III, en TBs y trastorno depresivo mayor (TDM) (Goodwin & Jamison, 2007). Esta división es, a su vez, una variación de la clasificación original realizada en la década de 1950 por Karl Leonhard de la EMD en psicosis recurrentes bipolares y unipolares (Leonhard, 1979), que se amplía para incluir presentaciones no psicóticas del estado de ánimo.

El concepto fue reformulado nuevamente entre 1960 y 1970 por investigadores estadounidenses, en la Universidad Washington de Saint Louis, como enfermedad bipolar y enfermedad depresiva unipolar (Woodruff et al., 1974). Esta revisión estadounidense de la idea de Leonhard fundó la base de los *Research Diagnostic Criteria* (RDC) de la década de 1970 (Spitzer et al., 1978) que se transformó en el DSM-III (American Psychiatric Association, 1980).

En esta última transición, desde los RDC al DSM-III, se hizo participar a la Asociación Americana de Psiquiatría. Hasta este momento se tendía a utilizar con frecuencia el diagnóstico del DSM-II de “depresión neurótica”. Sin embargo, ese término fue excluido del concepto de la Universidad Washington y esta condición híbrida pasó a llamarse “trastorno depresivo mayor” e incluía las diferentes presentaciones clínicas. La palabra “trastorno” se incluyó en todos los diagnósticos del DSM-III para evitar hacer juicios etiológicos (Ghaemi, 2013; Angst et al., 2003a). Por lo tanto, se eliminó el término “enfermedad”, que implicaba una patología médica, y se acuñó el término “trastorno” bipolar y TDM.

A lo largo de todas estas evoluciones, se puede observar claramente que el concepto de TBs es muy diferente de la enfermedad maníaco-depresiva. Además, se ve que el TDM se amplió para incluir muchos tipos de presentaciones de síntomas depresivos que no se consideraban parte de la depresión recurrente (Sani et al., 2014). En los estudios clásicos sobre la depresión unipolar que condujeron al DSM-III, el diagnóstico se hacía solo si había habido tres o más episodios depresivos (Perris, 1966). En este sentido, la recurrencia se consideraba esencial para el diagnóstico de la depresión unipolar.

En resumen, el amplio concepto de “enfermedad maníaco-depresiva” fue reemplazado por el concepto básico de “trastorno bipolar”.

En 2012, Zivanovic planteó que el concepto de TBs difiere considerablemente de la antigua definición de EMD: no solo es mucho más estrecho, sino que su característica central es diferente. Por un lado, para los TBs, la condición queda determinada por la polaridad (esto es, la presencia o ausencia de un episodio maníaco). Por otro lado, para la EMD, la condición se definía por los episodios: los episodios afectivos recurrentes definían la enfermedad, independientemente de la polaridad, como planteaba Kraepelin (Zivanovic & Nedic, 2012): así, diez episodios depresivos significaban EMD; diez episodios maníacos sig-

nificaban EMD. El hecho de que los episodios sean depresivos o maníacos era irrelevante. Sin embargo, el número 10 sí era relevante: la recurrencia definía la enfermedad (Goodwin & Jamison, 2007).

El TB también entraña episodios, pero por lo menos alguno de estos debe ser (o haber sido) maníaco o hipomaníaco, más allá de la polaridad predominante recurrente. Estos son conceptos bastante distintos.

Al aceptar el concepto bipolar, el DSM-III se alejó de las concepciones de Kraepelin y este proceso se consolida con el DSM-IV y el DSM-5. La psiquiatría se ha apartado del concepto de enfermedad maníaco-depresiva y hoy se asume que la dicotomía bipolar/depresión mayor unipolar es certera (Ghaemi, 2013).

Concepto de espectro bipolar

A pesar de que se mantuvo el consenso del DSM-III durante unas dos décadas, hubo importantes objeciones provenientes de dos investigadores muy sofisticados en su pensamiento clínico: en los Estados Unidos, Hagop Akiskal (Akiskal, 1999) y, en Europa, Athanasios Koukopoulos (Koukopoulos et al., 2005).

Akiskal comenzó sus estudios en la década de 1970, en la primera clínica especializada en el estado de ánimo de los Estados Unidos (Ghaemi & Dalley, 2014; Nassir Ghaemi, 2013). Identificó muchos pacientes que parecían estar entre las categorías bipolar y unipolar (Akiskal, 1999). Por lo tanto, propuso mantener la distinción bipolar/unipolar, pero ampliando la categoría “bipolar” para incluir otras presentaciones clínicas y constituir así un “espectro bipolar” (Akiskal, 1983). En este espectro incluyó cuadros depresivos y temperamentos anímicos atípicos.

En Roma, Koukopoulos planteó que no podía confirmar algunas de las afirmaciones hechas a favor de la dicotomía unipolar/bipolar. Particularmente, puso en duda el criterio fundamentado en las respuestas al tratamiento: muchos pacientes unipolares no respondían a los antidepresivos y parecían tener otras características de la bipolaridad, como un curso altamente recurrente y edad de inicio temprana (Koukopoulos et al., 2007). Incluso la distinción de síntomas era discutible, de modo que planteó que muchos pacientes deprimidos tenían síntomas maníacos y muchos pacientes maníacos tenían síntomas depresivos. En otras palabras, los estados mixtos podrían ser mucho más frecuentes que la manía pura o la depresión pura (Koukopoulos, 2005), por lo que el intento de distinguirlos era inexorablemente difícil.

Un tercer crítico importante fue Frederick Goodwin, director del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, quien publicó su libro clásico *Enfermedad maníaco-depresiva* (Goodwin & Jamison, 2007) a fines de la década de 1980 y principios de la de 1990. Goodwin, junto con su coautora, Kay Jamison, revisó detalladamente la bibliografía científica y encontró evidencia que contradecía la literatura de las décadas de 1960 y 1970, la que, en efecto, había conducido a la dicotomía plasmada en el DSM-III: la manía parecía darse en distintas familias, pero había tanta depre-

sión (o más) en familias de pacientes maníacos como en familias de pacientes depresivos (Gershon et al., 1982). Dicho de otro modo, la depresión no era un rasgo hereditario y separado de la manía. Además, Goodwin señaló que el litio era efectivo no solo para el tratamiento de los TBs sino también para el de la depresión recurrente (Ghaemi & Dalley, 2014).

Nelson y Papakostas, y sus colaboradores, plantearon una hipótesis de validación de la nosología a través de la eficacia de algunos fármacos. Y señalaron que durante las décadas de 1990 y 2000 se desarrolló una nueva clase de antipsicóticos –esto es, los atípicos– que mostró una clara eficacia en la manía aguda, pero también, en muchos casos, una evidente eficacia para tratar episodios depresivos no limitados a los TBs sino incluso en pacientes con TDM (Nelson y Papakostas, 2009). Algunos fármacos anticonvulsivantes, como la lamotrigina, fueron mucho más efectivos para prevenir la depresión que la manía (Goodwin et al., 2004), y la supuesta gran eficacia de los antidepresivos en el TDM se puso en duda con el descubrimiento de un extenso número de estudios con resultados negativos no publicados. En resumen, la distinción simplista de la respuesta al tratamiento, entre los antidepresivos para el EDM y los estabilizadores del estado de ánimo y los antipsicóticos atípicos para los TBs, se debilitó en gran medida.

Como se mencionó anteriormente, a principios de la década de 1980, Hagop Akiskal ofreció un enfoque diferente para ampliar el concepto de TB I, que se abordaba muy concisamente en el DSM-III (Akiskal y Pinto, 1999): planteó el término “TB II”, que recién sería aceptado oficialmente en el DSM-IV una década más tarde, en 1994, caracterizado por episodios de hipomanía asociados a depresión recurrente. Asimismo, este autor propuso agregar no solo el concepto de “TB III” –distinguido por inducir hipomanía en pacientes tratados con antidepresivos– sino también otros subtipos que incluyen depresión con antecedentes familiares de TBs y diferentes tipos de temperamentos (*Tabla 4*).

En este punto cabe destacar que la noción de que la hipomanía refleja la enfermedad bipolar no debería haber sido controvertida en absoluto, ya que estuvo presente en la literatura científica de la enfermedad maniaco-depresiva a lo largo de aproximadamente un siglo (Kraepelin, 1921).

Por otro lado, también debería haber sido indiscutible la idea de que la manía inducida por antidepresivos tenía que ser incluida, ya que en 1994 no había ninguna evidencia para el criterio de exclusión por el cual la manía asociada con antidepresivos no podía “contar” como diagnóstico de TBs (Ghaemi, 2012; Pacchiarotti et al., 2013; Vázquez et al., 2013).

El DSM-5 ha hecho una excepción que prueba esta regla, cediendo ante la abrumadora evidencia de que la manía asociada a los antidepresivos es 200 veces más común en los TBs (alrededor del 10-20 %, dependiendo de la población clínica y el fármaco) (Goldberg & Truman, 2003) que en el EDM (menos del 1 %) (Ghaemi, 2008).

Tabla 4. Clasificación de los subtipos en el espectro bipolar (Akiskal et al., 2006)

½- Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar
1- Al menos un episodio de manía o mixto
1 y ½- Depresiones con hipomanía prolongadas
2- Depresiones con hipomanías
2 y ½- Depresiones con inestabilidad anímica
3- Hipomanía por antidepressivo
3 y ½- Cambios anímicos por abuso de sustancias (p.ej., alcohol)
4- Depresiones con temperamento hipertímico o ciclotímicas
5- Depresiones cíclicas recurrentes, más de cinco, con síntomas hipomaniacos, antecedentes de bipolaridad familiar y respuesta positiva a estabilizadores del ánimo
6- Inestabilidad anímica en pacientes con demencia temprana

Un aspecto muy original del enfoque de Akiskal es el énfasis en los temperamentos anímicos, como la hipertimia y la ciclotimia, que forman una parte significativa del espectro bipolar. Aquí es donde el diagnóstico diferencial con los trastornos de la personalidad se convierte en un problema. Son condiciones crónicas, no episódicas; la recurrencia episódica no es útil para distinguir esos temperamentos del estado de ánimo de los trastornos de la personalidad. Estos temperamentos parecen estar relacionados genéticamente con la enfermedad bipolar o la depresión unipolar grave, ocurren en aproximadamente la mitad de las personas con enfermedad bipolar (Vöhringer et al., 2012) y es mucho más frecuente que en la población general (Akiskal et al., 1998). Además, están altamente validados psicométricamente (Vöhringer et al., 2012). En resumen, se puede plantear que, cuando menos, están bien validados científicamente.

La falta de atención a estos temperamentos refleja, en parte, el error de ubicarlos como “trastornos” que compiten con las enfermedades del estado de ánimo de las que son variaciones: un paciente puede tener un “trastorno bipolar” con episodios maniacos o depresivos recurrentes severos y ciclotimia como un temperamento anímico entre episodios anímicos (Vázquez et al., 2008).

A principios de la década de 1980, Koukopoulos también adoptó un enfoque algo diferente. En lugar de clasificar en subtipos y centrarse en los temperamentos, enfatizó el análisis de los episodios del estado de ánimo en sí mismos y concluyó que la dicotomía bipolar/EDM del DSM-III falló por centrarse solo en una polaridad.

La mayoría de los episodios del estado de ánimo no eran puramente depresivos o maniacos sino mixtos y, por lo tanto, no se podía crear una nosología estable y válida sobre lo que era poco común o incluso no existía en absoluto (Koukopoulos et al., 2005).

Koukopoulos definió la depresión mixta como la que ocurre con excitación, lo que implica la presencia de síntomas maniacos (como fuga de ideas o locua-

cidad), pero también agitación, irritabilidad e ira, ansiedad marcada e impulsividad suicida (Koukopoulos et al., 2007). Este investigador caracterizó este estado depresivo, altamente agitado y tenso, como lo opuesto a la melancolía no agitada, que puede presentar marcado retraso psicomotor, sin irritabilidad o ira. De igual forma, comprobó que la depresión mixta empeora mucho con los antidepresivos, que responde a los neurolépticos y se previene mejor con estabilizadores del estado de ánimo como el litio.

Angst, cuyo trabajo había sido central para alejarse de la EMD de Kraepelin, continuó su estudio de Zurich y encontró muchas formas intermedias del estado de ánimo entre los tipos ideales bipolares y unipolares originales (Angst et al., 2003b). Asimismo, describió la existencia de estados mixtos como una presentación clínica muy común en todas las condiciones depresivas. Los definió clínicamente por la presencia de tres o más síntomas maníacos que ocurren con cualquier duración en el contexto de un estado depresivo (no limitado a 4 días o más, como lo que establece el DSM-IV). Angst postuló que aproximadamente la mitad de todos las EMD involucran estados mixtos con la presencia de síntomas maníacos (Angst et al., 2003). Por lo expuesto, este investigador fue partidario del concepto del espectro bipolar.

Si Koukopoulos y Angst tienen razón, sería un error afirmar que ampliar la definición de estados mixtos podría entorpecer el diagnóstico de esta presentación clínica, si bien se asume que el concepto de “depresión mayor unipolar” es científicamente válido, y que hay un límite entre la depresión mayor y el TB.

Como Koukopoulos y Angst informaron (y Kraepelin también observó claramente), es cierto que en algunos episodios de trastornos del humor hay elementos mixtos y que, a este respecto, el límite entre la depresión y la manía no es claro y podría conducir a un serio debate (Angst et al., 2003b). Esta es una de las principales razones por las que la distinción de polaridad no debería ser solamente, desde este punto de vista, el factor decisivo en la nosología del estado de ánimo. Si los polos puros son poco comunes –y, de hecho, la mayoría de los casos son mixtos– sería justo fundamentar la nosología también en otro elemento como la recurrencia. No se trata, entonces, de “difuminar aún más los límites” sino de ver claramente cuáles sí existen y cuáles no.

Factores de riesgo de una posible evolución a formas bipolares (conversión a TBs) de distintas presentaciones clínicas de trastornos del ánimo. Síntomas prodrómicos

La identificación de factores de riesgo de una evolución bipolar permite implementar intervenciones tempranas. La clínica de los factores de riesgo en distintas patologías psiquiátricas, incluido el TB, es muy heterogénea. Con este fin, Vieta y colaboradores proponen estudiar tres diferentes grupos de factores de riesgo de evolución bipolar: a) los ambientales; b) los biológicos; y c) los síntomas prodrómicos (Vieta et al., 2018).

Factores de riesgo ambientales

Aunque el TB tiene una alta carga genética (McGuffin et al., 2003), se considera una enfermedad multifactorial que está influida por factores ambientales, algunos de los cuales podrían utilizarse como dianas de estrategias de intervención temprana ya que pueden ser potencialmente modificados (Post et al., 2013). Se han propuesto acontecimientos de la vida como desencadenantes de un futuro TB, pero los resultados son controvertidos.

Wals y colaboradores (Wals et al., 2005) encontraron que los eventos estresantes de la vida no están relacionados con el inicio de los episodios del estado de ánimo después del ajuste por síntomas previos de ansiedad o depresión. Considerando el impacto de los eventos de la vida en el curso de la enfermedad, el abuso sexual parece estar relacionado con una peor evolución del TB. Como se señaló previamente, el uso de antidepresivos en jóvenes deprimidos también podría ser un factor de riesgo ya que los antidepresivos inducirían, en algunos casos, síntomas maníacos o hipomaníacos (Barbuti et al., 2017).

Factores de riesgo biológicos

La historia familiar de TBs es uno de los factores de riesgo más sólidos para esta patología (McGuffin et al., 2003), y constituye un umbral principal desde las estrategias de prevención. Los estudios longitudinales realizados en descendencia bipolar encontraron que la edad de inicio y el subtipo de trastorno del estado de ánimo influyen en la heredabilidad y el curso de la enfermedad. Estas investigaciones demostraron que los hijos de pacientes diagnosticados con TBs de inicio temprano tienen un mayor riesgo de padecer cualquier forma del trastorno (Hafeman et al., 2016). Además, la falta de respuesta al litio en los padres se relaciona con un funcionamiento premórbido más deficiente, un curso más crónico y una mayor prevalencia de trastornos psicóticos en su descendencia.

Actualmente, los factores del desarrollo neurológico se evalúan como posibles marcadores tempranos de enfermedades mentales específicas. En efecto, un estudio de cohorte prenatal encontró que el retraso en el desarrollo infantil, evaluado con la prueba de detección del desarrollo de Denver –que mide las habilidades motoras finas y gruesas, el lenguaje y el desarrollo personal y social–, fue un predictor de manía posterior pero no de depresión o psicosis. En el mismo estudio, la capacidad cognitiva premórbida predijo solo la psicosis. Asimismo, existen datos que indican que los niños con los logros académicos más altos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar TBs y que aquellos con las calificaciones más bajas tienen un riesgo moderadamente mayor que los de rendimiento medio (*Tabla 5*).

Tabla 5. Factores de riesgo y síntomas prodrómicos diferenciales entre TB y psicosis (Vieta et al., 2018)

Características	Etapa prodrómica TB	Etapa prodrómica de psicosis
Principal factor de riesgo	Historia familiar de inicio temprano de TB	Historia familiar de psicosis
Síntomas tempranos	Trastornos del sueño, ansiedad y depresión	Síntomas atencionales o negativos primarios, ansiedad
Síntomas próximos a la conversión	Hipomanía subumbral	Síntomas psicóticos de baja intensidad
Neurodesarrollo	Posibles alteraciones cognitivas	

Síntomas o estados como precursores, prodrómicos o con incremento del riesgo (Tabla 6)

Embarazo y puerperio

Debido a la edad promedio de aparición de los TBs, muchas mujeres enfrentarán sus deseos reproductivos con la posibilidad de cursar esta patología. El embarazo es un período crítico, tanto fisiológica como emocionalmente, con una mayor probabilidad de aparición de un cuadro anímico o una recaída. Aunque todavía existe mucha incertidumbre respecto del riesgo de episodios del estado de ánimo durante el embarazo, las mujeres con antecedentes de depresión bipolar tienen un alto riesgo de recaída posparto (Conejo-Galindo et al., 2022).

El posparto es un período de alto riesgo para la aparición y la recurrencia de trastornos psiquiátricos, particularmente depresión, manía y psicosis (Kendell et al., 1987). En una cohorte clásica de base poblacional, las pacientes con TBs tenían en el posparto un riesgo de ingreso psiquiátrico por recaída del 16 %, muy superior al de otros trastornos mentales (por ejemplo, 3 % para pacientes con esquizofrenia y 2 % para pacientes con TDM). Munk-Olsen y colaboradores analizaron el riesgo de reingreso psiquiátrico perinatal en una población de más de 28.000 mujeres con enfermedad mental preexistente, y hallaron un mayor riesgo relativo de recaída durante el período posparto temprano para pacientes con TBs (riesgo relativo = 37,2; IC del 95 % = 13,6 - 102,0) en comparación con pacientes con esquizofrenia (riesgo relativo = 4,6; IC del 95 % = 2,5 - 8,5) u otros trastornos psiquiátricos (riesgo relativo = 3,0; IC del 95 % = 1,9 - 4,7). En este marco, el período de mayor riesgo de hospitalización por recaída en mujeres con TBs fue entre los días 10 y 19 posparto.

El parto también puede ser el desencadenante de la depresión bipolar. De todas las mujeres diagnosticadas con depresión posparto, el 54 % cumplió con los criterios diagnósticos para esta patología, pero solo el 10 % de ellas tenía un diagnóstico previo, lo que sugiere la necesidad de realizar un cribado. Cuando estas pacientes son tratadas con antidepresivos, pueden presentar características mixtas en las que la probabilidad de suicidio es mayor, por lo que se requiere un seguimiento estrecho.

Tabla 6. Síntomas precursores o prodrómicos (Faedda et al., 2015)

Labilidad afectiva

En pacientes internados con EDM, este podría predecir mejor el TB II que el TB I. Sin embargo, en individuos internados con EDM que presentan síntomas psicóticos, podría ser indicativo de evolución de TB I.

Depresión subsindrómica

El 18% de los pacientes con prolongada depresión subsindrómica, diagnosticados con “depresión reactiva” o “depresión neurótica”, podría luego evolucionar al diagnóstico de TB II. En estudios comunitarios llevados a cabo en jóvenes, la conversión de pacientes con depresión subsindrómica que evoluciona a TB es: a) del 1.5% para TB II; y b) del 1,2% para el TB I.

Síntomas hipomaniacos subsindrómicos

En una muestra de estudiantes universitarios, los síntomas hipomaniacos subsindrómicos (SHS) fueron precursores de TB II; en una muestra holandesa, los SHS a lo largo de la vida fueron predictores y precursores de TB I; en una muestra comunitaria, la irritabilidad previa al TB fue monitoreada en un seguimiento de 3 años.

Depresión mayor

En pacientes sin uso de antidepresivos, la tasa de conversión de EDM a TB es de 3,3%. El cambio de EDM a TB es cuatro veces mayor en la depresión mayor de inicio juvenil.

Trastorno ciclotímico y bipolares NOS

En un seguimiento de 3 años, los jóvenes o adultos diagnosticados con trastorno ciclotímico podrían evolucionar a TB en un 35%.

Síntomas psicóticos en depresión mayor

En adolescentes internados, el EDM podría ser un predictor de conversión a TB. En este sentido, se sabe que los pacientes con depresión mayor juvenil, síntomas psicóticos y temperamento ciclotímico fueron predictores de TB (x9.4 veces)

Edad de comienzo

La edad de comienzo juvenil es un potente predictor de TB.

La relevancia de este tema trasciende a la planificación de embarazos posteriores. La probabilidad de complicaciones obstétricas (tales como hipertensión gestacional y hemorragia anteparto, inducción del parto y cesárea) y complicaciones del feto (esto es, bajo peso al nacer, mayor riesgo de malformaciones, mayor morbilidad neonatal) también son más significativas en esta población.

Por lo tanto, estos datos convergen en la necesidad de considerar al puerperio como una etapa crítica en mujeres con antecedente de TBs, lo que refuerza la urgencia de conocer el riesgo aproximado de recaída y adoptar medidas posteriores de manejo y prevención a diferentes niveles.

Los resultados de estudios longitudinales indican que los hijos de personas con TBs tienen un mayor riesgo de desarrollar TBs que la población general (Hafeman et al., 2016; Vieta et al., 2018). Sin embargo, tienen el mismo riesgo de desarrollar otra psicopatología, como depresión mayor.

Los adolescentes de los estudios de cohortes comunitarias que desarrollaron TBs también exhibieron tasas significativamente altas de trastornos de ansiedad comórbidos y trastornos del comportamiento disruptivo (Vieta et al., 2018).

Dado que existe una fuerte evidencia de que el episodio índice (hipo)maníaco –tanto en la descendencia bipolar como en las cohortes comunitarias– suele estar precedido por otros síntomas afectivos o no afectivos (Mesman et al., 2013), los estudios longitudinales han tratado de aclarar si cualquiera de estas

condiciones puede considerarse como un síntoma temprano de TBs y ayudar a predecir su aparición futura.

Diagnóstico diferencial de los TBs con trastornos esquizofrénicos y otros diagnósticos diferenciales importantes

Diagnóstico diferencial de los TBs con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno delirante

Las psicosis endógenas probablemente constituyan el campo de las Neurociencias donde más controversias abundan en relación a la significación clínica y a la nosología, lo cual se encuentra representado, por un lado, por la ausencia de marcadores biológicos y, por el otro, por el hecho de que un síntoma o signo por sí solo no es suficiente para llegar al diagnóstico, siendo la agrupación de varios síntomas y su evolución en el tiempo los marcadores clínicos absolutamente necesarios para avanzar en la naturaleza del cuadro (Koppman, 2012). A decir de Hans Weitbrecht (Weitbrecht, 1970), en cuanto a la discusión reinante respecto de esta problemática: "No solo al principiante ofrece dificultades la comprensión de la naturaleza de las llamadas psicosis endógenas, ante todo las depresiones, manías y esquizofrenias, y también algunas otras formas (Kleist). Están en el centro de las discrepancias de opinión entre las más diversas orientaciones de escuelas dentro de la Psiquiatría Clínica". Dicho de otro modo, lo expresado hace más de cuarenta años aún permanece vigente.

Así, es sumamente importante profundizar en aquellos dominios fenomenológicos, fisiopatológicos, evolutivos y etiopatogénicos (Adler & Strakowski, 2003) que puedan ser útiles al momento de realizar el diagnóstico de TBs, diferenciándolo de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos.

El criterio evolutivo probablemente sea uno de los más importantes al momento de diagnosticar un TB y diferenciarlo de la esquizofrenia y otros trastornos como el esquizoafectivo (Benaberre et al., 2001). El hecho de sobrestimar los síntomas detectables en forma transversal puede llevar a no diagnosticar el cuadro afectivo bipolar y entenderlo como un cuadro de corte esquizofrénico ya que, a menudo, los síntomas del estado de ánimo se hallan ocultos tras la existencia de las ideas delirantes o alucinaciones (Vieta & Salva, 1997). Fue Kraepelin, el primer gran maestro de la Psiquiatría, quien comprendió la importancia de la evolución para diferenciar lo que él postulaba como "demencia precoz" y "locura maniaco-depresiva" (Maier et al., 2006). No obstante esto, hasta la fecha, siguen existiendo grises fenomenológicos y clínicos que, sumados al hecho de no contar con innovadores conocimientos respecto de la neurobiología de estos trastornos ni de marcadores genéticos, y observar la tendencia a instrumentar diagnósticos dimensionales, determinan la existencia –desde lo taxonómico, nosológico y nosográfico– de divergencias de acuerdo con el sistema clasificatorio y autores, a tal punto que existen hipótesis de un posible *continuum* entre ambos cuadros (Grunze & Cetkovich-Bakmas, 2021).

En un escenario donde los exámenes complementarios colaboran de un modo insuficiente con el diagnóstico diferencial de enfermedades tan complejas como los TBs, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, será necesario construir un “rompecabezas diagnóstico” donde cada componente tendrá una importancia significativa, ya sea de tipo fenomenológico, clínico, evolutivo, pronóstico y/o terapéutico. Lo referido hasta aquí compendia, en pocas líneas, la tarea cotidiana del especialista en Psiquiatría.

Por tanto, en este apartado se busca visibilizar los distintos aspectos que hacen al diagnóstico diferencial de los TBs, excediendo la mera enunciación de criterios de un sistema clasificatorio.

En líneas generales, se puede decir que los TBs se caracterizan por un patrón de episodios afectivos recurrentes que incluyen aquellos de corte maniaco/hipomaniaco, depresivo (en sus diferentes formas) y/o una combinación de ambos tipos de fenómenos. A su vez, la esquizofrenia está representada por una combinación de síntomas psicóticos y afectivos que incluyen delirios, alucinaciones, síntomas negativos y un curso de la enfermedad que muestra un declinar de su funcionamiento (Adler y Strawosky, 2003). En el caso del trastorno esquizoafectivo, las características clínicas están determinadas por manifestaciones observables en los TBs y la esquizofrenia (Rink, 2016), mientras que en el trastorno delirante los componentes afectivos evidenciables giran en torno a la intensidad y al compromiso que genera en el paciente el fenómeno deliroide. Una mirada superficial de estas expresiones podría llevar a pensar que el diagnóstico de uno u otro será sencillo y con límites claros que los diferencian, lo cual no se corresponde con la realidad de la práctica diaria.

Si nos adentramos en el diagnóstico diferencial entre TBs y esquizofrenia, buscando especificar la mirada clínica, inicialmente se subraya que Emil Kraepelin establece como una de las diferencias principales entre la esquizofrenia y la psicosis maniaco-depresiva que en la primera podía observarse deterioro cognitivo y en la última no, fundamento que no puede ser sostenido –por lo menos en todos los casos– al momento actual (Martínez et al., 2001). La evidencia sugiere que los perfiles cognitivos pueden servir como un fenotipo intermedio que permiten detectar las alteraciones neurobiológicas existentes en la base de los TBs, la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo (Hill et al., 2013; Hochberger et al., 2017). Buscando precisar más claramente el diagnóstico diferencial de estos tres cuadros en función de los patrones cognitivos, distintos estudios muestran conclusiones enfrentadas, sin poder determinar con certeza una relación directa entre una alteración cognitiva específica y los trastornos mencionados (Chen et al., 2018). Si bien existen líneas de investigación (Hill et al., 2013) que visibilizan un impacto cognitivo mayor en la esquizofrenia que en los TBs –y que, en este contexto, el trastorno esquizoafectivo se encuentra en una posición intermedia–, los estudios no son concluyentes y pueden ser refutados por otros en cuestión (Van Rheenen et al., 2016). De hecho, la hipótesis en torno a que el empeoramiento del estado de la mente podría ser un marcador

de rasgo para diferenciar el espectro bipolar del espectro esquizofrénico no ha sido validada hasta el momento, considerándola reflejo de un déficit cognitivo subyacente más que un potencial marcador específico (Bora et al., 2009).

Sobre la base de lo mencionado, conviene señalar que ya en la época previa a las descripciones fundamentales de Morel, Kahlbaum y Hecker –pilares constitutivos de los estudios de Kraepelin–, dominada por la tendencia iniciada por Zeller (1804-1877) y continuada por Griesinger (1817-1868), se consideraba la existencia de la llamada “psicosis única” como una variedad fenotípica atribuible a diferentes factores interrelacionados. A lo largo de la historia y en diferentes épocas esta tendencia ha resurgido –aunque no siempre bajo ese término– de la mano de distintos investigadores, y que en la actualidad se torna nuevamente vigente. Para reafirmar lo dicho, cabe recordar que, según Griesinger, existían cuatro formas de locura –la melancolía, la manía, la alienación y la demencia–, refiriendo que las anomalías afectivas serían exponentes de las etapas precoces, reversibles y curables, mientras que las etapas finales resultarían irreversibles e incurables (Chinchilla Moreno, 2007). Lo que evidencia este relato es que el mosaico afectivo-cognitivo que genera frecuentemente confusión diagnóstica está presente en las publicaciones a lo largo de la historia de la psicosis, sin poder ser dilucidado aún.

Asimismo, las exacerbaciones psicóticas de ambos cuadros pueden presentar características similares y ser difíciles de distinguir (Adler y Strawosky, 2003). Por tanto, la dificultad de delimitar, en forma precisa, una enfermedad de otra, motivó a que Kurt Schneider también postulara la existencia de síntomas de primero y segundo orden al momento de diagnosticar la esquizofrenia, aclarando expresamente que a aquellos llamados “de primer orden” los consideraba centrales frente al diagnóstico de ciclotimia (Chinchilla Moreno, 2007). En la *Tabla 7* se transcriben los síntomas de primero y segundo orden para el diagnóstico de esquizofrenia.

Tabla 7. Síntomas de primero y segundo orden para el diagnóstico de esquizofrenia según Kurt Schneider (Chinchilla Moreno, 2007)

SÍNTOMAS DE PRIMER ORDEN	SÍNTOMAS DE SEGUNDO ORDEN
Sonorización del pensamiento	Otros trastornos de la senso percepción
Voces comentadoras de la propia actividad de la persona	Depresión
Voces que discuten	Euforia
Vivencias de influencia corporal	Ocurrencias delirantes
Robo del pensamiento	Perplejidad
Pensamientos ajenos o inducidos	Empobrecimiento afectivo
Transmisión del pensamiento	
Percepción delirante	

Retomando el concepto del trastorno esquizoafectivo, surge de las descripciones realizadas por Jacob Kasanin en 1933 quien incluyó en tal diagnóstico a pacientes con manifestaciones clínicas no coincidentes con los criterios que manejan actualmente los sistemas clasificatorios respecto a ese trastorno. En la práctica profesional, es habitual el tratamiento de pacientes con sintomatología psicótica cuyo diagnóstico no puede confirmarse por presentar sintomatología que correspondería tanto a la esquizofrenia como a los TBs y con evoluciones distintas a las que habitualmente se esperan. Esta realidad genera que la patología esquizoafectiva sea objeto de investigaciones que abarcan lo clínico, epidemiológico, neurobiológico y genético, para dilucidar si es una variante de la esquizofrenia, parte de los trastornos afectivos, una entidad independiente, o bien un nexo entre los trastornos afectivos y la esquizofrenia. Asimismo, y en virtud de los postulados actuales, se puede afirmar que el trastorno esquizoafectivo se define por un período continuo de enfermedad en el cual, en algún momento de la evolución, se evidencia un episodio de corte maníaco, depresivo o mixto que confluye con síntomas que cumplen el criterio A de la esquizofrenia. Los fenómenos delirantes y alucinatorios deben evidenciarse, por lo menos, durante dos semanas sin que se observen síntomas afectivos prominentes. A su vez, es necesario que los síntomas afectivos estén presentes por un período significativo en las fases activa y residual de la enfermedad. Entonces, el trastorno esquizoafectivo se divide en bipolar (si los síntomas afectivos son maníacos o mixtos), y unipolar (si se presenta con un episodio depresivo mayor) (Marneros, 2003).

Para finalizar este apartado, se hace mención a los rasgos distintivos entre trastorno delirante y TBs. El primero se muestra como un trastorno psicótico que engloba a aquellos cuadros descritos por maestros de la Psiquiatría como Jaspers, Krestchmer, Clerembault y otros, donde lo que predomina como síntoma nuclear es el delirio y sus diferentes expresiones, sin que existan otros componentes psicóticos determinantes de la esquizofrenia, y tampoco las oscilaciones marcadas del ánimo que ocurren en los TBs y que pueden acompañarse con fenómenos delirantes pero claramente secundarios a la exaltación o descenso del ánimo (catatimia).

Diagnóstico diferencial de depresión bipolar y unipolar

Otro escenario que puede entrañar confusión diagnóstica –y, por ende, implicancias terapéuticas– es aquel representado por el hecho ineludible y de extrema importancia clínica que conlleva el diagnóstico diferencial entre la depresión bipolar y la monopolar, más aún si se tiene en cuenta que la depresión es la forma de inicio más frecuente de los TBs y que la intervención con fármacos antidepresivos en pacientes jóvenes está fuertemente cuestionada debido al aumento del riesgo de ciclado a estados maníacos o hipomaníacos. Así, al detectar síntomas de corte depresivo en un adolescente, sería sensato pensar en la posibilidad de que tal estado es la expresión de un TB de base y no de una depresión monopolar (Vázquez et al., 2022). En la *Tabla 8* se observan las características distintivas más importantes entre ambos cuadros depresivos.

Tabla 8. Diagnóstico diferencial entre depresión bipolar y unipolar (Akiskal, 2005; Baldessarini et al., 2010; Souery et al., 2012)

	DEPRESIÓN BIPOLAR	DEPRESIÓN UNIPOLAR
Abuso de sustancias	Muy frecuente	Moderado
Historia de hipomanía/manía	Sí	No
Temperamento	Ciclotímico	Distímico
Distribución por sexo	Mujeres=Hombres	Mujeres>Hombres
Edad de comienzo	Adolescencia, 20 y 30 años	30 a 50 años
Inicio del episodio	Generalmente agudo	Más insidioso
Cantidad de episodios	Numeroso	Menor
Duración de los episodios	3 a 6 meses	3 a 12 meses
Episodios de inicio postparto	Más frecuentes	Menos frecuentes
Episodios psicóticos	Más frecuentes	Menos frecuentes
Actividad psicomotora	Retardada>agitada	Agitada>retardada
Sueño	Hipersomnía>insomnio	Insomnio>hipersomnía
Historia familiar bipolar	Alta	Baja
Historia familiar unipolar	Alta	Alta

La ausencia de marcadores biológicos confiables requiere de herramientas diagnósticas que contemplen mayor cantidad de elementos que la mera presentación clínica, razón por la cual se postulan múltiples criterios con el objetivo de diagnosticar más precozmente cuadros del espectro bipolar (Vázquez et al., 2022). En la *Tabla 9* se conjugan aportes de distintos autores sobre las características indicativas de TBs.

Diagnóstico diferencial entre los TBs y el trastorno límite de la personalidad

La diferencia clínica entre los TBs y el trastorno límite de la personalidad ha representado siempre un reto diagnóstico, sobre todo con el TB tipo II y con los cuadros subumbrales, lo cual abre un sesgo diagnóstico con las consiguientes repercusiones de un tratamiento inadecuado (Garza Guerra et al., 2022).

Los TBs son esencialmente trastornos de la fluctuación del humor, caracterizados por depresión y exaltación del ánimo, mientras que el trastorno de personalidad límite es, fundamentalmente, un trastorno hiperreactivo/impulsivo con rasgos del estado de ánimo, más otros síntomas que afectan el pensamiento y la percepción, el concepto de sí mismo, las relaciones, etc. (Maggio, 2008), y donde la inestabilidad se focaliza sobre todo en lo emocional y no en lo anímico. En los pacientes con TBs, esta fluctuación entre estados de ánimo –lo cual ya establece una diferencia en cuanto al tiempo que duran los fenómenos del humor, siendo aquí más persistentes– giran, como ya se expresó, entre los episodios depresivos (más frecuentes) y aquellos de corte maniaco o hipomaniaco.

Tabla 9. Características indicativas de TB

	BIPOLAR	UNIPOLAR
Abuso de sustancias	Muy frecuente	Moderado
Historia familiar	Casi siempre	A veces
Primer episodio menor a los 25 años	Muy común	A veces
Enfermedad posparto	Muy común	A veces
Psicosis en mayores de 35 años	Muy predictivo	Poco común
Síntomas atípicos	Comunes	Ocasionales
Patrón rápido ON/OFF	Típico	Inusual
EDM recurrente (más de 3 veces)	Común	Inusual
EDM breve (menos de 3 meses)	Sugestivo	Poco común

EDM = episodio depresivo mayor (en inglés, *major depressive episode*, o simplemente MDE)(Bowden, 2001; Kaye, 2005; Baldessarini et al., 2010; Souery et al., 2012).

En el trastorno de personalidad límite, sin embargo, las perturbaciones del humor involucran las dimensiones de ira y ansiedad, observándose patrones de impulsividad manifiesta y hostilidad que suelen desencadenar comportamientos autodestructivos como un intento de mitigar el sufrimiento que denotan (Mitropoulou et al., 2001). A este respecto, el rasgo autodestructivo en los TBs se relaciona con un aumento notable de la autoestima y la desinhibición conductual que se vincula con un umbral reducido del temor.

En resumen, el trastorno de personalidad límite se caracteriza por un patrón persistente de inestabilidad en la regulación del afecto, del control de los impulsos, de las relaciones interpersonales y de la imagen de sí mismo. Los signos clínicos incluyen desregulación emocional, agresión impulsiva, autolesiones repetidas y tendencias suicidas crónicas (Maggio, 2008). Y si bien su etiopatogenia es multifactorial, los factores psicosocioambientales desempeñan un papel de importancia. Tanto es así que las intervenciones terapéuticas más favorables en el trastorno límite son aquellas centradas en la psicoterapia y fundamentalmente en la terapia dialéctico conductual (en inglés, *dialectical behavior therapy* o DBT), mientras que la aproximación farmacoterapéutica juega un papel secundario y paliativo en el manejo de ciertos síntomas, permitiendo de esa forma una mayor penetrancia de la psicoterapia. Como ya es sabido, los TBs evidencian una impronta genética marcada y los factores psicosocioambientales funcionan como desencadenantes. De este modo, la psicoterapia está indicada en los TBs también, pero el tratamiento farmacológico es absolutamente indispensable.

Instrumentos de tamizaje y escalas de evaluación para el diagnóstico y el seguimiento de los TBs

El cribado y el diagnóstico de los TBs es, en cierta forma, complejo y secundario a dos variables de importancia. Por un lado, se encuentran las constantes revisiones acerca de la definición de TBs; por otro lado, están los habituales fallos diagnósticos, sobre todo en la diferenciación con la depresión unipolar, en la cual los errores diagnósticos se acercan al 60 %, probablemente por la mayor incidencia y frecuencia de depresión durante la evolución del trastorno (McIntyre et al., 2019). De hecho, el arribo al diagnóstico correcto suele arrastrar unos 10 años y de uno a cuatro diagnósticos incorrectos previos con sus consecuentes fallas terapéuticas (Scott et al., 2011).

Es importante mencionar nuevamente aquí que el diagnóstico de los TBs es eminentemente clínico y evolutivo, al que se llega a través de una adecuada valoración. También es cardinal insistir en que, a la fecha, no se dispone de marcadores biológicos certeros respecto del diagnóstico y/o tratamientos y que los instrumentos que se citan son accesorios al diagnóstico clínico (Texeira et al., 2019).

El uso de escalas específicas ayuda a realizar un diagnóstico correcto, pero además permite evaluar la severidad del trastorno, considerando la incapacidad y las dificultades de la vida diaria. También incluyen la clasificación sintomática (es decir, permiten identificar distintos tipos de TBs) para implementar planes de tratamiento y el seguimiento evolutivo. Por último, estas escalas contemplan la eficacia de los tratamientos instaurados.

Se revisan entonces dos tipos de escalas: a) aquellas que son para cribado y detección (CD); y b) aquellas que son para seguimiento y severidad (SS).

Se remarca que las escalas globales (CGI/MDQ) tienen la ventaja de reflejar una visión más general del todo el cuadro, siendo muchas veces más útiles para definir y decidir terapéuticas adecuadas. En muchas ocasiones, las escalas de síntomas específicos no capturan cambios “macro” del trastorno, aunque sí son útiles para lograr mayor especificidad.

CGI-BP (Escala de impresión clínica para los TBs) (SS)

Esta escala se desarrolló como una modificación de la vieja escala de impresión clínica global (Guy, 1976), específicamente para los TBs (Spearing et al., 1997). La adaptación consistió en desglosar los 7 ítems originales en tres dominios: a) manía; b) depresión; y c) síntomas generales, los cuales se evalúan tanto en gravedad como en cambio (es decir, en el corto y en el largo plazo). Sin embargo, resultó ser un poco confusa, extensa y mezclaba conceptos tales como gravedad y cambio.

Surgió entonces una adaptación más condensada y efectiva, tanto en la clínica como en la investigación: la CGI-BP-M (Vieta et al., 2002). Es importante remarcar que se trata de un instrumento que evalúa síntomas depresivos, maníacos,

hipomaniacos y mixtos, midiendo la gravedad, el curso a largo plazo de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos.

Más detalladamente, la CGI-BP-M es administrada por el profesional y se compone de tres subescalas (de 7 ítems cada una, que van desde normal a muy grave) que se muestran a continuación:

1. Gravedad de síntomas agudos de depresión
2. Gravedad de síntomas agudos de manía
3. Gravedad longitudinal de la enfermedad

MDQ (del inglés mood disorder questionnaire) o cuestionario de trastornos del humor (CD)

Es un instrumento de detección de TBs. Si bien no hace diferenciación entre los diversos tipos, es probable que sea más eficaz para TB I ya que puede fallar en la detección de episodios hipomaniacos.

Es un cuestionario autoadministrado que consta de tres secciones: la primera contiene 13 ítems estructurados en forma de pregunta para responder SÍ/NO, las cuales derivan del criterio DSM-IV para manía e hipomanía; una segunda sección que pregunta acerca de si los síntomas reportados en las preguntas anteriores ocurrieron en un mismo período; y por último, la tercera sección que consta de una pregunta que apunta a las dificultades funcionales que se generaron a partir de los síntomas (Hirschfeld et al., 2000).

Si al menos 7 de las primeras 13 preguntas son positivas, la probabilidad de padecer TBs es alta, dada su buena sensibilidad y su alta especificidad. Sin embargo, la validación de esta escala en la Argentina ha normatizado un punto de corte de 5 preguntas positivas (y no de 7) (Zaratiegui et al., 2011).

BSDS (del inglés bipolar spectrum diagnostic scale) o escala de diagnóstico del espectro bipolar (CD)

Es un instrumento de *screening* para desórdenes del espectro bipolar, autoadministrado, posiblemente más efectivo para detectar TB II y TB no especificado que la MDQ, la cual es más sensible para TB I (Smith y Ghaemi, 2006).

Consiste en una narrativa de 19 frases relacionadas a síntomas y conductas en el TB. Es leída en forma completa por el paciente, quien luego define la similitud general del relato con su situación particular, para después tildar aquellas frases que individualmente son compatibles con el paciente. El corte es de 13 puntos, por encima de los cuales la probabilidad del diagnóstico del espectro bipolar es alta (Ghaemi et al., 2005).

En la Argentina, la escala fue validada y el corte no cambió.

Por las características de cada una de las escalas, MDQ y BSDS pueden ser combinadas para lograr una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del TB.

YMRS (del inglés Young mania rating scale) o escala de manía de Young (SS)

Se trata de una escala heteroaplicada de 11 ítems destinada a la medición de síntomas maníacos. Es uno de los instrumentos más ampliamente utilizados en investigación para cuantificar la eficacia de los agentes antimaniacos. Se debe tener presente que esta escala pesquiza solamente síntomas maníacos, pudiendo no detectar síntomas hipomaniacos y que sería difícil de aplicar en pacientes con importantes desórdenes del pensamiento.

Se explora cada uno de los ítems respecto a las últimas 48 h y se puntúa con una mezcla de: a) los reportes subjetivos del paciente; y b) la observación de su conducta durante la entrevista, que dura entre 15 y 30 minutos. La puntuación oscila entre 0 y 60, siendo mayor de 20 el puntaje requerido para *trials* en manía. Una puntuación menor a 12 es considerada una manía en remisión (Young et al., 1978).

Por último, esta escala presenta una versión validada en español (Colom et al., 2002).

HCL 32 (del inglés hypomania checklist) o lista de valoración de hipomanía 32 (CD)

Fue desarrollada en 2005 (Angst et al., 2005) y se trata de una escala clave para identificar pacientes con TB II y otros cuadros bipolares menores, como los síntomas hipomaniacos en pacientes distímicos. Es autoadministrada y su realización no demora más de 10 minutos.

La escala consta de un listado de 32 preguntas sobre síntomas hipomaniacos para contestar por SÍ o por NO, y además contempla otras 8 secciones que evalúan la gravedad e impacto de los síntomas en la vida del paciente. Esto es:

- Estado actual respecto al usual
- Estado actual comparado con el de otras personas
- Frecuencia de los episodios de hipomanía
- Impacto familiar, social y laboral de los episodios
- Reacciones y comentarios de los otros frente a los “subidones”
- Duración de los síntomas
- Episodios en el último año
- Cantidad de días sumados de hipomanía en el último año.

La puntuación se obtiene sumando las respuestas positivas sobre la lista de 32 síntomas de hipomanía, siendo el punto de corte de 14, con una sensibilidad del 0,85 y una especificidad de 0,79, superando a la escala MDQ –posiblemente más efectiva para detectar TB I– para la evaluación retrospectiva de episodios de hipomanía.

Es importante subrayar que esta escala está aceptada y validada al español (Vieta et al., 2007).

Escalas para depresión en los TBs

En los TBs existe una predominancia de las fases depresivas –sobre las fases maníacas o hipomaníacas– que están calculadas en 3 a 1 en el TB I y en 39 a 1 en el TB II. Por esta razón, el diagnóstico erróneo de depresión mayor en un TB puede superar el 60 % (Bahji et al., 2020). Sin embargo, la detección y el diagnóstico del episodio depresivo en el contexto de TBs son también fundamentales para el diagnóstico de este último. Por tal motivo, es relevante el uso de escalas para el diagnóstico de los estados depresivos teniendo en cuenta que no son específicos de TBs y que no puede diferenciarse una depresión monopolar de una bipolar si no son combinadas con las escalas de diagnóstico y tamizaje del TB. A continuación, se presentan brevemente dos escalas.

BDI-II: escala de depresión de Beck (CD-SS)

Son 21 ítems que se pueden calificar de 0 (ausente) a 3 (severo), excepto dos ítems (sueño y apetito) que incluyen 7 opciones. Cubre el rango de síntomas cognitivos, afectivos, somáticos y conductuales. Es útil para monitorear respuesta al tratamiento y menos efectiva para severidad. Es autoaplicada. Tiene una máxima puntuación de 63, siendo los valores mayores a 18 considerados como indicativos de depresión y mayores a 40 como depresión extrema (Beck et al., 1961).

El BDI-II presenta su validación al español (Sanz et al., 2005). Además, el BDI ha sido validado en la Argentina en 1998 (Bonicatto et al., 1998).

MADRS (del inglés *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) (SS)

Es una escala para depresión de 10 ítems, cada uno de ellos puntuados de 0 (sin síntomas) a 6 (síntoma intenso), administrada por un entrevistador entrenado. Demanda entre 15 y 20 minutos. Está diseñada para evaluar la intensidad de los síntomas depresivos y es altamente sensible a los efectos de los tratamientos. La puntuación total oscila entre 0 y 60 (Montgomery y Asberg, 1979). Los valores de corte sugeridos son:

- Mayor a 9: depresión leve
- Mayor a 18: depresión moderada
- Mayor a 35: depresión severa.

Esta escala está validada en español (Lobo et al., 2002).

Por último, se considera valioso mencionar la existencia de tres escalas, que no se desarrollarán en el marco de este apartado, aunque son también aceptadas y utilizadas ampliamente. Se trata de la escala de Hamilton para depresión (HDRS, del inglés *Hamilton Depression Rating Scale*) y las dos escalas de evaluación funcional FAST (del inglés *Face, Arms, Speech, Time*) y GAF (del inglés *Global Assessment of Functioning*).

Neurobiología de los TBs

La investigación sobre los aspectos neurobiológicos de los TBs constituye históricamente una preocupación constante dentro de los trastornos afectivos. En la actualidad existe consenso sobre la importancia que tiene la identificación de las bases fisiopatológicas de los TBs y su impacto sobre la salud, los tratamientos más eficaces y la implementación de estrategias preventivas (Bauer et al., 2018).

La aparición de la enfermedad coincide con cambios profundos en el neurodesarrollo y en la transición hacia nuevos roles en la vida durante la adolescencia. Sin embargo, los mecanismos implicados en la asociación del riesgo y la resiliencia en el cerebro adolescente no son del todo conocidos (Manchia et al., 2020).

Si bien el objetivo principal de este consenso está dirigido al manejo de los TBs, se realizará a continuación una somera revisión sobre los hallazgos reportados más sobresalientes en materia de neurobiología respecto de esta patología.

Genética de los TBs

Los TBs son enfermedades complejas que presentan porcentajes altos de heredabilidad (entre el 70 y el 80 %). Más precisamente, la arquitectura genética de los TBs está determinada por la acción de múltiples genes que actúan en combinación con factores medioambientales (Sullivan et al., 2017).

Comparados con controles, los estudios genéticos en pacientes bipolares hallaron disfunciones de genes que codifican para proteínas sinápticas en ciertos tejidos cerebrales (Focking et al., 2016). Es así que, durante las últimas décadas, se han reportado alteraciones de genes involucrados en la función sináptica y en la señalización de receptores acoplados a proteínas G, canales iónicos y transportadores en la corteza orbitofrontal y en la corteza cingulada anterior de pacientes bipolares (Rayan et al., 2006).

Los estudios de asociación del genoma completo (en inglés, *genome-wide association study* o simplemente GWAS) han identificado múltiples loci de pequeño efecto relacionados con TBs. En una investigación reciente, 30 loci mostraron una asociación significativa en los TBs, los cuales codifican para canales iónicos (CACNA1C, GRIN2A, SCN2A, SLC4A1, y KCNQ2), transportadores de neurotransmisores y componentes sinápticos (ANK3, RIMS1, SYNE1, ZNF804A, y ANKS1B) (Stahl et al., 2019; Zhang et al., 2021; Gordovez et al., 2020).

En un reciente metaanálisis de GWAS de 57 cohortes de pacientes bipolares –que reunió 41.917 casos y 371.549 controles de una población de ancestros europeos–, se reportaron 64 variantes de riesgo asociadas con TBs, 33 de las cuales fueron nuevas y no identificadas en estudios anteriores. Los genes investigados están relacionados con las vías de señalización sináptica y se expresan en el cerebro, con alta especificidad en la corteza prefrontal y el hipocampo (Mullins et al., 2021).

Tabla 13. Instrumentos de evaluación para el TB

Tipo	Instrumento	Evalúa	Ítems	Administración	Tiempo
SS	CGI-BP-M	Gravedad de los síntomas depresivos, maníacos y cambios en el curso de la enfermedad	3	Profesional	5 min
CD	MDQ	Trastorno bipolar	13	Autoaplicada	5 min
CD	BSDS	Espectro bipolar (TB II)	19	Autoaplicada	10 min
SS	YMRS	Intensidad de manía	11	Heteroaplicada	15-30 min
CD	HCL-32	Episodios de hipomanía	32	Autoaplicada	10 min
CD SS	BDI-BDI II	Gravedad del cuadro depresivo	21	Autoaplicada	10 min
SS	MADRS	Gravedad del cuadro depresivo	10	Heteroaplicada	15-20 min

CD: cribado y detección; SS: seguimiento y severidad.

El mapeo de los loci de rasgos cuantitativos de expresión (en inglés, *expression quantitative trait loci* o simplemente eQTL) es un proceso usado para identificar polimorfismos de nucleótido único (en inglés, *single nucleotide polymorphisms* o simplemente SNPs), los que desempeñan un papel importante en la expresión génica. En otras palabras, se trata de una importante herramienta para detectar elementos regulatorios transcripcionales a nivel genómico y a gran escala. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada para estudiar las bases genéticas de los trastornos complejos. El estudio de los eQTL proveniente del metaanálisis arriba mencionado reportó cómo las variaciones de elementos regulatorios modifican la expresión de genes que codifican para dianas farmacológicas, tales como HTR6, MCHR1, DCLK3 y FURIN (Mullins et al., 2021; Schloesse et al., 2012).

Inflamación en los TBs

Los TBs han sido relacionados con un incremento de los niveles, tanto de marcadores inflamatorios periféricos (Wang et al., 2016), como de marcadores de estado o de rasgo (Misial et al., 2020). Además, esta relación está sustentada por la elevada coexistencia de trastornos inflamatorios e inmunológicos en pacientes bipolares (Hamdani et al., 2013), como la psoriasis, la colitis ulcerosa, la artritis reumatoidea y la diabetes (Charoenngam et al., 2019; Cassidy et al., 1999; Eaton et al., 2010). A su vez, los estudios genéticos mostraron que los polimorfismos en los genes del factor de necrosis tumoral alfa (en inglés, *tumour necrosis factor alfa* o simplemente TNF- α) y de la interleuquina 1 (IL-1) están asociados con los TBs y con la aparición temprana de la enfermedad (Czerski et al., 2008; Hamdani et al., 2013).

Una revisión sistemática y metaanalítica mostró que los niveles de proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral (en inglés, *soluble receptor 1 for tumor necrosis factor* o simplemente sTNF-R1) y TNF- α están incrementados en pacientes maníacos y depresivos bipo-

lares, comparados no solo con controles sino también con pacientes bipolares eutímicos (Sayana et al., 2017).

El momento en el cual aparecen las alteraciones inmunológicas y su correlato con la fisiopatología de la enfermedad no están claros. Sin embargo, algunos estudios indican que las modificaciones en los parámetros inmunológicos (tales como TNF- α , IL-6, IL-8, e IL-18), que aparecen en los estadios tempranos de la enfermedad, podrían estar relacionados con la fisiopatología de los TBs. De este modo, las citoquinas estarían vinculadas con la causa más que con los efectos tempranos. Por el contrario, las variaciones inmunológicas tardías indicarían que las citoquinas podrían ser el efecto relacionado al transcurso del tiempo de la enfermedad. Los resultados encontrados en la fase eutímica son más controversiales (Sayana et al., 2017).

La relación de la activación inflamatoria en los TBs y el tratamiento también fue estudiada. Un revisión sistemática reportó que los estados de manía estaban relacionados con un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias en pacientes maníacos libres de medicación, y que los pacientes eutímicos y con tratamiento a largo plazo con litio mostraron niveles normales de estas proteínas (van den Ameele et al., 2016). Por otro lado, los antipsicóticos y el litio regulan hacia abajo los genes vinculados con la inflamación, los que, a su vez, están regulados hacia arriba en monocitos de los pacientes bipolares y en los hijos de los pacientes bipolares comparados con controles sanos (Knijff et al., 2007; Padmos et al., 2008).

Reportes recientes sobre inflamación en TBs sustentan las diferencias halladas en la composición del microbioma intestinal en pacientes bipolares comparados con controles. Esto se podría interpretar tanto como el efecto o el resultado de un estado desinmune de la enfermedad (Sublette et al., 2021).

En particular, la inflamación puede empeorar la progresión de la enfermedad (Saccaro et al., 2021). En este sentido, el perfil proinflamatorio caracterizado por activación de la inmunidad celular y la inflamación sistémica –que podrían estar relacionados con los cambios de fases en los TBs, con el deterioro clínico y el cognitivo– parecen desempeñar un papel importante en la neuroprogresión (Barichello et al., 2020).

Disfunción mitocondrial en los TBs

La mitocondria regula diferentes actividades metabólicas, tales como el control de la apoptosis, la injuria neuronal mediada por la excitotoxicidad del glutamato y la actividad del estrés oxidativo. Asimismo, el ADN mitocondrial codifica genes que regulan la actividad sináptica relacionada con la producción de energía de larga duración (Quiroz, 2007). Por otro lado, ciertas patologías mitocondriales pueden presentar síntomas psicóticos, afectivos y cognitivos (Clay et al., 2011).

La disfunción mitocondrial en los TBs podría estar relacionada con modificaciones morfológicas y funcionales de esta organela. Estudios *post mortem* de

neuronas de la corteza prefrontal de pacientes con TBs y de células periféricas de pacientes bipolares vivos mostraron modificaciones morfológicas tales como un mayor número de mitocondrias (pero de menor tamaño), una forma anormal de aglutinación y una marginalización de su distribución intracelular (Cataldo et al., 2010). Por otro lado, un importante número de estudios ha revelado alteraciones funcionales mitocondriales tales como incremento de los niveles de lactato, reducción del pH intracelular, alteración de la regulación del estrés oxidativo, incluyendo la producción de especies reactivas de oxígeno (en inglés, *reactive oxygen species*, o simplemente ROS) y disminución de la capacidad antioxidante (Brown et al., 2014), además del paso a la producción glucolítica de energía y la alteración de la regulación mitocondrial del calcio en cerebros de pacientes bipolares (Scaini et al., 2016; Weber et al., 2013).

Uno de los marcadores de disfunción mitocondrial es la alteración de la regulación del estrés oxidativo. Si la homeostasis de las ROS está alterada, ya sea debido a un incremento de su producción o a una reducción de los agentes antioxidantes, las células progresan hacia un estado denominado estrés oxidativo, caracterizado por un desbalance entre los agentes prooxidantes y antioxidantes a favor de los primeros (Pizzin et al., 2017). Así, numerosos estudios evidenciaron alteraciones en la regulación del estrés oxidativo, incluyendo la producción de las ROS y una disminución de la capacidad antioxidante. Igualmente, un metaanálisis mostró niveles significativos de marcadores tales como peroxidación lipídica, daño del ADN y ARN mitocondriales y óxido nítrico en pacientes bipolares (Brown et al., 2014).

El paso a la producción glucolítica de energía, otro marcador relacionado con una disfunción en la mitocondria, está vinculado con la muerte celular programada. En efecto, la producción de ATP a partir de la glucólisis es menos eficiente energéticamente para mantener el normal funcionamiento de la bomba de sodio y potasio (Na/K ATPasa) en neuronas, induciendo de este modo un gran flujo de calcio intracelular, seguido por la excitotoxicidad del glutamato y la apoptosis neuronal. El exceso de calcio intracelular produce cambios en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, de modo que esta organela se hincha y luego se rompe (Belosludtsev et al., 2019).

Además, se han reportado ciertas mutaciones en el ADN y deleciones en el ARN mitocondriales, lo que podría conducir a una alteración del metabolismo del calcio en pacientes con TBs (Wang et al., 2018). Algunos estudios han informado daño del material genético mitocondrial causado por el estrés oxidativo en pacientes bipolares. De este modo, una disfunción mitocondrial podría desempeñar un papel importante en la neurodegeneración en estos pacientes (Belosludtsev et al., 2019).

La información que proviene de los estudios de neuronas derivadas de células pluripotenciales inducidas (en inglés, *induced pluripotent stem cells* o simplemente iPSCs) de pacientes con TBs reportaron hiperexcitabilidad neuronal asociada a una regulación hacia arriba de genes mitocondriales, un incremen-

to del potencial de la membrana y un menor tamaño de estas organelas (Mertens et al., 2015).

Todos estos datos sugieren que la disfunción mitocondrial es un factor crítico en los TBs y que puede estar ligado al tratamiento, a la progresión y a la severidad de la enfermedad (Scaini et al., 2021).

Respuesta al litio

Una de cada tres personas diagnosticadas con TBs presenta una mejoría significativa respecto de la frecuencia y la severidad de los episodios afectivos cuando se le prescribe litio, mientras que otro tercio exhibe algún tipo de mejoría (Grof et al., 2009). Mediante el uso de modelos celulares, estudios recientes respaldan la idea que los pacientes que responden diferencialmente al litio ostentan bases neurobiológicas distintas.

Es importante señalar que el litio es el fármaco con mayor evidencia de efectividad en todas las fases y a largo plazo de los TBs, así como el único que demostró efectividad en la prevención del suicidio. A este respecto, los datos indican que ningún otro trastorno psiquiátrico muestra tal especificidad al litio, sugiriendo de este modo la existencia de factores genéticos únicos relacionados con su farmacodinamia. Así, los diferentes subtipos de TBs pueden ser identificados, al menos en parte, por la respuesta al fármaco (Smith y Cipriani, 2017). Algunos GWAS de respuesta al litio han sido publicados, pero con resultados divergentes hasta el momento (Song et al., 2017).

El litio podría tener un efecto neuroprotector sobre la corteza prefrontal de los pacientes bipolares (Hajek et al., 2012), y existe evidencia para indicar que regula los factores de crecimiento y la muerte celular programada (apoptosis y autofagia). En efecto, el litio disminuye la apoptosis a través de la inhibición de la glucógeno sintasa quinasa 3 (en inglés, *glycogen synthase kinase 3* o simplemente GSK-3) (Snitow et al., 2021). Además, la administración crónica de este principio activo aumenta el factor neurotrófico derivado de cerebro (en inglés, *brain-derived neurotrophic factor* o simplemente BDNF) (Fukumoto et al., 2001). Por último, el litio también demostró ejercer acciones metabólicas cerebrales, ya que, comparados con controles, los pacientes tratados con este principio activo revelaron un aumento de los niveles de N-acetilaspártato (NAA) (Hajek et al., 2012).

Diversos estudios reportaron cambios neuroanatómicos en pacientes bipolares tratados con litio, tales como aumento de la densidad de la sustancia gris, de la corteza prefrontal y de la corteza cingulada anterior subgenual (Moore et al., 2009), además de incrementos del volumen del hipocampo (Yucel et al., 2008; Yucel et al., 2007). No obstante, otros pacientes tratados con este principio activo mostraron volúmenes de hipocampo similar al de los controles. Por el contrario, aquellos que no tuvieron exposición al litio exhibieron volúmenes de hipocampo menores comparados con controles (Hajek et al., 2014; Hajek et al. 2012). Finalmente, el estudio ENIGMA reportó que los pacientes tratados

con litio presentan un incremento del espesor cortical, comparados con aquellos no tratados con esta sustancia (Hibar et al., 2018).

Factores neurotróficos y TBs

Los factores neurotróficos –también conocidos genéricamente como neurotrofinas– son una familia de moléculas que estimulan el crecimiento axonal y promueven el establecimiento de conexiones sinápticas en las células diana. En este contexto, el factor de crecimiento neuronal (en inglés, *nerve growth factor* o simplemente NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (en inglés, *brain-derived neurotrophic factor* o simplemente BDNF), el factor neurotrófico derivado de la glía (en inglés, *glial-cell-derived neurotrophic factor* o simplemente GDNF), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4 (NT-4) son los más estudiados. Respecto de su mecanismo de acción, las neurotrofinas se unen y activan receptores de la familia de tirosina quinasa y, de este modo, promueven la neuromodulación. Dado que son esenciales para la función y la supervivencia neuronales, se asume que la viabilidad de las células nerviosas puede estar afectada por una persistente reducción de las neurotrofinas en el sistema nervioso central (Scaini et al., 2020).

En modelos animales de depresión y manía se han observado alteraciones en el nivel de expresión del BDNF (Cunha, 2006). En efecto, se informó una significativa disminución de los niveles de esta proteína durante los episodios de depresión y manía, y en muchos casos fueron relacionados con la severidad de los síntomas y la respuesta al tratamiento (Machado-Vieira et al., 2007).

Ciertos estudios clínicos encontraron que la concentración de la NT-3 y la NT-4 está elevada en la fase depresiva, mientras que se observa una disminución en la fase maníaca de pacientes bipolares (Kapczinski et al., 2008; Soeiro-de-Souza et al., 2012). Algunos estudios preclínicos demostraron, además, que el uso crónico de antidepresivos y estabilizadores del ánimo –como ácido valproico y el litio– incrementan los niveles del NGF, BDNF y GDNF en el cerebro de ratas (de Sousa et al., 2011).

En resumen, los estudios preclínicos y clínicos mencionados sugieren que los cambios en los niveles de los factores neurotróficos pueden explicar la disminución de la plasticidad neuronal observada en los TBs. Estos cambios estarían asociados al daño cerebral, los cuales empeoran los episodios anímicos y conducen a un déficit cognitivo y a un deterioro de la funcionalidad en pacientes bipolares (Scaini et al., 2020).

Neuroimágenes en los TBs

El objetivo de la investigación de las neuroimágenes en psiquiatría es medir, a través de la resonancia magnética nuclear (RMN), la estructura y la función del cerebro, y vincular los resultados con la fenomenología, el curso, la evaluación, el pronóstico, la respuesta al tratamiento, la genética y el comportamiento (Ching et al., 2022).

Recientemente, el estudio ENIGMA mostró que los TBs están asociados con una disminución bilateral del espesor cortical en regiones frontales, parietales y temporales, áreas donde se asientan circuitos relacionados con la emoción y el procesamiento de la recompensa. Al mismo tiempo, este estudio reveló que los pacientes bipolares presentan un déficit estructural, en términos de disminución del espesor cortical, en la región temporal inferior, la fusiforme y la parietal. Estas áreas, ligadas a la integración sensitivomotora y al leguaje, también podrían estar vinculadas con las alteraciones de la percepción de las emociones y de la fluctuación del humor (Hibar et al., 2021).

Finalmente, ciertas alteraciones subcorticales –tales como un aumento de los ventrículos laterales y una disminución del tálamo, del núcleo caudado y de la amígdala– fueron reportadas en pacientes bipolares comparados con controles (Hibar et al., 2016).

Neuropatología de los TBs

Mientras los mecanismos neuropatológicos de los TBs continúan sin ser esclarecidos por completo, existe evidencia que indica que habría un deterioro de la función neuronal, especialmente en la plasticidad sináptica (Akula et al., 2016).

En una reciente revisión sistemática sobre neuropatología de los TBs, Harrison y colaboradores encontraron evidencia que da cuenta de una disminución en la corteza cingulada anterior, de la corteza motora prefrontal y de la amígdala. Más en detalle, se reportó una disminución del espesor cortical y de la densidad de las células de la glía en la corteza cingulada anterior subgenual, así como una reducción de la densidad neuronal en tres núcleos de la amígdala: el lateral, el basal y el basal accesorio. Por otro lado, también se reportó una disminución de la densidad de neuronas positivas para calbindina (en inglés, *calbindin-positive neurons* o neuronas CB positivas) en algunas capas de la corteza prefrontal. Existe evidencia consistente pero no concluyente respecto de una reducción de las neuronas no piramidales en el hipocampo, especialmente de neuronas positivas para parvalbúmina (en inglés, *paralbumin-positive neurons* o neuronas PV positivas) (Harrison et al., 2020).

Como en otras patologías psiquiátricas, la gliosis no es una característica de los TBs, de manera que no es concebido como una enfermedad neurodegenerativa sino, en principio, como un trastorno del neurodesarrollo, aunque la evidencia a favor de esta conclusión surge de los datos epidemiológicos y de la genética funcional más que de la neuropatología (Cotter et al., 2001; Harrison et al., 2020).

Neuroprogresión en los TBs

En los últimos años ha habido un interés creciente en los estudios que relacionan los TBs y neuroprogresión. Más precisamente, este último es un concepto que engloba cambios biológicos y clínicos que, en teoría, conducen a un deterioro funcional marcado. Las alteraciones observadas en neuroimágenes y

en marcadores biológicos (tales como neurotrofinas, procesos inflamatorios y mediadores del estrés oxidativo) son frecuentemente observados como evidencia de la neuroprogresión (Singh et al., 2021).

La neuroprogresión es el resultado de una serie de anormalidades en la actividad inmune, las vías oxidativas y la función mitocondrial, las cuales podrían causar una disfunción neuronal que afecta a la neuroplasticidad, la función sináptica y la señalización neuronal. Así pues, el proceso culmina con la muerte celular (Berk et al., 2011).

Los mecanismos que intervienen en la neuroprogresión podrían contribuir a una alta prevalencia de patologías médicas no psiquiátricas que coexisten con los TBs, así como a una muerte prematura (Morris et al., 2019).

El curso y la evolución de los TBs son muy variables y no todos los pacientes progresan de la misma forma. Esto es debido a que la neuroprogresión no es la regla en el curso de los TBs: mientras que un subgrupo de pacientes preserva la función cognitiva y la productividad en el transcurso de la enfermedad, otro subgrupo (con diferentes grados de severidad, factores de riesgo, carga genética, factores protectores y factores demográficos) podría presentar una evolución distinta (Kapczinski et al., 2014; Kato, 2019).

El uso de modelos de integración multimodal de datos, como los de aprendizajes automatizados (en inglés, *machine learning*) podrían ayudar a identificar, a través de la combinación de los factores mencionados, la progresión de un subtipo clínico de pacientes en particular. La incorporación de estos modelos de aprendizaje automatizado tendrían un impacto positivo en la implementación de tratamientos personalizados, en la predicción de una evolución desfavorable y, por último, en los desarrollos de nuevas intervenciones destinadas a inhibir los mecanismos involucrados en la neuroprogresión y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Passos et al., 2016).

Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

Anormalidades en el eje HPA fueron asociadas con el curso clínico de los TBs y podrían contribuir al incremento del riesgo de recaídas, seguidas de intensos eventos estresantes (Belvedere Murriss et al., 2016). Las variaciones descritas en este eje varían dependiendo de la fase clínica de los TBs: aunque algunos datos indican que la hiperactividad del eje parece ser más prominente en las fases maníacas de la enfermedad, esta hiperactividad podría persistir durante la fase de remisión. Sin embargo, los datos hallados en la fase depresiva son más contradictorios. Una explicación que justifica esto es la heterogeneidad clínica de la depresión, con altos niveles de cortisol reportados en la melancolía, y niveles normales o bajos de esta hormona en la depresión atípica (Takahashi et al., 2009).

Lee y colaboradores han descrito que ciertos pacientes bipolares con pobre rendimiento cognitivo mostraban niveles elevados de cortisol. Por otro lado,

algunos familiares de primer grado de pacientes bipolares tienen niveles elevados de cortisona y alteraciones en la respuesta de la prueba de dexametasona/hormona liberadora de corticotropina (prueba DEX/CRH), lo que refuerza la hipótesis de que las alteraciones del eje HPA pueden ser un rasgo predisponente para un trastorno afectivo (Lee et al., 2018; Ellebogem et al., 2006). Los pacientes con TBs, particularmente en etapas tardías, presentan un incremento del cortisol salival post dexametasona, seguido de una reducción de receptores de glucocorticoides (ex vivo) y también de incrementos basales de los niveles de la proteína de unión a FK506 51 (en inglés, *51-binding-protein FK506*), una chaperona que desensibiliza los receptores de glucocorticoides en las células mononucleares periféricas (Fries et al., 2014).

Necesidades no cubiertas en los TBs

A pesar de los adelantos en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos afectivos, muchos de estos avances no alcanzan para resolver todos los requerimientos de los pacientes con TBs. Por tanto, surge la urgencia de comprender en profundidad las diversas necesidades no cubiertas y buscar estrategias más precisas para el tratamiento integral de estas patologías. En el siguiente apartado se plantean estas necesidades y sus posibles abordajes.

Identificación de la población en riesgo

Para las patologías psiquiátricas en general, y para los TBs en particular, identificar la población que está en riesgo ha sido una tarea históricamente dificultosa (Bauer et al., 2018). La aproximación más útil hasta ahora es el seguimiento de los niños y de los adolescentes que tienen parientes que sufren TBs. Sin embargo, todavía es difícil diferenciar los síntomas inespecíficos que pueden presentarse como parte del desarrollo normal de quienes luego padecerán un TB (Hafeman et al., 2016).

Intervenciones tempranas

El objetivo de las intervenciones tempranas apunta a postergar el curso de la enfermedad (Bauer, 2018). Sin embargo, el efecto clínico de estas intervenciones ha sido escasamente investigado. Por lo tanto, existe una real necesidad de llevar a cabo estudios multicéntricos de pacientes con primer episodio de TBs y comparar el efecto de los distintos estabilizadores del ánimo –fundamentalmente del litio– en las fases tempranas de la enfermedad. Además, la investigación en intervenciones tempranas no solo debe enfocarse en mejorar el resultado del curso de esta patología sino también disminuir el riesgo de las comorbilidades médicas no psiquiátricas, que son una causa importante de muerte en pacientes bipolares (Kessing, 2015).

Diagnóstico

El 70 % de los pacientes con TBs no recibe un tratamiento adecuado durante el primer año desde su primer episodio, y solo el 35 % de ellos había recibido un diagnóstico correcto después de los 10 años (Lish et al., 1994). Existen verdaderas dificultades en diagnosticar las formas menos graves en los pacientes jóvenes; no obstante, el retraso en el diagnóstico persiste también luego del primer contacto con el servicio de salud. El problema podría persistir ya que el diagnóstico psiquiátrico está basado solo en la clínica y los marcadores biológicos aún no tienen utilidad en la práctica (Fountoulakis, 2017).

Por otro lado, la evidencia reciente sobre los estudios de neuroimágenes –en particular los resultados del consorcio ENIGMA– refleja la existencia de sutiles anormalidades en diversas áreas cerebrales en pacientes con TBs. En un futuro, es factible que la combinación de neuroimágenes, estudios genéticos, proteómicos y neurocognitivos puedan ser útiles en la práctica clínica (Machia et al., 2017; Sthal et al., 2017; Hibar et al., 2018).

Tratamiento de la depresión bipolar

Actualmente, el tratamiento de la depresión bipolar constituye un desafío en la práctica clínica diaria. Los pacientes con TBs pasan la mayor parte del tiempo en depresión, existen escasos tratamientos para la fase depresiva y el tiempo de remisión es largo.

Cicladores rápidos

Hay poca evidencia respecto del tratamiento de pacientes que son cicladores rápidos. No obstante, la premisa más importante es que los antidepresivos deben ser evitados. En este subgrupo de pacientes, es probable que la monoterapia (ya sea con litio, ácido valproico o lamotrigina) no funcione. Una opción terapéutica podría ser la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción (Post, 2016; Kemp, 2012; Carvalho et al., 2014).

Predicción de la respuesta al tratamiento

Otro desafío es la predicción de la respuesta terapéutica a través de la medicina personalizada. Recientemente, algunos investigadores han examinado variantes genéticas de riesgo relacionadas con los TBs, así como variantes genéticas de riesgo vinculadas con la respuesta al litio. Para esclarecer ciertas cuestiones en el campo de la medicina personalizada, es necesario contemplar nuevos aportes de la estadística y de la ciencia de datos (Kessing et al., 2017).

Signos tempranos de alarma y prevención de recaídas

La habilidad de detectar síntomas prodrómicos y cambios en el comportamiento que predigan el desarrollo de un episodio completo es esencial para: a) la prevención de recaídas; b) evitar las hospitalizaciones; y c) postergar o detener el deterioro cognitivo a largo plazo y la incapacidad (Papovic et al., 2013).

Idealmente, la psicoeducación debería combinarse con estrategias destinadas a la detección temprana de las fases prodrómicas. Además, se sugiere aumentar la información sobre los efectos perjudiciales del uso de sustancias ilegales, mejorar la adherencia al tratamiento e incrementar buenos hábitos relacionados con el sueño, la dieta y el ejercicio físico (Breuer et al., 2018).

Eficacia y efectividad de las opciones terapéuticas

Algunos fármacos son eficaces en todas las fases de los TBs. En este sentido, es importante mencionar que el litio es el único fármaco que demostró efectividad en todas las fases y a largo plazo, así como en la prevención del suicidio. Teniendo en cuenta que los episodios agudos comprenden un tiempo relativamente corto del total de la enfermedad, es necesario enfocar los esfuerzos de los tratamientos a largo plazo en el contexto de la inclusión de los síntomas subclínicos ya que estos últimos causan un importante deterioro, incapacidad y carga de la enfermedad (Bauer et al., 2010). La identificación de las fluctuaciones anímicas interepisódicas ha sido una de las necesidades clave no cubiertas en el objetivo terapéutico ya que muchos pacientes no presentan episodios de manía y depresión claramente diferenciados (Geddes et al., 2013).

Si bien la mayoría de los tratamientos producen una mejoría en las escalas de evaluación comúnmente usadas, estas gradaciones desatienden otros aspectos importantes de la enfermedad, tales como la discapacidad, la calidad de vida, la carga de la enfermedad y los problemas económicos. La escasa efectividad de las opciones terapéuticas para la depresión bipolar, los cicladores rápidos, los síntomas residuales y el declive funcional impactan sobre la calidad de vida e incrementan la mortalidad por comorbilidades (Morgan et al., 2005). Hasta la fecha, existe información limitada sobre los tratamientos combinados y en altas dosis. Si bien la polifarmacia es la regla y no la excepción en los TBs, los datos sobre esta práctica son débiles. Lo propio ocurre con la utilización de dosis altas de medicamentos, lo cual constituye un hecho habitual en la clínica diaria (Fountoulakis et al., 2016).

Pobre adherencia al tratamiento

La pobre adherencia al tratamiento es uno de los mayores problemas en psiquiatría y está inevitablemente asociado a resultados poco satisfactorios. Aproximadamente, de uno a dos tercios de los pacientes con TBs no son adherentes al tratamiento (Johnson y McFarland, 1996; Murru et al., 2013). Los efectos adversos de los fármacos constituyen uno de los principales motivos por los cuales los pacientes no mantienen los tratamientos farmacoterapéuticos por periodos prolongados. Además, algunos pacientes encuentran que los episodios maníacos o hipomaníacos (fundamentalmente los productivos) son beneficiosos. Al mismo tiempo, la falta de adherencia podría estar asociada al estigma del diagnóstico y de algunas terapias, incluyendo el litio. Por último, es frecuente que los pacientes y sus familiares no comprendan en for-

ma acabada la enfermedad, los objetivos del tratamiento y la necesidad del seguimiento en los servicios que brindan atención específica (Lish et al., 1994).

Fragmentación de los TBs

En diversos estudios, los TBs no son considerados como un único trastorno sino, más bien, como una patología con fases independientes o separadas, lo cual originó verdaderos problemas para su análisis. Idealmente, las opciones terapéuticas deberían ser probadas para todas las fases y características clínicas de los TBs, y aquellas drogas que cuentan con una eficacia comprobada deberían recibir prioridad en estudios clínicos y en esquemas farmacoterapéuticos (Fountoulakis et al., 2016).

Diseños de estudios farmacológicos controlados y aleatorizados poco satisfactorios

Incluir muchas escalas de evaluación en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (en inglés, *randomized controlled trials* o simplemente RCT) entraña o supone un importante problema para completarlos. No obstante, estas escalas deben haber sido probadas para la práctica clínica del día a día. La información no solo debe incluir datos generales sino también características diagnósticas particulares (por ejemplo, polaridad predominante) y especificadores que respondan a un tratamiento determinado. Al mismo tiempo, es deseable la inclusión de resultados más realistas que cuantifiquen el deterioro general, la función cognitiva y la calidad de vida social y ocupacional (Vieta y Cruz, 2012).

Estrategias para disminuir la excesiva mortalidad

En los pacientes bipolares, la expectativa de vida está disminuida entre 8 y 12 años. Las causas de muerte son las comorbilidades asociadas a la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Kessing et al., 2015). Asimismo, el tabaco, las drogas ilegales, el alcohol, la baja calidad nutricional en la alimentación, la disminución en la actividad física, los efectos adversos de los fármacos, la disparidad en el acceso al sistema de salud y los factores biológicos (por ejemplo, la aceleración del envejecimiento) incrementan la mortalidad por comorbilidades (Kay-Lambkin et al., 2016; Rizzo et al., 2014). Los futuros estudios en el campo de los TBs no solo deberán incluir una mejoría en los resultados de esta patología sino también una disminución de la mortalidad debido a las comorbilidades médicas no psiquiátricas (Crump et al., 2013).

Suicidio

Las personas con trastornos del estado de ánimo tienen 10 veces más probabilidad de suicidarse que la población que no sufre enfermedades psiquiátricas. A este respecto, las personas con TBs tienen de 15 a 30 veces más riesgo de suicidarse que la población en general, y esto se incrementa con las comorbilidades. Además, el consumo de alcohol es el mayor factor de riesgo de suicidio

en pacientes bipolares (Latalova et al., 2014). Por último, el litio ha demostrado tener un significativo efecto antisuicida y debe ser considerado como la primera opción para pacientes con alto riesgo de cometer suicidio (Malhi et al., 2015).

Referencias bibliográficas

- Adler, C., Strawosky, S. (2003). Boundaries of schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am*, 26 1–23.
- Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 517–534. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70093-9](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70093-9)
- Akiskal, H. S., Walker, P., Puzantian, V. R., King, D., Rosenthal, T. L., & Dranon, M. (1983). Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *Journal of Affective Disorders*, 5(2), 115–128. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(83\)90004-6](https://doi.org/10.1016/0165-0327(83)90004-6)
- Akula, N., Wendland, J. R., Choi, K. H., & McMahon, F. J. (2016). An Integrative Genomic Study Implicates the Postsynaptic Density in the Pathogenesis of Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(3), 886–895. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.218>.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (3rd ed., revised). American psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Sección II*, (123-150). 5ª Ed. Médica Panamericana.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: Epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73(1–2), 133–146. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00322-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00322-1)
- Bahji, A., Ermacora, D., Stephenson, C., Hawken, E. R., & Vázquez, G. (2020). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 269, 154-184.
- Barbuti, M., Pacchiarotti, I., Vieta, E., Azorin, J. M., Angst, J., Bowden, C. L., Mosolov, S., Young, A. H., & Perugi, G. (2017). Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *Journal of Affective Disorders*, 219, 187–192. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.05.035>
- Barichello, T., Giridharan, V. V., Bhatti, G., Sayana, P., Doifode, T., Macedo, D., & Quevedo, J. (2021). Inflammation as a Mechanism of Bipolar Disorder Neuroprogression. *Current topics in behavioral neurosciences*, 48, 215–237. https://doi.org/10.1007/7854_2020_173.
- Barroilhet, S. A., Ghaemi, S. N. (2020). Psychopathology of Mixed States. *Psychiatr Clin North Am*, 43(1), 27-46.
- Bauer, M., Andreassen, O. A., Geddes, J. R., Vedel Kessing, L., Lewitzka, U., Schulze, T. G., & Vieta, E. (2018). Areas of uncertainties and unmet needs in bipolar disorders: clinical and research perspectives. *The lancet. Psychiatry*, 5(11), 930–939. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30253-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30253-0).
- Bauer, M., Andreassen, O. A., Geddes, J. R., Vedel Kessing, L., Lewitzka, U., Schulze, T. G., & Vieta, E. (2018). Areas of uncertainties and unmet needs in bipolar disorders: clinical and research perspectives. *The lancet. Psychiatry*, 5(11), 930–939. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30253-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30253-0)
- Bauer, M., Glenn, T., Grof, P., Schmid, R., Pfennig, A., & Whybrow, P. C. (2010). Subsyndromal mood symptoms: a useful concept for maintenance studies of bipolar disorder? *Psychopathology*, 43(1), 1–7. <https://doi.org/10.1159/000255957>
- Bebbington, P., Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*; 30: 279–292.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4(6), 561-571.
- Belosludtsev, K. N., Dubinin, M. V., Belosludtseva, N. V., & Mironova, G. D. (2019). Mitochondrial Ca²⁺ Transport: Mechanisms, Molecular Structures, and Role in Cells. *Biochemistry. Biokhimiia*, 84(6), 593–607. <https://doi.org/10.1134/S0006297919060026>

- Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., & Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 327–342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>
- Benaberre A, et al. (2001). Trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia: diferencias epidemiológicas clínicas y de pronóstico. *Eur Psychiatry Ed. Esp.*; 8: 311-317.
- Berk, M., Hallam, K., Malhi, G. S., Henry, L., Hasty, M., MacNeil, C., Yucel, M., Pantelis, C., Murphy, B., Vieta, E., Dodd, S., & McGorry, P. D. (2010). Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *Journal of Mental Health (Abingdon, England)*, *19*(2), 113–126. <https://doi.org/10.3109/09638230903469111>
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C. S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P. V., Amminger, P., McGorry, P., & Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *35*(3), 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
- Bessonova, L., Ogden, K., Doane, M. J., O'Sullivan, A.K., Tohen, M. (2020). The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *Clinico Econ Outcomes Res*. Sep 7;12:481-497.
- Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M., & Alati, R. (2016). Predicting spectrums of adult mania, psychosis and depression by prospectively ascertained childhood neurodevelopment. *Journal of Psychiatric Research*, *72*, 22–29. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2015.10.013>
- Blanco, C., Compton, W. M., Saha, T.D. (2017). Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions - III. *J Psychiatr Res*; 84: 310–317.
- Brown, N. C., Andreazza, A. C., & Young, L. T. (2014). An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry research*, *218*(1-2), 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.005>
- Carvalho, A. F., Dimellis, D., Gonda, X., Vieta, E., McIntyre, R. S., & Fountoulakis, K. N. (2014). Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, *75*(6), e578–e586. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08905>
- Cassidy, F., Ahearn, E., & Carroll, B. J. (1999). Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *The American journal of psychiatry*, *156*(9), 1417–1420. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1417>
- Cataldo, A. M., McPhie, D. L., Lange, N. T., Punzell, S., Elmiligy, S., Ye, N. Z., Froimowitz, M. P., Hassinger, L. C., Menesale, E. B., Sargent, L. W., Logan, D. J., Carpenter, A. E., & Cohen, B. M. (2010). Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *The American journal of pathology*, *177*(2), 575–585. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.081068>
- Charoenngam, N., Ponvilawan, B., & Ungprasert, P. (2019). Patients with rheumatoid arthritis have a higher risk of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, *282*, 112484. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112484>
- Ching, C. R. K., Hibar, D. P., Gurholt, T. P., Nunes, A., Thomopoulos, S. I., Abé, C., Agartz, I., Brouwer, R. M., Cannon, D. M., de Zwart, S. M. C., Eyer, L. T., Favre, P., Hajek, T., Haukvik, U. K., Houenou, J., Landén, M., Lett, T. A., McDonald, C., Nabulsi, L., Patel, Y., ... ENIGMA Bipolar Disorder Working Group (2022). What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Human brain mapping*, *43*(1), 56–82. <https://doi.org/10.1002/hbm.25098>
- Clay, H. B., Sillivan, S., & Konradi, C. (2011). Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, *29*(3), 311–324. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.08.007>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., ...& Salamero, M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*, *119*(10), 366-371.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., Parramon, G., & Corominas, J. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of general psychiatry*, *60*(4), 402–407. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.402>

Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso Argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg de Psiquiatr, Volumen XXXI*, Suplemento especial segundo semestre 2020.

Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Hönl, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina), XXXII*(154), 49–85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>

Cotter, D. R., Pariante, C. M., & Everall, I. P. (2001). Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain research bulletin, 55*(5), 585–595. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00527-5](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00527-5)

Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA psychiatry, 70*(9), 931–939. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>

Cunha, A. B., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Goi, J. D., Rosa, A. R., Gonçalves, C. A., Santin, A., & Kapczinski, F. (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience letters, 398*(3), 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.085>

Czerski, P. M., Rybakowski, F., Kapelski, P., Rybakowski, J. K., Dmitrzak-Weglarz, M., Leszczyńska-Rodziewicz, A., Słopeń, A., Skibińska, M., Kaczmarski-Fass, M., & Hauser, J. (2008). Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiology, 57*(1-2), 88–94. <https://doi.org/10.1159/000135642>

De Sousa, R. T., van de Bilt, M. T., Diniz, B. S., Ladeira, R. B., Portela, L. V., Souza, D. O., Forlenza, O. V., Gattaz, W. F., & Machado-Vieira, R. (2011). Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neuroscience letters, 494*(1), 54–56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.02.054>

Eaton, W. W., Pedersen, M. G., Nielsen, P. R., & Mortensen, P. B. (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar disorders, 12*(6), 638–646. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x>

Egeland, J. A., Endicott, J., Hostetter, A. M., Allen, C. R., Pauls, D. L., & Shaw, J. A. (2012). A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *Journal of Affective Disorders, 142*(1–3), 186–192. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2012.04.023>

Eisner, L. R., Johnson, S. L., Youngstrom, E. A., & Pearlstein, J. G. (2017). Simplifying profiles of comorbidity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders, 220*, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.045>

Ellenbogen, M. A., Hodgins, S., Walker, C. D., Couture, S., & Adam, S. (2006). Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology, 31*(10), 1164–1180. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.08.004>

Föcking, M., Dicker, P., Lopez, L. M., Hryniewiecka, M., Wynne, K., English, J. A., Cagney, G., & Cotter, D. R. (2016). Proteomic analysis of the postsynaptic density implicates synaptic function and energy pathways in bipolar disorder. *Translational psychiatry, 6*(11), e959. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.224>.

Fountoulakis, K. N., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Grunze, H., Blier, P., Moeller, H. J., & Kasper, S. (2017). The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 4: Unmet Needs in the Treatment of Bipolar Disorder and Recommendations for Future Research. *The international journal of neuropsychopharmacology, 20*(2), 196–205. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw072>

Fountoulakis, K. N., Young, A., Yatham, L., Grunze, H., Vieta, E., Blier, P., Moeller, H. J., & Kasper, S. (2017). The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and Methods of the Development of Guidelines. *The international journal of neuropsychopharmacology, 20*(2), 98–120. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw091>

Fries, G. R., Vasconcelos-Moreno, M. P., Gubert, C., dos Santos, B. T., Sartori, J., Eisele, B., Ferrari, P., Fijtman, A., Rüegg, J., Gassen, N. C., Kapczinski, F., Rein, T., & Kauer-Sant'Anna, M. (2014). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology, 18*(1), pyu043. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu043>

- Fukumoto, T., Morinobu, S., Okamoto, Y., Kagaya, A., & Yamawaki, S. (2001). Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology*, 158(1), 100–106. <https://doi.org/10.1007/s002130100871>
- Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 381(9878), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
- Geddes, J. R., Cipriani, A., & Horne, R. (2014). Communicating the harmful effects of medicines. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g4047. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4047>
- Gershon, E. S., Hamovit, J., Guroff, J. J., Dibble, E., Leckman, J. F., Sceery, W., Targum, S. D., Nurnberger, J. I., Goldin, L. R., & Bunney, W. E. (1982). A Family Study of Schizoaffective, Bipolar I, Bipolar II, Unipolar, and Normal Control Proband. *Archives of General Psychiatry*, 39(10), 1157–1167. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1982.04290100031006>
- Ghaemi, S. N., Miller, C. J., Berv, D. A., Klugman, J., Rosenquist, K. J., & Pies, R. W. (2005). Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *Journal of affective disorders*, 84(2-3), 273–277.
- Ghaemi, S. N., Wingo, A. P., Filkowski, M. A., & Baldessarini, R. J. (2008). Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(5), 347–356. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0447.2008.01257.X>
- Ghaemi, S. N. (2013). Bipolar spectrum: A review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry Investigation*, 10(3), 218–224. <https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.3.218>
- Godman, B., Grobler, C., Van-De-Lisle, M., Wale, J., Barbosa, W. B., Masseur, A., Opondo, P., Petrova, G., Tachkov, K., Sefah, I., Abdulsalim, S., Alrasheedy, A. A., Unnikrishnan, M. K., Garuoliene, K., Bamitale, K., Kibuule, D., Kalemeera, F., Fadare, J., Khan, T. A., Hussain, S., ... Barbui, C. (2019). Pharmacotherapeutic interventions for bipolar disorder type II: addressing multiple symptoms and approaches with a particular emphasis on strategies in lower and middle-income countries. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20(18), 2237–2255. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1684473>
- Gordovez, F., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 25(3), 544–559. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Grunze, H., & Cetkovich-Bakmas, M. (2021). “Apples and pears are similar, but still different things.” Bipolar disorder and schizophrenia- discrete disorders or just dimensions? *Journal of affective disorders*, 290, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.064>
- Guy, W. (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
- Hafeman, D. M., Merranko, J., Axelson, D., Goldstein, B. I., Goldstein, T., Monk, K., Hickey, M. B., Sakolsky, D., Diler, R., Iyengar, S., Brent, D., Kupfer, D., & Birmaher, B. (2016). Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. *The American Journal of Psychiatry*, 173(7), 695–704. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2015.15040414>
- Hajek, T., Bauer, M., Simhandl, C., Rybakowski, J., O'Donovan, C., Pfennig, A., König, B., Suwalska, A., Yucel, K., Uher, R., Young, L. T., MacQueen, G., & Alda, M. (2014). Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychological medicine*, 44(3), 507–517. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001165>
- Hajek, T., Cullis, J., Novak, T., Kopecek, M., Höschl, C., Blagdon, R., O'Donovan, C., Bauer, M., Young, L. T., Macqueen, G., & Alda, M. (2012). Hippocampal volumes in bipolar disorders: opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar disorders*, 14(3), 261–270. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01013.x>
- Hamdani, N., Doukhan, R., Kurtlucan, O., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2013). Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. *Current psychiatry reports*, 15(9), 387. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0387-y>
- Harrison, P. J. (2002). The neuropathology of primary mood disorder. *Brain: a journal of neurology*, 125(Pt 7), 1428–1449. <https://doi.org/10.1093/brain/awf149>
- Harrison, P. J., Colbourne, L., Harrison, C. H. (2020). The neuropathology of bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 25(8):1787–1808. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0213-3>
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C., Versace, A., Bilderbeck, A. C., Uhlmann, A., Mwangi, B., Krämer, B., Overs, B., Hartberg, C. B., Abé, C., Dima, D., Grotegerd, D., Sprooten, E.,

- Bøen, E., Jimenez, E., Howells, F. M., ... Andreassen, O. A. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 23(4), 932–942. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G., Rasmussen, J., Leonardo, C. D., Faskowitz, J., Haukvik, U. K., Hartberg, C. B., Doan, N. T., Agartz, I., Dale, A. M., Gruber, O., Krämer, B., Trost, S., Liberg, B., Abé, C., Ekman, C. J., Ingvar, M., Landén, M., Fears, S. C., ... Andreassen, O. A. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 21(12), 1710–1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G., Rasmussen, J., Leonardo, C. D., Faskowitz, J., Haukvik, U. K., Hartberg, C. B., Doan, N. T., Agartz, I., Dale, A. M., Gruber, O., Krämer, B., Trost, S., Liberg, B., Abé, C., Ekman, C. J., Ingvar, M., Landén, M., Fears, S. C., ... Andreassen, O. A. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 21(12), 1710–1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Hill, S. K., Reilly, J. L., Keefe, R. S., Gold, J. M., Bishop, J. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2013). Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1275–1284. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101298>
- Hirschfeld, R. M., Williams, J. B., Spitzer, R. L., Calabrese, J. R., Flynn, L., Keck, P. E., Jr, Lewis, L., McElroy, S. L., Post, R. M., Rappaport, D. J., Russell, J. M., Sachs, G. S., & Zajecka, J. (2000). Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *The American journal of psychiatry*, 157(11), 1873–1875. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1873>
- Hjorthøj, C., Østergaard, M. L., Benros, M. E., Toftdahl, N. G., Erlangsen, A., Andersen, J. T., & Nordentoft, M. (2015). Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *The lancet. Psychiatry*, 2(9), 801–808. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00207-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00207-2)
- Hochberger, W. C., Combs, T., Reilly, J. L., Bishop, J. R., Keefe, R. S. E., Clementz, B. A., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Tamminga, C. A., Hill, S. K., & Sweeney, J. A. (2018). Deviation from expected cognitive ability across psychotic disorders. *Schizophrenia research*, 192, 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.019>
- Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Abel, M. B., Øhlenschläger, J., Christensen, T., Krarup, G., Jørgensen, P., & Nordentoft, M. (2008). The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 38(8), 1157–1166. <https://doi.org/10.1017/S003329170800344>
- Johnson, K. R., & Johnson, S. L. (2014). Cross-national prevalence and cultural correlates of bipolar I disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 49(7), 1111–1117. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0797-5>
- Joyce, K., Thompson, A., & Marwaha, S. (2016). Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0060-6>
- Kapczinski, F., Frey, B. N., Kauer-Sant'Anna, M., & Grassi-Oliveira, R. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(7), 1101–1113. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.7.1101>
- Kapczinski, F., Magalhães, P. V., Balanzá-Martinez, V., Dias, V. V., Frangou, S., Gama, C. S., Gonzalez-Pinto, A., Grande, I., Ha, K., Kauer-Sant'Anna, M., Kunz, M., Kupka, R., Leboyer, M., Lopez-Jaramillo, C., Post, R. M., Rybakowski, J. K., Scott, J., Strejilevitch, S., Tohen, M., Vazquez, G., ... Berk, M. (2014). Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 354–363. <https://doi.org/10.1111/acps.12305>
- Kato T. (2019). Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(9), 526–540. <https://doi.org/10.1111/pcn.12852>
- Kay-Lambkin, F. J., Thornton, L., Lappin, J. M., Hanstock, T., Sylvia, L., Jacka, F., Baker, A. L., Berk, M., Mitchell, P. B., Callister, R., Rogers, N., Webster, S., Dennis, S., Oldmeadow, C., MacKinnon, A., Doran, C., Turner, A., & Hunt, S. (2016). Study protocol for a systematic review of evidence for lifestyle interventions targeting smoking, sleep, alcohol/other drug use, physical activity, and healthy diet in people with bipolar disorder. *Systematic reviews*, 5(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0282-9>
- Kemp, D. E., Gao, K., Fein, E. B., Chan, P. K., Conroy, C., Obral, S., Ganocy, S. J., & Calabrese, J. R. (2012). Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 14(7), 780–789. <https://doi.org/10.1111/bdi.12013>

- Chen, C. K., Lee, C. Y., Lee, Y., Hung, C. F., Huang, Y. C., Lee, S. Y., Huang, M. C., Chong, M. Y., Chen, Y. C., & Wang, L. J. (2018). Could schizoaffective disorder, schizophrenia and bipolar I disorder be distinguishable using cognitive profiles? *Psychiatry research*, 266, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.062>
- Kessing, L. V., Munkholm, K., Faurholt-Jepsen, M., Miskowiak, K. W., Nielsen, L. B., Frikke-Schmidt, R., Ekstrøm, C., Winther, O., Pedersen, B. K., Poulsen, H. E., McIntyre, R. S., Kapczinski, F., Gattaz, W. F., Bardram, J., Frost, M., Mayora, O., Knudsen, G. M., Phillips, M., & Vinberg, M. (2017). The Bipolar Illness Onset study: research protocol for the BIO cohort study. *BMJ open*, 7(6), e015462. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015462>
- Kessing, L. V., Vradi, E., & Andersen, P. K. (2015). Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17(5), 543–548. <https://doi.org/10.1111/bdi.12296>.
- Kessing, L. V., Vradi, E., McIntyre, R. S., & Andersen, P. K. (2015). Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 180, 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027>.
- Kim W, Kim H, Citrome L, Akiskal HS, Goffin KC, Miller S, Holtzman JN, Hooshmand F, Wang P. W., Hill, S. J., Ketter, T. A. (2016). More inclusive bipolar mixed depression definitions by requiring fewer non-overlapping mood elevation symptoms. *Acta Psychiatr Scand*, 134(3), 189-198.
- Kleine-Budde, K., Touil, E., Moock, J., Bramesfeld, A., Kawohl, W., Rössler, W. (2014). Cost of illness for bipolar disorder: a systematic review of the economic burden. *Bipolar Disord*, 16, 337–53.
- Knijff, E. M., Breunis, M. N., Kupka, R. W., de Wit, H. J., Ruwhof, C., Akkerhuis, G. W., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2007). An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar disorders*, 9(7), 743–753. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00444.x>
- Koppman A. Sobre el diagnóstico de bipolaridad. *Rev. Med. Clin. Condes - 2012*; 23(5) 543-551.
- Koukopoulos, A., Albert, M. J., Sani, G., Koukopoulos, A. E., & Girardi, P. (2005). Mixed depressive states: Nomenclologic and therapeutic issues. *International Review of Psychiatry*, 17(1), 21–37. <https://doi.org/10.1080/09540260500064744>
- Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A. E., Manfredi, G., Pacchiarotti, I., & Girardi, P. (2007). Melancholia agitata and mixed depression. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 115(433), 50–57. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0447.2007.00963.X>
- Kraepelin, E. (2012). La locura Maníaco Depresiva. Edición Alienistas del Pisuerga, 51-70.
- Kroon, J. S., Wohlfarth, T. D., Dieleman, J., Sutherland, A. L., Storosum, J. G., Denys, D., de Haan, L., & Sturkenboom, M. C. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar disorders*, 15(3), 306–313. <https://doi.org/10.1111/bdi.12058>
- Latalova, K., Kamaradova, D., & Prasko, J. (2014). Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatria Danubina*, 26(2), 108–114.
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2007). Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(6), 899–907. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0612>
- Lee, H. H., Chang, C. H., Wang, L. J., Wu, C. C., Chen, H. L., Lu, T., Lu, R. B., & Lee, S. Y. (2018). The correlation between longitudinal changes in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis activity and changes in neurocognitive function in mixed-state bipolar II disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 2703–2713. <https://doi.org/10.2147/NDT.S173616>
- Leonhard, K., & Robins, E. (1979). *The classification of endogenous psychoses*. 5th edition, Halsted Press; 452.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clínica*, 118(13), 493-499.
- Machado-Vieira, R., Dietrich, M. O., Leke, R., Cereser, V. H., Zanatto, V., Kapczinski, F., Souza, D. O., Portela, L. V., & Gentil, V. (2007). Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biological psychiatry*, 61(2), 142–144. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.070>

- Maier, W., et al. (2006). Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry*, 19:165–170.
- Malhi, G. S. (2015). Lithium therapy in bipolar disorder: a balancing act? *Lancet* (London, England), 386(9992), 415–416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62123-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62123-1)
- Malhi, G. S., Das, P., Gessler, D., Outhred, T., & Fritz, K. (2015). The mixed features of DSM-5. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(9), 842–843. <https://doi.org/10.1177/0004867415602069>
- Malhi, G. S., Irwin, L., Hamilton, A., Morris, G., Boyce, P., Mulder, R., & Porter, R. J. (2018). Modelling mood disorders: An ACE solution? *Bipolar disorders*, 20 Suppl 2, 4–16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12700>
- Malhi, G. S., Outhred, T., & Irwin, L. (2019). Bipolar II Disorder Is a Myth. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 64(8), 531–536. <https://doi.org/10.1177/0706743719847341>
- Manchia, M., Vieta, E., Smeland, O. B., Altimus, C., Bechdolf, A., Bellivier, F., Bergink, V., Fagiolini, A., Geddes, J. R., Hajek, T., Henry, C., Kupka, R., Lagerberg, T. V., Licht, R. W., Martinez-Cengotitabengoa, M., Morken, G., Nielsen, R. E., Pinto, A. G., Reif, A., Rietschel, M., ... European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Bipolar Disorders Network (2020). Translating big data to better treatment in bipolar disorder - a manifesto for coordinated action. *European Neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 36, 121–136. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.006>
- Goodwin, F. K., & Jamison K. R. (2007). Manic-Depressive Illness. *Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd Edition. Oxford University Press.
- Martínez-Arán, A., Goodwin G. M., Vieta, E. (2001). El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el Trastorno Bipolar. En Trastorno Bipolares: avances clínicos y terapéuticos. Panamericana.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(5), 497–502. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.60.5.497>
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblatt, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). *Bipolar disorders. Lancet* (London, England), 396(10265), 1841–1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- McIntyre, R. S., & Calabrese, J. R. (2019). Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Current medical research and opinion*, 35(11), 1993–2005.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, 64(5), 543–552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagor, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 68(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Mesman, E., Nolen, W. A., Reichart, C. G., Wals, M., & Hillegers, M. H. J. (2013). The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 170(5), 542–549. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2012.12030401>
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. A. R. I. E. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382–389.
- Morgan, V. A., Mitchell, P. B., & Jablensky, A. V. (2005). The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar disorders*, 7(4), 326–337. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00229.x>
- Morris, G., Puri, B. K., Walker, A. J., Maes, M., Carvalho, A. F., Bortolasci, C. C., Walder, K., & Berk, M. (2019). Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107, 862–882. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.025>
- Müller, J. K., & Leweke, F. M. (2016). Bipolar disorder: clinical overview. *Klinik bipolarer Erkrankungen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 39(9), 363–369.
- Mullins, N., Forstner, A. J., O'Connell, K. S., Coombes, B., Coleman, J., Qiao, Z., Als, T. D., Bigdeli, T. B., Børte, S., Bryois, J., Charney, A. W., Drange, O. K., Gandal, M. J., Hagenaars, S. P., Ikeda, M., Kamitaki, N., Kim, M., Krebs, K., Panagiotaropoulou, G., Schilder, B. M., ... Andreassen, O. A. (2021). Genome-wide association study of more

than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nature genetics*, 53(6), 817–829. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>

Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2009). Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 166(9), 980–991. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2009.09030312>

Nowrouzi, B., McIntyre, R. S., MacQueen, G., Kennedy, S. H., Kennedy, J. L., Ravindran, A., Yatham, L., & De Luca, V. (2016). Admixture analysis of age at onset in first episode bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 201, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.006>

Pacchiarotti, I., Kotzalidis, G. D., Murru, A., Mazzarini, L., Rapinesi, C., Valentí, M., Anmella, G., Gomes-da-Costa, S., Gimenez, A., Llach, C., Perugi, G., Vieta, E., & Verdolini, N. (2020). Mixed Features in Depression: The Unmet Needs of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.006>

Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., González-Pinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altshuler, L. L., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1249–1262. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2013.13020185>

Padmos, R. C., Hillegers, M. H., Knijff, E. M., Vonk, R., Bouvy, A., Staal, F. J., de Ridder, D., Kupka, R. W., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2008). A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of general psychiatry*, 65(4), 395–407. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.395>

Passos, I. C., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., & Kapczynski, F. (2016). Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 134(2), 91–103. <https://doi.org/10.1111/acps.12581>

Perris, C. (1966). A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 194, 9–14. <https://europemc.org/article/med/5229234>

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>

Popovic, D., Reinares, M., Scott, J., Nivoli, A., Murru, A., Pacchiarotti, I., Vieta, E., & Colom, F. (2013). Polarity index of psychological interventions in maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*, 82(5), 292–298. <https://doi.org/10.1159/000348447>

Post, R. M., Altshuler, L., Leverich, G., Nolen, W., Kupka, R., Grunze, H., Frye, M., Suppes, T., McElroy, S., Keck, P., & Rowe, M. (2013). More stressors prior to and during the course of bipolar illness in patients from the United States compared with the Netherlands and Germany. *Psychiatry Research*, 210(3), 880–886. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2013.08.007>

Post, R. M., Leverich, G. S., Kupka, R., Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., & Nolen, W. A. (2016). Clinical correlates of sustained response to individual drugs used in naturalistic treatment of patients with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 66, 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.01.009>

Preuss, U. W., Schaefer, M., Born, C., & Grunze, H. (2021). Bipolar Disorder and Comorbid Use of Illicit Substances. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(11), 1256. <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>

Quidé, Y., Bortolasci, C. C., Spolding, B., Kidnapillai, S., Watkeys, O. J., Cohen-Woods, S., Carr, V. J., Berk, M., Walder, K., & Green, M. J. (2021). Systemic inflammation and grey matter volume in schizophrenia and bipolar disorder: Moderation by childhood trauma severity. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 105, 110013. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2020.110013>

Quiroz, J. A., Gray, N. A., Kato, T., & Manji, H. K. (2008). Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(11), 2551–2565. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301671>

- Rink, L., Pagel, T., Franklin, J., & Baethge, C. (2016). Characteristics and heterogeneity of schizoaffective disorder compared with unipolar depression and schizophrenia - a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 191, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.045>
- Rizzo, L. B., Costa, L. G., Mansur, R. B., Swardfager, W., Belangero, S. I., Grassi-Oliveira, R., McIntyre, R. S., Bauer, M. E., & Brietzke, E. (2014). The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 42, 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.004>
- Roshanaei-Moghaddam, B., & Katon, W. (2009). Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 60(2), 147–156. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.2.147>
- Ryan, M. M., Lockstone, H. E., Huffaker, S. J., Wayland, M. T., Webster, M. J., & Bahn, S. (2006). Gene expression analysis of bipolar disorder reveals downregulation of the ubiquitin cycle and alterations in synaptic genes. *Molecular psychiatry*, 11(10), 965–978. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001875>
- Saccaro, L. F., Schilliger, Z., Dayer, A., Perroud, N., & Piguët, C. (2021). Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 127, 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.017>
- Sani, G., Vöhringer, P. A., Napoletano, F., Holtzman, N. S., Dalley, S., Girardi, P., Nassir Ghaemi, S., & Koukopoulos, A. (2014). Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: A validation study. *Journal of affective disorders*, 164, 14–18. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2014.03.054>
- Sanz, J., Vera, M. P. G., Espinosa, R., Fortún, M., & Valverde, C. V. (2005). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clinica y salud*, 16(2), 121.
- Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., Giridharan, V. V., Teixeira, A. L., Quevedo, J., & Barichello, T. (2017). A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*, 92, 160–182. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018>
- Scaini, G., Andrews, T., Lima, C., Benevenuto, D., Streck, E. L., & Quevedo, J. (2021). Mitochondrial dysfunction as a critical event in the pathophysiology of bipolar disorder. *Mitochondrion*, 57, 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.12.002>
- Scaini, G., Valvassori, S. S., Diaz, A. P., Lima, C. N., Benevenuto, D., Fries, G. R., & Quevedo, J. (2020). Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Revista brasileira de psiquiatria*, 42(5), 536–551. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
- Schloesser, R. J., Martinowich, K., & Manji, H. K. (2012). Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action. *Trends in neurosciences*, 35(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.009>
- Schloesser, R. J., Martinowich, K., & Manji, H. K. (2012). Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action. *Trends in neurosciences*, 35(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.009>
- Scott, J., & Leboyer, M. (2011). Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encephale*, 37 Suppl 3, S173–S175. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(11\)70048-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(11)70048-3)
- Shen, H., Zhang, L., Xu, C., Zhu, J., Chen, M., & Fang, Y. (2018). Analysis of Misdiagnosis of Bipolar Disorder in An Outpatient Setting. *Shanghai archives of psychiatry*, 30(2), 93–101. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217080>
- Shim, I. H., Bae, D. S., & Bahk, W. M. (2016). Anxiety or agitation in mood disorder with mixed features: A review with a focus on validity as a dimensional criterion. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 28(3), 213–220.
- Singh, B., Romo-Nava, F., & Cuellar-Barboza, A. B. (2021). Editorial: Neurobiological Underpinnings of Bipolar Disorder and Its Treatment. *Frontiers in psychiatry*, 12, 726362. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.726362>
- Smith, D. J., & Ghaemi, S. N. (2006). Hypomania in clinical practice. *Advances in Psychiatric Treatment*, 12(2), 110-120.
- Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar disorders*, 19(7), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bdi.12543>

- Snitow, M. E., Bhansali, R. S., & Klein, P. S. (2021). Lithium and Therapeutic Targeting of GSK-3. *Cells*, 10(2), 255. <https://doi.org/10.3390/cells10020255>
- Soeiro-de-Souza, M. G., Dias, V. V., Figueira, M. L., Forlenza, O. V., Gattaz, W. F., Zarate, C. A., Jr, & Machado-Vieira, R. (2012). Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 126(5), 332–341. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01889.x>
- Solé E, Garriga M, Valentí M, Vieta E. (2017). Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr*, 22(2), 134-140.
- Song, J., Bergen, S. E., Di Florio, A., Karlsson, R., Charney, A., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., Members of the International Cohort Collection for Bipolar Disorder (ICCBD), Chambert, K. D., Moran, J. L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Green, E. K., Jones, I., Jones, L., Scolnick, E. M., Sklar, P., Smoller, J. W., Lichtenstein, P., Hultman, C., ... Belliveau, R. A. (2016). Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 21(9), 1297. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.165>
- Spearing, M. K., Post, R. M., Leverich, G. S., Brandt, D., & Nolen, W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry research*, 73(3), 159–171. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)00123-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00123-6)
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research Diagnostic Criteria: Rationale and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, 35(6), 773–782. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1978.01770300115013>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskov, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., Agerbo, E., ... Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature genetics*, 51(5), 793–803. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>.
- Starzer, M. S. K., Nordentoft, M., & Hjorthøj, C. (2018). Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 175(4), 343–350. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2017.17020223>
- Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V., & Silove, D. (2014). The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *International journal of epidemiology*, 43(2), 476–493. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Strejilevich, S., Retamal Carrasco, P. (2003). Percepción del impacto y el proceso diagnóstico del trastorno bipolar en personas en tratamiento en centros de Argentina y Chile [Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentine and Chile]. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 14(54), 245-252.
- Strejilevich, S., Vázquez, G., García Boneto, G., Zaratiegui, R., Vilapriño, J. J., Herbst L., Silva, A., Lupo, C., Cektovich-Bakmas, M. (2010). El Consenso argentino sobre el tratamiento de los trastornos bipolares 2010 [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*;21 Suppl II, 3-55. Spanish. <https://doi.org/10.1267/science.040579197>
- Sublette, M. E., Cheung, S., Lieberman, E., Hu, S., Mann, J. J., Uhlemann, A. C., & Miller, J. M. (2021). Bipolar disorder and the gut microbiome: A systematic review. *Bipolar disorders*, 23(6), 544–564. <https://doi.org/10.1111/bdi.13049>
- Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børglum, A. D., Breen, G., Cichon, S., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Gelernter, J., Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Smoller, J. W., O'Donovan, M. C., & Psychiatric Genomics Consortium (2018). Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *The American journal of psychiatry*, 175(1), 15–27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030283>
- Sylvia, L. G., Shelton, R. C., Kemp, D. E., Bernstein, E. E., Friedman, E. S., Brody, B. D., McElroy, S. L., Singh, V., Tohen, M., Bowden, C. L., Ketter, T. A., Deckersbach, T., Thase, M. E., Reilly-Harrington, N. A., Nierenberg, A. A., Rabideau, D. J., Kinrys, G., Kocsis, J. H., Bobo, W. V., Kamali, M., ... Calabrese, J. R. (2015). Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar disorders*, 17(2), 212–223. <https://doi.org/10.1111/bdi.12243>
- Takahashi, T., Malhi, G. S., Wood, S. J., Walterfang, M., Yücel, M., Lorenzetti, V., Soulsby, B., Suzuki, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2009). Increased pituitary volume in patients with established bipolar affective disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(7), 1245–1249. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.012>
- Teixeira, A. L., Colpo, G. D., Fries, G. R., Bauer, I. E., & Selvaraj, S. (2019). Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead. *Expert review of neurotherapeutics*, 19(1), 67-81.

- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2017). Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Current neuropsychopharmacology*, 15(3), 353–358. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606210811>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., Pinna, M., Vaccotto, P. A., & Baldessarini, R. J. (2018). Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 243–252. <https://doi.org/10.1111/acps.12911>
- Tsuchiya, K. J., Byrne, M., Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar disord*; 5: 231–242.
- Van den Aemele, S., van Diermen, L., Staels, W., Coppens, V., Dumont, G., Sabbe, B., & Morrens, M. (2016). The effect of mood-stabilizing drugs on cytokine levels in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 203, 364–373. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.016>
- Van Rheenen, T. E., et al. (2016). Does cognitive performance map to categorical diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder? *Journal of affective disorders*, 192, 109 – 115.
- Vazquez G, Strejilevich S, Garcia Bonetto G, Cetkovich-Bakmas M, Zaratiegui R, Lagomarsino A, Goldchluk A, Kalina E, Herbst L, Gutierrez B. (2005). Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 16, Suppl:3-24.
- Vázquez, G. H., Kahn, C., Schiavo, C. E., Goldchluk, A., Herbst, L., Piccione, M., Saidman, N., Ruggeri, H., Silva, A., Leal, J., Bonetto, G. G., Zaratiegui, R., Padilla, E., Vilapriño, J. J., Calvo, M., Guerrero, G., Strejilevich, S. A., Cetkovich-Bakmas, M. G., Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2008). Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the “endophenotype” and “subaffective” theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *Journal of affective disorders*, 108(1–2), 25–32. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2007.09.011>
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2013). Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(7), 1673–1685. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000023>
- Vieta, E., Salva, J. (1997). *Diagnóstico diferencial de los trastornos bipolares*. In: Vieta, E., Gasto, C., (Eds.) pp. 175-93. Trastornos bipolares. Springer-Verlag.
- Vieta, E., & Colom, F. (2011). Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of medicine*, 43(7), 512–530. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.583675>
- Vieta, E., & Cruz, N. (2012). Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(11), 800–803. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.011>
- Vieta, E., Salagre, E., Grande, I., Carvalho, A. F., Fernandes, B. S., Berk, M., Birmaher, B., Tohen, M., & Suppes, T. (2018). Early intervention in Bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 5(175), 411–426. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>
- Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Bulbena, A., Chamorro, L., Ramos, J. L., Artal, J., Pérez, F., Oliveras, M. A., Valle, J., Lahuerta, J., Angst, J., & EDHIPO (Hypomania Detection Study) Group (2007). Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *Journal of affective disorders*, 101(1-3), 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.040>
- Vieta Pascual, E., Torrent Font, C., Martínez-Arán, A., Colom Victoriano, F., Reinares Gabnepén, M., Benabarre Hernández, A., Comes Forastero, M., & Goikolea Alberdi, J. M. (2002). Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M [A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M]. *Actas españolas de psiquiatría*, 30(5), 301–304.
- Vilapriño, J. J., Vázquez, G. A. (2018). *Comorbilidad de difícil manejo: Depresión Bipolar y Trastorno Bipolar de Difícil Manejo*. En: J. J. Vilapriño, M. Vilapriño Duprat, M. Motuca (Ed), (pp 143-170). Depresión de difícil manejo. Ed. Polemos.
- Wals, M., Hillegers, M. H. J., Reichart, C. G., Verhulst, F. C., Nolen, W. A., & Ormel, J. (2005). Stressful life events and onset of mood disorders in children of bipolar parents during 14-month follow-up. *Journal of affective disorders*, 87(2–3), 253–263. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2005.04.006>
- Wang, D., Li, Z., Liu, W., Zhou, J., Ma, X., Tang, J., & Chen, X. (2018). Differential mitochondrial DNA copy number in three mood states of bipolar disorder. *BMC psychiatry*, 18(1), 149. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1717-8>

Wang, T. Y., Lee, S. Y., Chen, S. L., Chung, Y. L., Li, C. L., Chang, Y. H., Wang, L. J., Chen, P. S., Chen, S. H., Chu, C. H., Huang, S. Y., Tzeng, N. S., Hsieh, T. H., Chiu, Y. C., Lee, I. H., Chen, K. C., Yang, Y. K., Hong, J. S., & Lu, R. B. (2016). The Differential Levels of Inflammatory Cytokines and BDNF among Bipolar Spectrum Disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(8), pyw012.

<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw012>

Weber, W. A., Dudley, J., Lee, J. H., Strakowski, S. M., Adler, C. M., & DelBello, M. P. (2013). A pilot study of alterations in high energy phosphoryl compounds and intracellular pH in unmedicated adolescents with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 150(3), 1109–1113. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.047>

Weitbrecht, H. Jörg. (1970). *Las Psicosis Endógenas*. En Manual de Psiquiatría. Ed. Gredos.

Woodruff, R., Goodwin, D., & Guze, S. (1974). *Psychiatric diagnosis*. Oxford Univ Press.

Yapici Eser, H., Kacar, A. S., Kilciksiz, C. M., Yaşınay-Inan, M., & Ongur, D. (2018). Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Frontiers in psychiatry*, 9, 229. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00229>

Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*, 133(5), 429–435.

Yucel, K., McKinnon, M. C., Chahal, R., Taylor, V. H., Macdonald, K., Joffe, R., & Macqueen, G. M. (2008). Anterior cingulate volumes in never-treated patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3157–3163. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.40>

Yucel, K., Taylor, V. H., McKinnon, M. C., Macdonald, K., Alda, M., Young, L. T., & Macqueen, G. M. (2008). Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(2), 361–367. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301405>

Zaratiegui, R., Lorenzo, L. S., & Vázquez, G. H. (2011). Validation of the Argentine version of the Mood Disorder Questionnaire. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 22(97), 165–171.

Zhang, C., Xiao, X., Li, T., & Li, M. (2021). Translational genomics and beyond in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 26(1), 186–202. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0782-9>

Zivanovic, O., & Nedic, A. (2012). Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: One hundred years later. *Journal of affective disorders*, 137(1–3), 15–24. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2011.03.032>



CAPÍTULO 2

TRATAMIENTO INTEGRAL DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES EN EL ADULTO. GUÍAS DE TRATAMIENTO.

PSEUDORESISTENCIA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL ABORDAJE PSICOLÓGICO.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES

Consideraciones generales acerca de los trastornos bipolares (TBs)

Los TBs son enfermedades recurrentes, incapacitantes y potencialmente letales que, en forma general, comienzan temprano en la vida. De este modo, su diagnóstico plantea múltiples desafíos en el momento de iniciar el tratamiento de un paciente, tanto en el primer episodio como en los subsiguientes (Thase, 2006).

Los síntomas suelen tener un gran impacto sobre el funcionamiento, el trabajo, las aspiraciones educativas y la calidad de vida de los pacientes, y pueden elevar de un modo sustancial el riesgo de suicidio, especialmente durante los episodios depresivos con o sin características mixtas (Culpepper, 2014).

En este contexto, los episodios iniciales de depresión suelen ser mal diagnosticados, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento y eventualmente aumentar la probabilidad de que las intervenciones farmacoterapéuticas se basen solo en la prescripción de antidepresivos (Thase, 2006).

Es preciso, entonces, establecer que para instaurar un tratamiento efectivo desde el comienzo se debe abordar al paciente de una manera multidimensional, pudiendo contemplar o incluir variadas modalidades terapéuticas, como el tratamiento psicofarmacológico, las psicoterapias individuales y grupales, la psicoeducación, las intervenciones familiares y sociales, la mejora de los hábitos de vida e incluso algunas técnicas somáticas (esto es, la estimulación cerebral profunda, la estimulación magnética transcraneal, la estimulación del nervio vago o el electroshock), teniendo siempre presentes los grados de evidencia de la eficacia de cada una de ellas (McAllister-Williams et al., 2020).

En el momento de organizar inicialmente el abordaje del paciente es necesario contemplar que existe un elevado porcentaje de abandonos del tratamiento, y que este no se circunscribe únicamente a las aproximaciones farmacoterapéuticas sino que también puede hacerse extensivo a todas las modalidades implementadas. Por lo tanto, es preciso reforzar todas aquellas medidas tendientes a consolidar una adecuada adherencia al tratamiento, como es el caso de las entrevistas con los familiares (o, en su defecto, con los cuidadores del paciente) o los monitoreos terapéuticos de fármacos (Chakrabarti, 2016).

En resumen, antes de iniciar el tratamiento de un paciente diagnosticado con TB, es necesario considerar que:

1. Esta enfermedad suele tener un origen multicausal, que incluye aspectos genéticos, epigenéticos, neurobiológicos, psicológicos y ambientales. Por tanto, es necesario instrumentar un tratamiento que contemple e incluya a esta diversidad de factores y que se dirija a corregir o, cuando menos, a reducir el impacto funcional de la inestabilidad de ánimo/humor.
2. La selección de los tratamientos debe fundamentarse en aquellos que dispongan de evidencia, y que resulten eficaces no solo en tratar los episodios agudos sino también en el mantenimiento a largo plazo y en la prevención de recurrencias. De tal forma, es sumamente importante evaluar y considerar tanto el perfil de las comorbilidades clínicas como el perfil de los eventos adversos del tratamiento y las preferencias de los pacientes con el fin último de reducir el riesgo de abandono.
3. Para evaluar las modificaciones del estado del ánimo de manera retrospectiva, se sugiere enfáticamente la utilización de herramientas de registro del estado de ánimo, como los diarios del humor (en inglés, *mood charts*). La desestimación de estos instrumentos puede impactar en la eficacia de las intervenciones terapéuticas e impedir que se alcancen los mejores resultados posibles.
4. Esta patología está vinculada con un elevado índice de comorbilidades médicas –en especial, psiquiátricas–, que se han descripto hasta en el 70 % de los pacientes (Keck et al., 2006). A este respecto, es posible mencionar que debido a la importancia y a la severidad de las manifestaciones sintomáticas del TB, se sugiere abordar generalmente su tratamiento de manera prioritaria por sobre las demás comorbilidades, con excepción de aquellas

que, como el abuso de sustancias, puedan ser tratadas de manera simultánea. Asimismo, es de importancia subrayar que muchas de las comorbilidades pueden modificar la historia natural de la enfermedad, su respuesta al tratamiento y su pronóstico. Sin embargo, en ocasiones, el tratamiento de los TBs suele mejorar las enfermedades comórbidas.

5. Si bien el objetivo ha sido históricamente lograr la estabilidad anímica, conviene aclarar que, con base en el adelanto de las investigaciones y del conocimiento, actualmente la finalidad del tratamiento es la recuperación funcional de los pacientes. Dicho de otro modo, lo deseable es alcanzar, dentro de lo posible, el mismo nivel de funcionamiento previo a la aparición de los síntomas. Por lo tanto, todas las estrategias terapéuticas deben dirigirse a alcanzar esa meta.
6. El tratamiento farmacoterapéutico de la enfermedad puede asociarse a un incremento de manifestaciones clínicas generales, por lo que resulta necesario establecer, desde el inicio, una adecuada supervisión médica acompañada de exámenes periódicos de laboratorio. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que, en ocasiones, los controles bioquímicos necesarios para realizar los monitoreos de seguridad del tratamiento psicofarmacológico pueden ser específicos para los principios activos de los medicamentos indicados.
7. El tratamiento integral de esta patología generalmente incluye recursos psicoterapéuticos, los que deben contar con evidencia positiva de eficacia en el marco del diagnóstico. Conjuntamente, se pueden incorporar distintas estrategias terapéuticas como los grupos de apoyo y la psicoeducación, entre otras.

Recomendaciones generales para el uso de las guías

1. Evaluación clínica necesaria antes del inicio del tratamiento

Para llevar a cabo las recomendaciones de este Consenso es indispensable una adecuada evaluación psiquiátrica del paciente que conduzca a:

- Establecer o corroborar el diagnóstico de los TBs y determinar el tipo.
- Establecer el tipo de episodio afectivo en curso (maníaco, hipomaniaco o depresivo) y la fase en la cual se pone en marcha el tratamiento.
- Definir la gravedad del cuadro, así como sus especificadores. Para esto, es necesario poner particular atención en la pesquisa de signos y síntomas del polo opuesto con el fin de confirmar la presencia de especificador mixto.
- Contextualizar el estado actual en un marco evolutivo, estableciendo antecedentes de viraje, frecuencia, tipo de ciclado y progreso general del cuadro.
- Realizar un análisis detallado de los antecedentes de los tratamientos llevados a cabo, donde se incluya el tipo de respuesta y/o la aparición de efectos adversos.
- Detectar la presencia de comorbilidades, tanto clínicas como psiquiátricas, en especial el abuso de sustancias.

- Evaluar las particularidades del *insight* del paciente, su conciencia respecto de la enfermedad y las características del cumplimiento de los tratamientos con el fin de valorar el grado de adherencia.
- Indicar una evaluación médica y bioquímica completa de acuerdo con las singularidades de cada persona diagnosticada.

2. Inicio del tratamiento

Las recomendaciones de este Consenso deben ser entendidas como esquemas de inicio (es decir, están dirigidas a pacientes que no se encuentran en tratamiento en el momento de su instauración). En el caso de que ya se encuentren en tratamiento y estén cursando alguno de los episodios enumerados, la primera medida será optimizar el esquema terapéutico (esto es, evaluar si el régimen es acorde con las características del episodio, verificar que las dosis indicadas sean las adecuadas y corroborar que el paciente cumpla con el tratamiento). De lo contrario, se debe proceder a la modificación de ese esquema.

3. Fases evolutivas de los TBs

Los TBs son patologías crónicas sumamente heterogéneas, tanto en su presentación como en su curso evolutivo. Como se mencionó, antes del inicio de alguno de los tratamientos recomendados en este Consenso, es necesario establecer el tipo de episodio y su momento evolutivo. Estas guías concentran sus recomendaciones en dos fases particulares de la enfermedad: a) los episodios agudos; y b) el tratamiento de mantenimiento.

Pseudorresistencia en los TBs

1. Definición

La pseudorresistencia consiste en la aparente falta de respuesta al tratamiento (Fekadu et al., 2018). Por un lado, puede ocurrir porque el diagnóstico es incorrecto, el medicamento prescrito es inapropiado, o bien, la dosis o la duración de su prescripción son insuficientes. Por otra parte, puede estar vinculada con la falta de adherencia. No obstante, también se la ha relacionado con la presencia de eventos medioambientales estresantes, así como con factores farmacocinéticos que afectan la biodisponibilidad del principio activo utilizado (tales como ciertas interacciones que modifican la actividad del citocromo P450). En algunas oportunidades, los efectos adversos farmacológicos enmascaran la respuesta clínica (por ejemplo, apatía por antipsicóticos) o empeoran el curso del desorden bipolar (por ejemplo, inestabilidad anímica en el contexto del hipotiroidismo producido por el uso del litio). Como se verá más adelante, las comorbilidades –tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, pero especialmente las cardiometabólicas– pueden impactar negativamente sobre el curso de los TBs, generando una aparente falta de respuesta al tratamiento estabilizante del humor.

2. Adherencia en los TBs

La falta de adherencia a la medicación es uno de los mayores retos en el manejo terapéutico de las enfermedades mentales graves, incluidos los TBs y la esquizofrenia (Inoue et al., 2021).

La definición más aceptada de adherencia al tratamiento es la propuesta por la OMS, que la especifica como el grado en que la conducta de una persona se corresponde con las recomendaciones del agente de salud (WHO, 2003). Este término puede referirse a la administración de un fármaco, al cambio de un hábito de vida e incluso a la participación activa en el contexto de un tratamiento psicológico. Esta definición implica un compromiso activo por parte del paciente en el tratamiento, lo que la diferencia del mero cumplimiento.

Respecto de los TBs, se estima que menos de la mitad de los pacientes adhieren plenamente al tratamiento farmacológico (Levin et al., 2016). Además, la falta de adherencia rara vez es un fenómeno del tipo “todo o nada”, sino que los pacientes habitualmente muestran una adherencia “parcial” o “intermitente” que cambia con el tiempo (Julius et al., 2009; Vieta et al., 2012). En un metaanálisis reciente sobre enfermedades mentales graves –que incluyó 73.250 personas con TBs–, la tasa de no adherencia fue del 44 %, algo menor a la de la esquizofrenia (56 %) y a la que se verifica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (50 %) (Semahegn et al., 2020).

Conocer con mayor profundidad las consecuencias de la mala adherencia a la medicación debería motivar a los profesionales a investigarla y combatirla. En este sentido, se la ha asociado no solo con un aumento de las recaídas, del suicidio y de los intentos de suicidio, sino también con un mayor número de internaciones, con un aumento de costos indirectos –principalmente por ausencia laboral–, con problemas de vivienda y hasta con mayores inconvenientes con la ley (Bauer et al., 2019; Levin et al., 2016). La discontinuación abrupta del litio se asocia con más recaídas maníacas y depresivas que la discontinuación gradual y que no haber hecho ningún tratamiento (Baldessarini et al., 1999). Así, los síntomas ocasionados por la interrupción de la administración de los medicamentos podrían, al menos en parte, explicar el aumento de sus apariciones en pacientes no adherentes (Levin et al., 2016).

En ocasiones, suele ser difícil diferenciar la adherencia inadecuada de la falta de respuesta terapéutica (Velligan et al., 2009). La falta de reconocimiento de un escaso cumplimiento del paciente respecto de las pautas sobre su medicación puede conducir al uso de dosis más altas, al cambio de fármacos e inclusive a implementar regímenes de tratamiento cada vez más complejos, lo que, en definitiva, termina por comprometer la adherencia aún más (Bauer et al., 2019).

Debido a que la adherencia es a la vez un fenómeno complejo y un factor cardinal para obtener los mejores resultados en el tratamiento de los TBs, es importante comprender qué aspectos del paciente, del tratamiento, del proveedor de atención médica y/o del contexto socioambiental tienen mayor im-

Tabla 1. Factores vinculados con la falta de adherencia farmacoterapéutica

Factores del paciente	Demográficos ^a (varón ^b , joven, soltero, vivir solo).
	Relacionados con el TB (edad temprana de inicio ^c , diagnóstico reciente ^c , tendencia a recaída maníaca o episodios mixtos, ciclado rápido).
	Escasa conciencia de la enfermedad.
	Disfunción cognitiva (principalmente disfunción ejecutiva).
	Autoestigma.
	Falta de conocimiento sobre el curso de la enfermedad y la necesidad de tratamiento, incluso estando asintomático.
	Creencia de no necesitar medicamentos si no presenta síntomas o que el TB no requiere fármacos.
	Preocupaciones sobre efectos adversos.
	Creencia de que los medicamentos no funcionarán.
	Temor a hacerse dependiente de los medicamentos.
	Creencia de que no es natural o saludable tomar medicamentos para mantener el ánimo estable.
	Comorbilidad con abuso de sustancias (especialmente alcohol), ansiedad y trastorno de la personalidad.
Factores del tratamiento	Reacciones adversas a medicamentos (aumento de peso, deterioro cognitivo, síntomas depresivos, sedación, disfunción sexual, fatiga, disfunción cognitiva, efectos adversos motores, efectos adversos hormonales).
	Altos costos o dificultad para pagar el tratamiento.
	Polifarmacia, esquemas terapéuticos complejos, varias tomas de medicación al día.
	Falta de eficacia o empeoramiento de síntomas.
	Tipo de medicación (peores tasas de adherencia en antidepresivos y antipsicóticos típicos).
Factores del profesional	Mala relación médico-paciente.
	Prescripciones poco claras.
	Ausencia de toma de decisiones junto al paciente.
Factores socioambientales	Bajo soporte social.
	Nivel educacional bajo ^c .
	Familiares o allegados que desalienten el uso de medicación.
	Sistema de salud poco accesible (pocos profesionales, dificultad en el transporte).

Nota. ^aCuando es significativa, la relación entre factores demográficos y adherencia es débil. ^bResultados contradictorios en algunos estudios y, en otros, las mujeres tienen menos adherencia. ^cResultados contradictorios en algunos estudios (Leclerc et al., 2013; Levin et al., 2016; Prajapati et al., 2021).

pacto y, de esta manera, poder diseñar intervenciones adecuadas para cada individuo diagnosticado (Leclerc et al., 2013). En la *Tabla 1* se enumeran algunos de los factores relacionados con la falta de adherencia farmacológica reportados en la mayoría de los estudios.

Existen diversos métodos para detectar la falta de adherencia a la medicación, y cada uno de ellos cuenta con sus propias limitaciones y dificultades. Por un

lado, los métodos directos incluyen el recuento de comprimidos remanentes, el uso de pastilleros electrónicos, la determinación de niveles plasmáticos de principios activos (o sus metabolitos) y, finalmente, el retiro de medicamentos en países que cuentan con sistemas centralizados de farmacias. Por otro lado, los métodos indirectos consisten en reportes de pacientes, uso de cuestionarios autoadministrados y entrevistas, tanto a los individuos diagnosticados como a sus allegados (Leclerc et al., 2013). Sin embargo, la opción más fiable suele ser la combinación del estudio de los niveles plasmáticos (de sustancias tales como el litio, ácido valproico, carbamazepina, etc.) con métodos indirectos (como los reportes mediante diversas escalas o la entrevista con el paciente y las personas cercanas) (Berk et al., 2010).

Mejorar la adherencia es un desafío clínico complejo, no solo debido a la dificultad para identificarla sino también a la cantidad de factores de riesgo que se deben considerar y a los resultados contradictorios que han evidenciado diversos estudios específicamente diseñados para optimizarla (Berk et al., 2010; Loots et al., 2021). La psicoeducación, las entrevistas motivacionales, los incentivos financieros, las estrategias de tratamiento cognitivo-conductual, las intervenciones familiares y diferentes combinaciones de estas técnicas pueden ser eficaces para mejorar la adherencia farmacoterapéutica en los TBs (Levin et al., 2016; Loots et al., 2021).

Las intervenciones más eficaces comprenden técnicas de psicoeducación que tienen en cuenta las creencias y los conocimientos de los pacientes afectados por esta enfermedad, en especial aquellas que son breves y están exclusivamente destinadas a mejorar la adherencia (MacDonald et al., 2016). A continuación se discuten las recomendaciones más importantes vinculadas con esta variable.

Abordaje psicológico de los TBs

En los últimos años se ha expandido la base respecto de la evidencia para la inclusión de intervenciones psicoterapéuticas como parte del tratamiento integral de los TBs. En este sentido, desde la publicación del Segundo Consenso Argentino sobre el Tratamiento de los TBs (Strejilevich et al., 2010) se incrementó ampliamente el número de estudios controlados y aleatorizados sobre la eficacia de los procedimientos psicológicos vinculados con el tratamiento farmacológico. Además, este crecimiento se ha visto reflejado en la publicación de nuevos metaanálisis que sintetizan la evidencia de estas intervenciones en el abordaje de las diferentes fases de la enfermedad (Oud et al., 2016; MacDonald et al., 2016; Ye et al., 2016; Chiang et al., 2017; Chatterton et al., 2017; Chu et al., 2018; Xuan et al., 2020; Miklowitz et al., 2021; Yilmaz et al., 2022).

En todos los casos, se trata de intervenciones psicológicas concretamente diseñadas para el abordaje de los TBs y son administradas simultáneamente con el tratamiento farmacológico de base. Del conjunto de las revisiones se des-

- Recordar la importancia y la alta prevalencia de la falta de adherencia.
- Tener en cuenta que los agentes de salud tienden a sobrestimar la adherencia a la medicación (Chauhan et al., 2022; Osterberg y Blaschke, 2005).
- Establecer una buena alianza terapéutica que permita crear con el paciente un ámbito donde se puedan discutir libremente cuestiones relacionadas a la adherencia (Chakrabarti, 2018).
- Reconocer actitudes del paciente hacia la medicación y hacia la enfermedad que puedan atentar contra la adherencia al tratamiento.
- Establecer, junto al paciente, una rutina sobre cómo, cuándo y dónde debe tomar la medicación.
- Incluir a familiares o allegados en el monitoreo de la adherencia al tratamiento.
- Tratar de simplificar lo máximo posible los esquemas de administración de los medicamentos.
- En los pacientes con problemas cognitivos podría ser útil implementar el uso de pastilleros (Leclerc et al., 2013; Levin et al., 2016).

prende que existe evidencia consistente sobre los efectos beneficiosos de las intervenciones psicológicas específicas para reducir las recurrencias y mejorar la estabilidad de los pacientes a largo plazo. A este respecto, el tratamiento psicológico con base en la psicoeducación y en el desarrollo de estrategias activas de afrontamiento puede considerarse un componente basado en la evidencia que otorga efectos aditivos al tratamiento farmacológico y debe considerarse su indicación toda vez que sea posible. Sin embargo, en el caso de las fases agudas, la evidencia sobre la utilidad de las intervenciones psicoterapéuticas es menos consistente y sus beneficios se focalizan mayormente en la estabilización de la sintomatología residual interepisódica.

En las secciones correspondientes a cada fase del tratamiento se discutirán particularmente los hallazgos de las diferentes revisiones y se formularán las recomendaciones pertinentes.

Niveles de evidencia y de recomendación

Hasta el presente, y con base en los resultados de las investigaciones de las diferentes aproximaciones farmacoterapéuticas utilizadas para el tratamiento de los TBs, en estas guías se ha consensuado una clasificación que justifica su rigor en la evidencia publicada. Por ejemplo, en la *Tabla 2*, se especifica en cada nivel el tamaño mínimo de las muestras de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCT, por sus siglas en inglés) (*ver Tabla 2*).

La clasificación final de las recomendaciones en primera, segunda o tercera línea tiene en cuenta los niveles de evidencia para la eficacia, el aval clínico basado en la experiencia y la clasificación de seguridad, de tolerancia y el riesgo de potencial viraje anímico relacionado con el tratamiento (*ver Tabla 3*). De forma adicional, las clasificaciones jerárquicas que se enumeran en las tablas sobre las recomendaciones de primera y segunda línea para la manía aguda, la depresión

Tabla 2. Clasificación y definición de los niveles de evidencia

Nivel	Evidencia
1	Metaanálisis con un intervalo de confianza estrecho o estudios clínicos controlados y aleatorizados (RCT), doble ciego (DB) replicados, que incluyen placebo o un control activo como comparador (n ≥ 30 en cada brazo de tratamiento).
2	Metaanálisis con un intervalo de confianza amplio o RCT, DB replicados con placebo o un control activo como comparador (n ≥ 30 en cada brazo de tratamiento).
3	Por lo menos con un RCT, DB con placebo o control activo como comparador (n = 10-29 en cada brazo activo de tratamiento) o información administrativa del sistema de salud.
4	Ensayos clínicos, reportes anecdóticos u opinión de expertos.

Tabla 3. Clasificación y definición para las líneas terapéuticas por nivel de evidencia

Línea	Nivel de evidencia
Primera	Evidencia nivel 1 o nivel 2 sobre eficacia + aval clínico sobre seguridad/tolerancia y ningún riesgo de cambio relacionado con el tratamiento ^a .
Segunda	Evidencia nivel 3 o superior sobre eficacia + aval clínico de seguridad/tolerancia y bajo riesgo de cambio relacionado con el tratamiento ^a .
Tercera	Evidencia nivel 4 o superior para eficacia + aval clínico para seguridad/tolerancia.
No recomendado	Nivel de evidencia 1 por falta de eficacia o evidencia nivel 2 por falta de eficacia + opinión de experto.

Nota. ^aEl texto específicamente remarcará cuando la sugerencia no cuente con aval clínico para seguridad/tolerancia o riesgo de cambio relacionado con el tratamiento.

y el tratamiento de mantenimiento de los TBs fueron organizadas teniendo en cuenta el impacto de cada tratamiento en las diferentes fases de la enfermedad. Además, es preciso tener en cuenta que cuando un tratamiento se menciona como monoterapia implica que puede ser utilizado por sí solo o conjuntamente con otras terapias en curso, incluso si no hay estudios específicos que demuestren la eficacia de esa combinación. En esta situación se asume que el tratamiento anterior fue parcialmente efectivo y que la adición de un nuevo agente brindará beneficios de una manera aditiva o sinérgica. En contraste, los agentes enumerados específicamente como terapia combinada pueden no contar con evidencia sobre su eficacia como monoterapia y/o pueden presentar algún problema de seguridad si se los indica como tales (por ejemplo, los antidepresivos), y solo se recomienda su uso combinado con agentes que cuentan con evidencia.

Tratamiento farmacológico longitudinal de los TBs

1. Introducción

Hasta el presente, el único que ha demostrado efectividad como monoterapia en el tratamiento longitudinal de los TBs es el farmacológico. Otros tratamientos –como la psicoeducación o el tratamiento electroconvulsivo– han confirmado eficacia, pero como tratamientos adjuntos. En consecuencia, y a la luz

del conocimiento y la evidencia actuales, este Consenso refuerza el principio que establece que las intervenciones farmacoterapéuticas longitudinales de los TBs deben considerarse como la base del tratamiento de estas patologías.

2. Concepto clínico-terapéutico del tratamiento longitudinal

En la mayoría de las guías de prácticas clínicas, este apartado es denominado “tratamiento de mantenimiento”, y suele incluirse luego de las recomendaciones para el tratamiento de los episodios maníacos y depresivos. De algún modo, la lógica de este criterio queda sustentada si se entiende que, una vez superado los episodios agudos, el siguiente objetivo del tratamiento es mantener al paciente libre de estos episodios. No obstante, aunque este concepto en sí mismo no es erróneo, resulta limitado respecto de los conocimientos clínicos vigentes y potencialmente puede determinar errores terapéuticos, en especial si se tiene presente que el objetivo principal del tratamiento de los TBs es promover y brindar una recuperación funcional a las personas afectadas.

Si bien no existen conocimientos acabados o concluyentes sobre los mecanismos fisiopatogénicos de los TBs, hay cierto consenso respecto de algunos aspectos básicos que revelan fallas de los sistemas cerebrales que regulan la normal fluctuación de sistemas homeostáticos vinculados con la energía, el ánimo, el humor y otros ritmos biológicos (Merikangas et al., 2016; Wirz-Justice, 2006). En efecto, esta hipótesis está respaldada por una serie de elementos clínicos de relevancia terapéutica que se mencionan a continuación: a) el tiempo que las personas afectadas por los TBs están expuestas a síntomas anímicos subsindrómicos –en especial depresivos– a lo largo de la evolución de los TBs I y II es ampliamente mayor al tiempo en el que experimentan episodios (Judd et al., 2003); b) el predictor clínico de recuperación funcional más potente es el tiempo que transcurre sufriendo síntomas depresivos subsindrómicos (Keck et al., 1998; Burdick et al., 2022); c) aún luego de controlados los episodios, las personas afectadas por TBs continúan experimentando fluctuaciones subsindrómicas de su sintomatología (Bonsal et al., 2012); d) el tiempo en el que experimentan estas fluctuaciones anímicas presenta una significativa correlación con el nivel de recuperación funcional alcanzado, mientras que la intensidad de los episodios no (Strejilevich et al., 2013); e) más del 40 % de las personas afectadas por TBs presentan disfunciones cognitivas que persisten inclusive luego de controlados los episodios y los síntomas subsindrómicos de la enfermedad (Ehrlich et al., 2022); f) estas disfunciones cognitivas presentan una correlación significativa e independiente respecto del nivel de recuperación funcional alcanzado (Martino et al., 2009); y g) tanto la desregulación de los mecanismos homeostáticos mencionados como las fallas cognitivas encontradas en sujetos afectados por TBs estarían presentes previamente al inicio de los episodios anímicos, durante los períodos intercríticos y, potencialmente, aun luego de haber sido controlados (Bonsal et al., 2012; Martino et al., 2015).

En consecuencia, si bien puede resultar sencillo de entender y fácil de monito-

rear un concepto de tratamiento de mantenimiento de los TBs que solo tenga como objetivo primario evitar nuevos episodios anímicos, esta idea deja de lado los elementos clínicos que han demostrado estar estrechamente correlacionados con el nivel de recuperación funcional alcanzado. Además, el momento de aparición, la prevalencia y el hecho de que la inestabilidad anímica y las fallas cognitivas primarias pueden estar sobrerrepresentados en familiares no afectados ubican a estos elementos más cerca del potencial *core* clínico de los TBs, y ocupan un lugar primario y/o precedente respecto de los episodios en la hipotética cadena de eventos fisiopatológicos de estos trastornos.

Por las razones discutidas anteriormente, en este Consenso se utilizará el siguiente concepto clínico terapéutico para el tratamiento farmacológico longitudinal de los TBs.

Siguiendo este concepto, en estas guías se ha decidido añadir un nuevo ítem para el análisis de la evidencia sobre el tratamiento longitudinal, que se suma a los de “prevención de manía” y “prevención de depresiones”. En efecto, este ha sido denominado “tratamiento longitudinal integral” y tiene como objetivo sintetizar la evidencia, la experiencia y/o la opinión de los autores en relación a la eficacia de los diferentes tratamientos en la prevención de episodios, pero también en el control de síntomas interepisódicos y la inestabilidad. En este marco, también se ha agregado la valoración del impacto cognitivo/conductual de cada tratamiento como nueva categoría en la valoración de seguridad. Finalmente, se han indexado las recomendaciones para el tratamiento longitudinal, precediendo a aquellas destinadas al tratamiento de los episodios.

2.1. Ventajas y desventajas de este concepto

La asunción de este concepto implica ventajas y desventajas que el profesional de la salud debe conocer. Entre las ventajas, la más importante es que integra aquellos elementos clínicos que, hasta este momento, han mostrado mayor correspondencia con el nivel de recuperación funcional alcanzado durante el tratamiento. Así, el médico es alentado a integrarlos en el balance necesario

- El objetivo final del tratamiento longitudinal de los TBs es lograr la recuperación funcional del paciente.
- Los objetivos del tratamiento longitudinal a nivel clínico se fundamentan en modificar el curso de la enfermedad, con el fin de controlar los episodios en un marco de: 1) eutimia (control de los síntomas subsindrómicos); 2) estabilidad (control de las fluctuaciones anímicas interepisódicas); y 3) preservación cognitiva.
- El tratamiento longitudinal debe considerarse como “el tratamiento de los TBs” y, por ende, iniciarse desde el mismo momento en el que se arriba al diagnóstico.
- El tratamiento de los episodios agudos debe subordinarse, en su estrategia, al tratamiento longitudinal. En consecuencia, se debe privilegiar en la selección de la terapéutica aquellas estrategias que sean eficaces para el tratamiento del episodio y que, además, presenten evidencia adecuada para el tratamiento longitudinal de los TBs.

para planear y monitorear un tratamiento. Por ejemplo, esta concepción permite entender que si el tratamiento de mantenimiento consigue evitar nuevos episodios –pero se incrementa el tiempo que transcurre con síntomas subsindrómicos– probablemente no se logre una recuperación funcional. De la misma manera, un tratamiento que controle los episodios y síntomas –pero, a la vez produzca efectos cognitivos adversos significativos– también tendrá altas probabilidades de no lograr esa recuperación.

Por otra parte, esta forma de concebir el tratamiento longitudinal de los TBs implica una actualización conceptual que prepara al profesional para cuando, en un futuro cercano, se puedan incluir herramientas y parámetros de sistemas de monitoreo provenientes del uso de *wereables*, como *smartphones* y otros dispositivos móviles (Insel, 2018). Estas aproximaciones, actualmente en fases de prueba y desarrollo, podrían brindar datos continuos respecto del ánimo y el humor de las personas en tratamiento ya que proporcionarían un monitoreo detallado de los elementos clínicos interepisódicos aquí brevemente discutidos (Faurholt-Jepsen et al., 2015).

Sin embargo, asumir este concepto de tratamiento implica también una serie de desventajas que inexorablemente deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, es necesario aceptar que, en el momento actual, esto implica convivir con una reducción en la cantidad y la calidad de la evidencia disponible respecto del tratamiento continuo de los TBs. En los últimos veinte años, la mayoría de los estudios destinados a evaluar la eficacia de los tratamientos en el período intercrítico de esta patología ha utilizado metodologías cuyo objetivo principal fue evaluar el tiempo transcurrido entre episodios, sin tener en cuenta los síntomas subsindrómicos, la inestabilidad del humor y la cognición. En segundo lugar, existen muy pocos datos respecto del impacto de diferentes tratamientos en el nivel de recuperación alcanzado. Finalmente, y como se discute a continuación, para poder utilizar un concepto ampliado de tratamiento longitudinal de los TBs, el profesional de la salud debe ampliar también el conjunto de parámetros clínicos con los cuales monitorear los resultados de sus esfuerzos terapéuticos.

3. Inicio y monitoreo del tratamiento longitudinal

3.1. ¿Cuándo se debe comenzar el tratamiento farmacológico longitudinal de los TBs?

El tratamiento longitudinal de los TBs debe iniciarse tras el diagnóstico de la patología, independientemente de si se realiza durante un episodio agudo o durante un período intercrítico.

3.2. ¿Cuándo suspender el tratamiento farmacológico longitudinal?

Actualmente no se cuenta con tratamientos que determinen una corrección definitiva de los síntomas ocasionados por los TBs. Por lo que, al igual que en otras enfermedades crónicas –como la hipertensión arterial o la migraña–, el tratamiento farmacológico debe ser continuo y acompañar al paciente a

lo largo de todas las etapas de su vida. Esto implica adaptaciones debidas a las modificaciones generadas por el proceso normal de envejecimiento (por ejemplo, un ajuste de las dosis de los medicamentos antipsicóticos en relación con la normal disminución del *turnover* dopaminérgico determinado por la edad) o por modificaciones generadas durante ciclos vitales tales como el ovulatorio o eventos como el embarazo.

3.3. Parámetros clínicos sugeridos para monitorear la eficacia del tratamiento

En esta guía se considera que el principal objetivo del tratamiento de los TBs es permitir que la persona afectada vuelva a presentar un nivel de funcionamiento psicosocial adecuado a sus potencialidades y equivalente al exhibido antes del inicio de la enfermedad. En efecto, esto es, en esencia, la definición de “recuperación funcional”. Habitualmente, el principal parámetro que se utiliza para evaluar la eficacia del tratamiento longitudinal de los TBs –tanto en la investigación terapéutica como en el ámbito clínico– es el tiempo transcurrido entre episodios. Por un lado, para probar la eficacia de un tratamiento en la investigación, se utiliza la curva de sobrevivencia de Kaplan-Meyer como metodología estándar, en la cual se evalúa la capacidad para retrasar o evitar un nuevo episodio. Por el otro, en el ámbito clínico, se usa habitualmente un criterio similar al poner como objetivo principal del tratamiento longitudinal la prevención de nuevos episodios anímicos: el potencial sufrimiento, el peligro vital y la destrucción en la red sociolaboral que determinan los episodios maníacos y depresivos justifican sobradamente esto. Sin embargo, al tomar como parámetro principal la prevención de episodios, se deja de lado o se subestima la evaluación del tiempo transcurrido con síntomas, las fluctuaciones subsindrómicas y el funcionamiento cognitivo, variables que han demostrado ser las que mejor se correlacionan con la recuperación funcional alcanzada a lo largo del tratamiento.

Por esta razón, los estudios observacionales realizados en poblaciones en condiciones de tratamiento usual tienen especial relevancia a la hora de ponderar la evidencia respecto del tratamiento longitudinal de los TBs.

En el contexto clínico, una solución accesible es utilizar la técnica de gráfica del ánimo/humor como herramienta clínica estándar en el tratamiento de personas afectadas por TBs (Yatham et al., 2018). Esta simple práctica, usada por Kraepelin, consiste en un asentamiento analógico visual que permite anotar fácilmente el tiempo y la intensidad con que un paciente sufre los diversos síntomas de la enfermedad a lo largo de su evolución. La gran ventaja de este sistema –por sobre aquellos que utilizan uno narrativo tradicional– es que per-

Por las razones expuestas, estas guías recomiendan fuertemente a los profesionales de la salud utilizar la técnica del gráfico del humor (*mood chart*) para el seguimiento cotidiano del tratamiento longitudinal de los TBs.

mite al profesional acceder “de un solo vistazo” a largos períodos de evolución e integrar diversos parámetros clínicos y terapéuticos. Dicho de otro modo, facilita obtener una visión ampliada de la evolución de los trastornos y ayuda a comprender perceptivamente el resultado del tratamiento.

En la actualidad, existe una amplia variedad de modelos de *mood charts* que pueden utilizarse de un modo verdaderamente satisfactorio.

3.4. Parámetros de seguridad para monitorear la eficacia del tratamiento longitudinal

Continuando con la metodología utilizada en el Consenso de 2010, y luego de haber sido replicada por otras guías, en este Consenso se emplea un esquema visual destinado a integrar la evidencia de eficacia y seguridad con el objetivo de facilitar su valoración por parte de los profesionales de la salud (Strejilevich et al., 2010a). Para tal fin, los potenciales efectos adversos de los diferentes tratamientos farmacológicos fueron divididos en: a) corto y largo plazo; y b) generales, extrapiramidales y metabólicos. Además, como novedad, en esta guía se incluye una ponderación de los efectos cognitivos y conductuales de los regímenes farmacoterapéuticos. Finalmente, se incorporó en esta integración de datos el nivel de seguridad de cada tratamiento en mujeres en edad reproductiva.

4. Tratamiento farmacológico longitudinal: análisis de la evidencia y de los niveles de recomendación

A la hora de evaluar la efectividad de un tratamiento que potencialmente deberá sostenerse por decenas de años, resulta crítico establecer tanto su eficacia como su seguridad. De este modo, con el fin de determinar los niveles de recomendación para el tratamiento longitudinal en este Consenso, se han sopesado estas dos variables críticas para cada tratamiento.

Al igual que en otros consensos, en estas guías se ha incorporado un orden jerárquico para establecer prioridades dentro de cada nivel de recomendación (Yatham et al., 2018). De este modo, aquellos fármacos analizados primero presentan un nivel jerárquico más alto de recomendación. No obstante, un tratamiento que presente nivel 1 de evidencia respecto de su eficacia para el tratamiento longitudinal puede ser considerado con nivel 2 de recomendación en virtud de su nivel de seguridad a largo plazo.

4.1. ¿Cuáles son los criterios que se deben tener en cuenta en el momento de elegir un fármaco para iniciar el tratamiento longitudinal?

Si el diagnóstico de TBs se realiza durante un período intercrítico, el médico deberá elegir aquella opción terapéutica que posea mejor evidencia de eficacia para el tratamiento longitudinal integral y mayor seguridad en el largo plazo. En el caso de que el paciente sea una mujer joven en edad reproductiva, en la evaluación de seguridad deben incluirse los criterios *ad hoc* comprendidos en este Consenso.

Si el diagnóstico se realiza durante un episodio agudo, el tratamiento debe subordinarse, en la medida de lo posible, a las directivas generales para el tratamiento longitudinal. Esto implica que se debe priorizar la elección de aquellos fármacos que combinen evidencia para el tratamiento del episodio con la mejor evidencia para el tratamiento longitudinal.

El segundo elemento que el médico debe tener en cuenta a la hora de elegir un fármaco durante el tratamiento de un episodio agudo es su seguridad a largo plazo. De esta manera, si se está sopesando la elección de dos tratamientos (A y B, por ejemplo) con efectividad similar para el tratamiento del episodio agudo y para el tratamiento longitudinal, pero A tiene un buen perfil de efectos adversos de corto plazo y menor seguridad en el largo plazo, y B no tan bueno en el corto plazo, pero mayor seguridad que A en el largo plazo, B debería ser el tratamiento elegido. Esto es así porque, más allá de la evidencia, la respuesta individual sigue siendo heterogénea y, en general, a nivel clínico, se respeta la regla implícita que establece que “el tratamiento que funciona no se cambia”. En otras palabras, si el médico eligiera A y el hipotético paciente respondiese favorablemente, tanto en el tratamiento del episodio como en el longitudinal, este debería continuarse a pesar de que, de haberse elegido B y el paciente haber respondido igualmente bien, hubiese tenido la posibilidad de soportar una carga menor de efectos adversos en el largo plazo (Coryell, 2009).

4.2. Litio

Actualmente, este Consenso considera que el litio es la primera opción para el tratamiento de los TBs, tanto para la población general como para mujeres en edad reproductiva.

La cantidad y la calidad de la evidencia respecto del tratamiento longitudinal de los TBs con litio en monoterapia lo pone por encima de las demás opciones terapéuticas disponibles (Tondo et al., 1998a; Miura et al., 2014; Kishi et al., 2021; Gomes et al., 2022). Por otra parte, pese a que, como todo tratamiento, presenta riesgos y efectos adversos significativos en el largo plazo –como su capacidad de producir hipotiroidismo y glomerulonefritis intersticial–, su nivel de seguridad metabólica (Gomes da Costa et al., 2022), cognitiva (Burdick et al., 2020), conductual (Szmulewicz et al., 2016) y confort a largo plazo, es mayor al de otras opciones terapéuticas.

Nivel de recomendación: 1 en población general.

Nivel de recomendación: 1 en mujeres en edad reproductiva.

Adicionalmente, existe evidencia consistente que muestra que el tratamiento con litio está asociado a un menor riesgo de muerte por suicidio (Smith y Cipriani, 2017). Esto sería independiente del efecto sobre las fluctuaciones anímicas e incluso se extendería a trastornos anímicos no bipolares (Tondo et al., 2020). Asimismo, una serie de datos coincidentes señalan que la exposición al litio –tanto

si forma parte de un tratamiento como a aquel ingerido pasivamente en el agua o alimentos– estaría vinculado con un menor riesgo de padecer demencias tipo Alzheimer (Velosa et al., 2020).

Por estas razones, el litio debe ser considerado, en general, como la primera opción farmacoterapéutica. Es importante que el médico recuerde esto al inicio del tratamiento ya que, de resultar eficaz, la elección de otra opción para el tratamiento longitudinal determinará el compromiso de continuarlo por un largo plazo y, consecuentemente, generar un costo mayor de efectos adversos que el que se hubiese obtenido al escoger el litio. Este concepto adquiere aún mayor relevancia en el caso del tratamiento de mujeres jóvenes en edad reproductiva, ya que el litio es el tratamiento considerado de mayor seguridad teratogénica.

Finalmente, un elemento importante para considerar al litio como primera elección en el tratamiento longitudinal de los TBs es su relación costo/efectividad. A la mayor eficacia y seguridad del litio respecto de otras opciones terapéuticas se suma su menor costo: al momento de la elaboración de este Consenso, un tratamiento con litio con 900 mg/día presenta un costo 30 % menor al de un tratamiento con 200 mg/día de lamotrigina y 50 % menor al de uno con 300 mg/día de quetiapina.

Pocas razones pueden determinar que el litio no sea elegido como primera opción de tratamiento tales como: a) enfermedad renal severa o riesgo significativo de padecerla; y b) psoriasis severa.

4.2.1. Niveles de evidencia

Este Consenso considera que el litio es el único tratamiento que alcanza nivel 1 de evidencia respecto del tratamiento longitudinal integral. Los argumentos que sustentan este criterio se enumeran a continuación.

- a. Si bien la evidencia disponible respecto de la eficacia del litio sobre el control longitudinal de síntomas subsindrómicos es escasa, resulta significativamente mayor a la de todos los otros tratamientos disponibles. Como ejemplo, un estudio que comparó el litio con quetiapina en el tratamiento de mantenimiento luego del primer episodio maníaco encontró que, al año de seguimiento, el primero resultó más eficaz que la segunda en el control de síntomas maníacos y depresivos. Además, el nivel de recuperación funcional alcanzado fue notablemente mayor entre los pacientes tratados con litio que aquellos tratados con quetiapina (Berk et al., 2017).
- b. El litio presenta evidencia de mayor calidad que otras opciones terapéuticas porque su eficacia ha sido demostrada con diseños que no incluyen muestras enriquecidas y, en consecuencia, estos esquemas no se ven alterados por sesgos que afectan la validez interna de los resultados. Por ejemplo, en el estudio que probó la eficacia de quetiapina en la prevención de episodios en TBs, los pacientes que ingresaron habían respondido a este principio activo durante el tratamiento del episodio agudo, mientras que

aquellos que no lo hicieron (es decir, aproximadamente el 50 %) fueron descartados. Por tanto, cuando estos pacientes entraron a la fase de seguimiento, unos fueron aleatorizados a continuar con el tratamiento con el que habían sido tratados exitosamente durante su último episodio, mientras que a los demás se les discontinuó rápidamente quetiapina y luego se les administró litio. No obstante, este último resultó equipotente a quetiapina (Weisler et al., 2011).

- c. A diferencia de otras opciones terapéuticas, la información acerca del litio proviene de estudios longitudinales observacionales de decenas de años de duración, tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos. Recientemente, una revisión de estos estudios encontró que en ocho de los nueve seguimientos identificados –que incluyeron más de 1.400 pacientes– el tratamiento longitudinal con litio en monoterapia estuvo asociado con mejores resultados que valproato, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, carbamazepina y varios antipsicóticos típicos y atípicos (Kessing et al., 2018).
- d. Existen estudios realizados con diseño en espejo y basados en técnicas de *mood charts* que permiten observar cambios significativos en el curso evolutivo de los TBs durante el tratamiento con litio, con un nivel de calidad no disponible para otros tratamientos (Baastrup y Schou, 1967).
- e. Finalmente, un reanálisis de los estudios longitudinales de litio versus placebo y olanzapina –con una técnica destinada a evaluar la eficacia entre episodios– mostró que el litio disminuía la carga de síntomas depresivos intercríticos, mientras que lamotrigina y olanzapina no lo hacían (Tohen et al., 2018) (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resumen de evidencia para el litio

Tratamiento longitudinal			Tratamiento episódico			Seguridad				
Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maníaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
●	●	●	●	●	◐	++	++	+	+	+

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.3. Lamotrigina

Este Consenso considera que lamotrigina tiene un nivel de recomendación 1 tanto para la población general como para mujeres en edad reproductiva y que está por debajo del litio en su nivel de jerarquía. Si bien el nivel global de evidencia es inferior al de quetiapina, su nivel de seguridad y confort en el tratamiento longitudinal es claramente superior. Por otra parte, junto al litio, es una de las opciones terapéuticas de mayor seguridad para el tratamiento durante el embarazo.

Nivel de recomendación: 1 en población general.

Nivel de recomendación: 1 en mujeres en edad reproductiva.

4.3.1. Niveles de evidencia

Lamotrigina presenta nivel de evidencia 2 en el tratamiento longitudinal integral. Dos grandes ensayos controlados y aleatorizados de 18 meses de duración con este principio activo como monoterapia (50 y 200 mg/día) retrasaron significativamente el tiempo de intervención para un nuevo episodio de manía, hipomanía, depresión o episodios mixtos (Bowden et al., 2003; Calabrese et al., 2003). El hecho de que lamotrigina resultase eficaz en la prevención de episodios maníacos reviste un interés especial ya que, a diferencia de otros fármacos anticonvulsivantes usados en el tratamiento de los TBs (como valproato y carbamazepina), lamotrigina tiene evidencia negativa en el tratamiento de la manía aguda (Glaxo Smith Kline, 2003, data on file). Análisis conjuntos de estos ensayos mostraron que lamotrigina sería más eficaz en la prevención de episodios depresivos que el litio y menos eficaz que este en la prevención de episodios maníacos. Los estudios de lamotrigina deben considerarse como “parcialmente enriquecidos” ya que, en su diseño, la fase *run-in* no fue incluida con el objetivo de aumentar la señal de la molécula en estudio sino de sortear la necesidad de titular lentamente este principio activo y evitar la aparición de reacciones cutáneas agudas en algunos pacientes (Goldsmith et al., 2004) (ver *Tabla 5*).

Tabla 5. Resumen de evidencia para lamotrigina

Tratamiento longitudinal			Tratamiento episodios			Seguridad				
Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maníaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
●	●	●	■	●	n/a	+	+	-	++	+

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.4. Quetiapina

En este Consenso se considera que quetiapina tiene nivel 1 de recomendación (siguiendo en orden jerárquico al litio y lamotrigina) y nivel 2 en mujeres en edad reproductiva, dado que puede aumentar el riesgo de desarrollar diabetes gestacional. Quetiapina no ha podido demostrar mayor eficacia que el litio (Berk et al., 2017; Weiss et al., 2011) y presenta un menor nivel de seguridad metabólico (Gomes da Costa et al., 2022; Suppes et al., 2013) y cognitivo (Sz-mulewicz et al., 2016) respecto de este último. Si bien quetiapina –a diferencia de lamotrigina– tiene una cantidad mayor de estudios y su evidencia se extiende al tratamiento de los episodios maníacos, su mayor carga de efectos adversos metabólicos y cognitivos a largo plazo la colocan por debajo de ella.

Nivel de recomendación: 1 en población general.

Nivel de recomendación: 2 en mujeres en edad reproductiva.

4.4.1. Niveles de evidencia

En este Consenso, quetiapina en monoterapia tiene nivel 3 de evidencia para el tratamiento longitudinal integral y nivel 1 para la prevención de episodios maníacos y depresivos. Este criterio de calificación está justificado por el hecho de que la evidencia de quetiapina en el tratamiento longitudinal se limita a un estudio de menos de 6 meses de duración y con una muestra altamente enriquecida, en donde se comparó esta sustancia versus litio y placebo. Si bien quetiapina resultó más eficaz que el placebo en la prevención de episodios maníacos y depresivos, no superó al litio, pese al enriquecimiento de la muestra (Weiss et al., 2011). Por otra parte, un estudio con una población no enriquecida –que comparó litio versus quetiapina en el tratamiento longitudinal tras un primer episodio maníaco– mostró una clara superioridad del litio tanto para los síntomas maníacos y depresivos como para el nivel de recuperación funcional alcanzado (Berk et al., 2017). Si bien dos estudios de diseño enriquecido –que evaluaron la eficacia de quetiapina versus placebo como terapia adjunta al litio o valproato en el tratamiento de mantenimiento– encontraron una diferencia significativa en la prevención de episodios en aquellos pacientes que continuaron con quetiapina, esto no determinó una ventaja en su nivel de funcionamiento (Suppes et al., 2013) (ver *Tabla 6*).

Tabla 6. Resumen de evidencia para quetiapina

Tratamiento longitudinal			Tratamiento episodios			Seguridad				
Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maníaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
●	●	●	●	●	●	++	++++	++	++	++

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.5. Valproato

Para este Consenso, valproato presenta un nivel de recomendación 1 para el tratamiento longitudinal en la población general, ubicándose jerárquicamente por detrás del litio, lamotrigina y quetiapina. Sin embargo, presenta un nivel 4 de recomendación para el tratamiento longitudinal de mujeres diagnosticadas con TBs y en edad reproductiva debido a sus graves efectos adversos teratogénicos y sobre el balance hormonal femenino.

Nivel de recomendación: 1 en población general.

Nivel de recomendación: 4 en mujeres en edad reproductiva.

4.5.1. Niveles de evidencia

Se ha determinado que el valproato tiene nivel de evidencia 3 para el tratamiento longitudinal integral, nivel 1 para la prevención de episodios maníacos y nivel 2 para la prevención de depresiones. Este juzgamiento de los niveles de evidencia puede resultar particularmente controversial (Yatham et al., 2018) ya que, si bien junto al litio, valproato es otro medicamento que ha sido probado en un estudio de mantenimiento con un diseño no enriquecido, al igual que el litio, no se diferenció del placebo. Posteriormente, la eficacia del valproato en mantenimiento ha sido probada en otros estudios de menor magnitud –que, a su vez, fueron metaanalizados por dos estudios– y se encontró que este fármaco es superior al placebo en la prevención de episodios de los TBs: NNT = 8 (Cipriani et al., 2013); y NNT = 6 (Yee et al., 2021). En uno de ellos, la efectividad sobre la prevención de manías fue superior a la prevención de depresiones (Cipriani et al., 2013); en el otro, fue similar para ambos tipos de episodios (Yee et al., 2021). Además, un estudio observacional, académico, dedicado a comprobar la eficacia del tratamiento junto con el litio encontró que la combinación resultó menos eficaz que el litio en monoterapia en la prevención de episodios maníacos y especialmente en la prevención de episodios depresivos (Geddes et al., 2010) (ver Tabla 7).

Tabla 7. Resumen de evidencia para valproato

Tratamiento longitudinal			Tratamiento episodios			Seguridad				
Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maníaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
						+++	+++	+	++	++++

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.6. Carbamazepina

Este Consenso considera que carbamazepina presenta nivel 1 de recomendación para la población general de sujetos masculinos y nivel 2 de recomendación para mujeres en edad reproductiva. Se lo considera jerárquicamente al mismo nivel que el valproato, aunque se admite que existe más experiencia práctica con este último principio activo. Una serie de observaciones clínicas no probadas adecuadamente recomiendan el uso de carbamazepina en aquellos pacientes que no han respondido al litio y presentan sintomatología atípica (por ejemplo, impulsividad marcada). Sus múltiples interacciones medicamentosas pueden determinar que el nivel de recomendación sea menor en aquellos pacientes polimedcados.

Nivel de recomendación: 1 en población general.

Nivel de recomendación: 2 en mujeres en edad reproductiva.

4.6.1. Niveles de evidencia

Carbamazepina fue el segundo fármaco que presentó evidencia positiva para el tratamiento longitudinal de los TBs luego del litio, y su eficacia fue una de las fuentes de inspiración para la influyente hipótesis del *kindling* (Post et al., 1992). El hecho de que los primeros trabajos se hayan realizado en Japón y que los posteriores no hayan resultado de interés para la industria –dado que carbamazepina perdió tempranamente su patente– propició que los estudios de mantenimiento hayan sido mayormente académicos y con metodologías que dificultan las comparaciones con otros principios activos. Sin embargo, en una revisión reciente, Grunze y colaboradores destacan que, de todos modos, los datos disponibles que incluyen estudios controlados y aleatorizados contra placebo y litio son suficientes para categorizar a carbamazepina como un estabilizador del ánimo “clase A”; es decir, como una droga eficaz en el tratamiento de la manía y su prevención y que, al mismo tiempo, no causa depresión. Más aún, estos autores consideran que la evidencia de carbamazepina es superior a la del valproato (Grunze et al., 2021) (ver Tabla 8).

Tabla 8. Resumen de evidencia para carbamazepina

Tratamiento longitudinal			Tratamiento episodios			Seguridad				
Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maníaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
●	●	●	●	●	●	+++	++	-	++	+++

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.7. Aripiprazol

Este Consenso considera que aripiprazol presenta nivel de recomendación 2 tanto para la población general como para mujeres en edad reproductiva. Esto queda justificado por el hecho de que, en el estudio de mantenimiento, aripiprazol no fue más efectivo que el placebo en la prevención de depresiones. Por otro lado, si bien su seguridad respecto de los efectos adversos metabólicos en el largo plazo podría ser mayor que la de quetiapina, su mayor capacidad de producir síntomas extrapiramidales y apatía compensan esa ventaja.

Nivel de recomendación: 2 en sujetos masculinos.

Nivel de recomendación: 2 en mujeres en edad reproductiva.

4.7.1. Niveles de evidencia

En este Consenso se considera que aripiprazol presenta grado de evidencia 3 para el tratamiento longitudinal integral, grado 1 para la prevención de manía y no presenta evidencia para la prevención de depresiones. En el estudio que permitió la aprobación del aripiprazol por parte de la *Food and Drug Adminis-*

tration (FDA) para el tratamiento de mantenimiento del TB I, este antipsicótico resultó más eficaz que el placebo para prevenir episodios maníacos; sin embargo, no mostró el mismo perfil farmacoterapéutico para los episodios depresivos, aun cuando los pacientes hubiesen tenido un último episodio maníaco tratado exitosamente con aripiprazol. A esta limitación de su eficacia se suma que estos estudios fueron realizados en un plazo de seguimiento de 6 meses (es decir, un período de tiempo inadecuadamente corto para establecer mayores certezas respecto de su eficacia en el tratamiento longitudinal de los TBs) (Keck et al., 2006; Keck et al., 2007) (ver Tabla 9).

Tabla 9. Resumen de evidencia para aripiprazol

Tratamiento longitudinal			Tratamiento episodios			Seguridad				
Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maníaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
■	●	■	●	■	◐	++	+++	+++	+++	++

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.8. Olanzapina

En esta guía se considera que olanzapina presenta un nivel 3 de recomendación tanto para la población general como para mujeres en edad reproductiva. Estos hechos están fundamentados en su bajo nivel de seguridad metabólica y sus desfavorables efectos cognitivos y conductuales en el largo plazo.

Nivel de recomendación: 3 en población general.

Nivel de recomendación: 3 en mujeres en edad reproductiva.

4.8.1. Niveles de evidencia

En este Consenso se considera que olanzapina presenta grado 2 de evidencia para el tratamiento longitudinal integral, grado 1 para la prevención de manía y grado 2 para la prevención de depresiones. A este respecto, es necesario entender que, si bien olanzapina tiene una cantidad de evidencia adecuada para la prevención de episodios, los estudios han sido realizados con un diseño altamente enriquecido (Tohen et al., 2005; Tohen et al., 2006). En un reanálisis –que utilizó la técnica MOAT del estudio de mantenimiento de olanzapina versus litio– se encontró que los pacientes en tratamiento con olanzapina pasaron más tiempo bajo síntomas de depresión que aquellos tratados con litio (Tohen et al., 2016) (ver Tabla 10).

Tabla 10. Resumen de la evidencia para olanzapina

Tratamiento longitudinal			Tratamiento episodios			Seguridad				
Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maníaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
●	●	●	●	●	●	+++	++++	+++	+++	+++

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.9. Lurasidona como tratamiento adjunto

Nivel de recomendación: 3 en población general.
Nivel de recomendación: 3 en mujeres en edad reproductiva.

4.9.1. Niveles de evidencia

Para este Consenso, lurasidona presenta nivel 4 de evidencia tanto en el tratamiento longitudinal integral como en la prevención de episodios maníacos y depresivos.

Lurasidona ha demostrado eficacia en el tratamiento de los episodios depresivos y mixtos; no obstante, no ha sido ensayada en el tratamiento del episodio maníaco. Aunque se han iniciado estudios controlados y aleatorizados de mantenimiento con lurasidona en monoterapia, al momento de la elaboración de este Consenso sus resultados no están disponibles. Reportes respecto de pacientes que continuaron con lurasidona como medicamento adjunto tras el tratamiento de un episodio depresivo muestran que este principio activo podría mejorar el control de los síntomas y los episodios depresivos (Pikalov et al., 2017). Sin embargo, en el ensayo controlado y aleatorizado que evaluó su eficacia como tratamiento adjunto al litio o a valproato, lurasidona no se diferenció significativamente del placebo (Calabrese et al., 2017) (ver Tabla 11).

4.10. Medicamentos con evidencia nivel 4 en el tratamiento longitudinal de los TBs

Existen algunos medicamentos con evidencia para el tratamiento de los episodios maníacos, depresivos y mixtos; sin embargo, no tienen evidencia experimental adecuada para el tratamiento longitudinal de los TBs en monoterapia.

Tabla 11. Resumen de la evidencia para lurasidona como tratamiento adjunto

Tratamiento longitudinal			Tratamiento episodios			Seguridad				
Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maníaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
●	●	●	N/A	●	●	++	+++	+++	++	¿?

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

De todos modos, algunos de ellos suelen ser habitualmente utilizados en el tratamiento y cuentan con el aval de la experiencia clínica, por lo que son considerados con nivel 3 de recomendación y nivel 4 de evidencia para el tratamiento longitudinal de los TBs.

4.10.1. Cariprazina

Este principio activo tiene nivel 1 de recomendación y evidencia para el tratamiento longitudinal de los TBs y evidencia nivel 2 para el tratamiento de episodios maníacos, depresivos y mixtos en estudios de corto plazo (Calabrese et al., 2015; Early et al., 2020; McIntyre et al., 2020). Sin embargo, hasta el momento, no se dispone de datos respecto de estudios a largo plazo, aunque de la experiencia de su uso se desprende que podría cumplir un papel importante en el tratamiento de mantenimiento como medicamento adjunto a fármacos con nivel 1 de recomendación para el tratamiento longitudinal. La cariprazina presenta mayor seguridad metabólica y cognitiva en relación a otros antipsicóticos, pero un riesgo elevado de extrapiramidalismo (especialmente acatisia).

4.10.2. Clozapina

Clozapina carece de evidencia nivel 1 para el tratamiento de los TBs. Sin embargo, existe un extendido consenso de la utilidad de este medicamento en casos resistentes a tratamientos con primer nivel de recomendación (Armitage et al., 2004; Fehr et al., 2005). Su elevado riesgo metabólico y sedación son los mayores factores limitantes de su uso.

4.10.3. Modafinilo

Modafinilo presenta nivel 3 de recomendación para el tratamiento longitudinal integral y nivel 1 de evidencia para el tratamiento de episodios depresivos (Szmulewicz et al., 2017). Un estudio abierto de 6 meses de duración encontró que el uso de este medicamento como tratamiento adjunto sería efectivo en el control de síntomas depresivos intercríticos (Ketter et al., 2016).

4.10.4. Pramipexol

Pramipexol presenta nivel 3 de recomendación para el tratamiento longitudinal integral y nivel 1 de evidencia para el tratamiento de episodios depresivos (Szmulewicz et al., 2017; Tundo et al., 2019). Una revisión abocada al estudio de los efectos del pramipexol en los TBs encontró que la conocida efectividad en los episodios depresivos se podría extender al tratamiento a largo plazo en combinación con otro fármaco (Dell'Osso et al., 2013), aunque con ciertos problemas en su tolerabilidad. Un análisis retrospectivo de pacientes bipolares tratados en forma prolongada con pramipexol (es decir, en promedio, por 9 meses) encontró que su uso podría ser seguro y generar efectos aditivos en el control de síntomas depresivos (El-Mallakh et al., 2010) (*ver Tabla 12*).

Tabla 12. Resumen para medicamentos con evidencia nivel 4 en el tratamiento longitudinal de los TBs

	Tratamiento longitudinal			Tratamiento episodios			Seguridad				
	Integral	Prevención manías	Prevención depresiones	Maniaco	Depresivo	Mixtos	Grales.	MTB	SEP	CC	♀
CPZ	■	■	■	●	●	◐	++	+++	+++	++	¿?
CZP	■	■	■	■	■	■	+++	++++	+	+++	+++
MDF	■	N/A	■	N/A	●	N/A	+	-	-	-	¿?
PMX	■	N/A	■	N/A	●	N/A	++	-	-	++	¿?

Nota. CPZ: cariprazina; CZP: clozapina; MDF: modafinilo; PMX: pramipexol; Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

5. ¿Cómo y cuándo se debe considerar que el tratamiento longitudinal está resultando efectivo?

Para responder esta pregunta, es necesario recordar que el objetivo del tratamiento longitudinal es modificar el curso de la enfermedad, con el fin de moderar los episodios, en un marco de control de síntomas subsindrómicos, estabilidad y preservación cognitiva. Por lo tanto, lo primero que se debe definir es si el tratamiento está modificando de manera positiva el curso de la enfermedad, hecho que, en la práctica médica, puede resultar una tarea verdaderamente compleja. Los TBs son sumamente heterogéneos en su evolución: mientras que un paciente puede tener un patrón que implique uno o dos episodios al año, otro puede presentar episodios cada dos o tres años. Por otro lado, algunas personas pueden sufrir episodios de gravedad y no presentar síntomas y mantenerse estables entre episodios; sin embargo, otras pueden exhibir episodios de leves a moderados y sufrir una importante carga de síntomas subsindrómicos y alta inestabilidad del humor entre ellos (Martino et al., 2016). Por lo tanto, el profesional de la salud debe considerar la evolución previa al tratamiento longitudinal para definir la eficacia del tratamiento en curso, lo que resalta una vez más la conveniencia de usar la técnica de gráfico del humor o *mood charts*.

No obstante, cuando el tratamiento longitudinal se inicia luego de un primer episodio, el análisis mencionado no es viable ya que el paciente no posee un patrón evolutivo previo para realizar una correcta contrastación. En efecto, en estos casos, el médico debe contemplar esta situación y, en la medida de no presentarse nuevos episodios, privilegiar el manejo de la sintomatología subsindrómica y la inestabilidad del humor, ya que la ausencia de nuevos episodios podría deberse simplemente al perfil evolutivo de la enfermedad en esa persona en particular.

5.1. ¿Cuánto tiempo es necesario esperar para poder evaluar la eficacia del tratamiento longitudinal?

Hasta el presente no se ha establecido con precisión cuál es el tiempo mínimo de espera para definir si el tratamiento longitudinal está resultando efectivo. La experiencia clínica indica que, mientras que en algunos pacientes se puede observar rápidamente un cambio en su patrón evolutivo, otros, por el contrario, experimentan cambios progresivos que requieren más de un año para hacerse significativos.

La mayoría de los estudios aleatorizados y controlados que evaluaron los fármacos para el tratamiento de mantenimiento de los TBs fueron realizados en períodos de seguimiento que no superan el año. Dicho de otro modo, la evidencia con la que se dispone actualmente respecto de estos medicamentos está limitada a esta ventana temporal y, por ende, se desconoce si una exposición más prolongada podría aumentar su eficacia o, en cambio, limitarla. El litio configura una excepción a esto último, ya que cuenta con datos provenientes de estudios observacionales realizados durante períodos prolongados (Baastrup y Schou, 1967; Kessing et al., 2018). En estos estudios, se puede observar que algunos pacientes presentan mejorías que se hacen evidentes más allá del primer año de exposición a este principio activo.

5.2. ¿Qué otros factores, además del fármaco elegido, pueden incidir en la eficacia del tratamiento longitudinal?

5.2.1. Nivel de cumplimiento del tratamiento

Como todo tratamiento médico, el primer factor que debe chequearse es el nivel de cumplimiento terapéutico. En este sentido, se calcula que menos del 40 % de las personas afectadas por TBs tienen un adecuado cumplimiento del tratamiento (Colom et al., 2000) y cerca del 40 % se automedica (Strejilevich et al., 2013). Por esta razón es conveniente que, una vez que se ha iniciado el tratamiento longitudinal, se promueva el proceso psicoeducativo.

5.2.2. Manejo del nivel de hormonas tiroideas durante el tratamiento longitudinal

Los niveles de hormonas tiroideas deben ser monitoreados a lo largo del tratamiento longitudinal de los TBs, especialmente en aquellos pacientes que están en tratamiento con litio. Este monitoreo no debe ser considerado solamente como el control de un efecto adverso sino más bien como el de una variable de importancia en el control de estos desórdenes. Un estudio longitudinal encontró que los niveles de tirotrófina (TSH) superiores a 2.4 μ U/ml se asociaban a un riesgo mayor de sufrir recaídas depresivas (Frye et al., 2009). Además, un estudio aleatorizado y controlado de excelente diseño encontró que la prescripción de T4 resultó eficaz en el control de pacientes con ciclado rápido (Walshaw et al., 2018). Finalmente, otro estudio encontró que personas en tratamiento por TBs con niveles anormalmente altos de TSH –pero niveles normales de hormonas T3 y T4– presentaban un rendimiento cognitivo sig-

nificativamente menor que aquellas con niveles de TSH menores a 4 μ U/ml (Martino y Strejilevich, 2015).

5.2.3. Fenómenos de discontinuación

Para evaluar la eficacia del tratamiento longitudinal, el médico debe contemplar no solo los medicamentos de reciente prescripción sino también aquellos que eventualmente hayan sido retirados durante el proceso. En este contexto, un caso específico lo constituyen los medicamentos antidepresivos, ya que un porcentaje significativo de pacientes son diagnosticados con TBs luego de haber recibido el diagnóstico de depresión mayor. En otras palabras, estas personas se encuentran bajo tratamiento con fármacos antidepresivos, y el inicio del tratamiento longitudinal de los TBs no solo implica indicar un fármaco adecuado para esta patología sino también retirar los primeros, muchos de los cuales pueden generar fenómenos de discontinuación, incluso meses después de haberlos suprimido (Fava y Cosci, 2019). Por último, es necesario mencionar que los medicamentos antidepresivos pueden modificar de modo negativo el curso de la enfermedad, independientemente de la eficacia que pueda tener el tratamiento iniciado.

5.3. ¿Qué hacer ante la falta de respuesta en el tratamiento farmacológico longitudinal?

Una vez que se establece que el tratamiento longitudinal no está resultando eficaz, el médico puede tomar dos decisiones: a) cambiar de medicamento; o b) agregar un segundo medicamento. Si el fármaco que no resulta eficaz es alguno de los que tiene nivel 1 de recomendación y el paciente lo tolera adecuadamente, la estrategia se debería fundamentar en adjuntar un segundo fármaco con nivel 1 de recomendación para el tratamiento longitudinal. Esta aproximación farmacoterapéutica se basa en que una adecuada cantidad de evidencia muestra que la combinación de estos principios activos (litio, lamotrigina, valproato, quetiapina) determina una eficacia superior respecto del tratamiento en monoterapia. No obstante, el profesional de la salud debe ser consciente de que el incremento en la eficacia exhibido por el tratamiento combinado no resulta suficientemente considerable para utilizarlo desde el inicio. Por ejemplo, el estudio BALANCE (Geddes et al., 2010), diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento combinado entre litio y valproato, encontró que el tratamiento en monoterapia con litio determinaba un riesgo de recaídas –de todo tipo– del 59 %, con valproato del 69 % y, con la combinación, del 54 %. Sin embargo, cuando se examinaron los resultados en la prevención de episodios depresivos, el riesgo con litio en monoterapia fue del 32 %, con valproato del 46 %, y con la combinación del 36 % (es decir, incluso superior a la del litio en monoterapia).

La elección del fármaco para combinar dependerá, lógicamente, del principio activo en uso y de las particularidades de cada caso. Por ejemplo, en una persona en tratamiento con litio en monoterapia –que luego de un tiempo de exposición, cumplimiento y niveles adecuados de hormona tiroidea– no logra controlar los episodios o la sintomatología depresiva subsindrómica, la

elección adecuada para la combinación sería lamotrigina. Si, en cambio, no se logra un control adecuado de la sintomatología maníaca, la elección adecuada sería: a) valproato, si se trata de un paciente masculino; o b) quetiapina o aripiprazol, si se trata de una mujer joven en edad reproductiva.

Por otro lado, si el paciente se encuentra en tratamiento con un fármaco que está por debajo de otros en los niveles de recomendación (por ejemplo, aripiprazol u olanzapina), la conducta del médico debería ser cambiar este medicamento por uno de mayor nivel de recomendación comparativo (por ejemplo, litio).

Abordaje psicosocial en el tratamiento de mantenimiento de los TBs

Tres metaanálisis recientes han evaluado los efectos de diversos tratamientos sobre la reducción de recurrencias (Chatterton et al., 2017; Miklowitz et al., 2021; Oud et al., 2016), y otros dos metaanálisis, los resultados de la terapia cognitivo-conductual en particular (Ye et al., 2016; Chiang et al., 2017).

En conjunto, existe evidencia acumulada suficiente de que los tratamientos psicoterapéuticos adjuntos a la farmacoterapia –es decir, aquellos estructurados y diseñados de manera específica para el tratamiento de los TBs– son eficaces para reducir las recurrencias de nuevos episodios en el corto plazo, y probablemente en el largo plazo también. El metaanálisis más reciente (Miklowitz et al., 2021) muestra que la combinación de psicoterapia específica con farmacoterapia se asocia con una reducción más efectiva de las recurrencias en comparación con la farmacoterapia y el tratamiento usual (OR = 0.56; IC 95 % = 0.43-0.74). Con respecto a la adherencia farmacoterapéutica, los resultados del metaanálisis de MacDonald y colaboradores de 2016 arrojaron evidencia sólida de que las intervenciones pueden mejorarla (OR = 2.27; IC 95 % = 1.45-3.56). El efecto observado fue equivalente a un aumento del doble en las probabilidades de adherencia en el grupo de intervención con respecto al grupo control. Los estudios con un seguimiento de dos años informaron efectos positivos y duraderos en la adherencia.

En cuanto a las modalidades de tratamiento, en primer lugar, la psicoeducación en diferentes formatos y, en segundo lugar, la terapia cognitivo-conductual cuentan con la mayor evidencia en lo que respecta al número de estudios y resultados positivos. Estos dos abordajes, por su parte, comparten varios componentes activos que explicarían su efectividad y que, por lo tanto, formarían el núcleo de las intervenciones psicoterapéuticas basadas en la evidencia para la prevención de las recurrencias en el tratamiento de los TBs, y son: a) la provisión de información sobre la enfermedad y el tratamiento; b) el refuerzo de la adherencia; c) la identificación de prodromos; d) el mantenimiento de ritmos regulares; y e) la práctica de habilidades para el manejo de la enfermedad y sus consecuencias.

Finalmente, en lo que respecta al formato de las intervenciones psicoterapéuticas, existen disparidades en cuanto a la evidencia. El metaanálisis de Oud

y colaboradores de 2016 favorece el formato de administración individual, mientras que el de Miklowitz y colaboradores de 2021 sugiere que los formatos grupales y familiares podrían ser más efectivos. Más allá de la efectividad, desde el punto de vista de su eficiencia, las intervenciones basadas en esquemas grupales podrían presentar ventajas sobre las individuales. Asimismo, el formato grupal ha mostrado beneficios sostenidos en dos estudios en el largo plazo (Buizza et al., 2019; Colom et al., 2009). La opción familiar, por su parte, podría resultar la más conveniente en el caso de adolescentes y adultos jóvenes convivientes, sobre todo cuando existen dificultades en la adaptación o en la comunicación familiar. De cualquier modo, cuando las opciones grupales o familiares no son viables, la psicoeducación individual y la terapia cognitivo-conductual constituyen alternativas con evidencia favorable. A continuación se resumen las recomendaciones para el abordaje psicoterapéutico de los TBs en la fase de mantenimiento.

Junto con las estrategias psicoterapéuticas dirigidas a la estabilización y la remisión sintomática, en el campo de las intervenciones psicosociales se ha evaluado el uso de herramientas de remediación cognitiva para mejorar los déficits cognitivos asociados al curso de los TBs. Esta aproximación involucra el entrenamiento directo de las funciones cognitivas, así como la adquisición de estrategias compensatorias y su aplicación en circunstancias de la vida cotidiana. Hasta el momento de la generación de este Consenso, no existe un metaanálisis sobre este abordaje. Sin embargo, una revisión sistemática reciente (Miskowiak et al., 2022) identificó seis ensayos aleatorizados y controlados: dos de ellos registraron efectos positivos en las medidas cognitivas primarias y, los otros cuatro, en las medidas cognitivas secundarias. Un único estudio evidenció mejorías funcionales en la vida diaria, mientras que otros dos mostraron solo mejorías subjetivas. En fin, la literatura es verdaderamente limitada aún y no es posible sacar conclusiones sobre su eficacia. En consecuencia, se recomienda la indicación de remediación cognitiva únicamente en pacientes que muestren déficit cognitivo notorio, una vez que se hayan considerado y descartado otros factores que puedan explicar este déficit.

- Cuando el paciente se encuentra estable, iniciar el programa de psicoeducación, con énfasis en las prácticas activas de habilidades para el manejo de la enfermedad (estrategias para la adherencia farmacológica, identificación de prodromos, mantenimiento de ritmos regulares y manejo del estrés como componentes nucleares), además de la provisión de información.
- La psicoeducación grupal presenta ventajas en cuanto a la eficiencia, la socialización y los efectos a largo plazo.
- Considerar la psicoeducación familiar (incluido el paciente) en el caso de adolescentes y adultos jóvenes convivientes, sobre todo cuando existen problemas de adaptación, sobrecarga y/o comunicación familiar.
- En los casos donde la opción grupal no fuera posible por cuestiones operativas (es decir, no se cuenta con el número suficiente de pacientes, el espacio físico no es el adecuado o los profesionales no están entrenados en el manejo de grupos) considerar como opciones válidas la psicoeducación individual con práctica de habilidades de manejo de la enfermedad o la terapia cognitivo-conductual para el TB.

Referencias bibliográficas

- Armitage, R., Cole, D., Suppes, T., & Ozcan, M. E. (2004). Effects of clozapine on sleep in bipolar and schizoaffective disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 28(7), 1065–1070. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.048>
- Baastrup, P. C., & Schou, M. (1967). Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Archives of general psychiatry*, 16(2), 162–172. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1967.01730200030005>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Viguera, A. C. (1999). Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar disorders*, 1(1), 17–24. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.1999.10106.x>
- Bauer, M., Glenn, T., Alda, M., Bauer, R., Grof, P., Marsh, W., Monteith, S., Munoz, R., Rasgon, N., Sagduyu, K., & Whybrow, P. C. (2019). Trajectories of adherence to mood stabilizers in patients with bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0154-z>
- Berk, L., Hallam, K. T., Colom, F., Vieta, E., Hasty, M., Macneil, C., & Berk, M. (2010). Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. In *Human Psychopharmacology* (Vol. 25, Issue 1, pp. 1–16). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/hup.1081>
- Berk, M., Daglas, R., Dandash, O., Yücel, M., Henry, L., Hallam, K., Macneil, C., Hasty, M., Pantelis, C., Murphy, B. P., Kader, L., Lamodaran, S., Wong, M. T. H., Conus, P., Ratheesh, A., McGorry, P. D., & Cotton, S. M. (2017). Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 210(6), 413–421. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186833>
- Bonsall, M. B., Wallace-Hadrill, S. M., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., & Holmes, E. A. (2012). Nonlinear time-series approaches in characterizing mood stability and mood instability in bipolar disorder. *Proceedings. Biological sciences*, 279(1730), 916–924. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.1246>
- Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., Yatham, L. N., Asghar, S. A., Hompland, M., Montgomery, P., Earl, N., Smoot, T. M., DeVeugh-Geiss, J., & Lamictal 606 Study Group (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 60(4), 392–400. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.392>
- Buizza, C., Candini, V., Ferrari, C., Ghilardi, A., Saviotti, F. M., Turrina, C., Nobili, G., Sabaudo, M., & de Girolamo, G. (2019). The Long-Term Effectiveness of Psychoeducation for Bipolar Disorders in Mental Health Services. A 4-Year Follow-Up Study. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00873>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Russo, M., Alda, M., Alliey-Rodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W., Bertram, H., Calabrese, J. R., Calkin, C., Conroy, C., Coryell, W., DeModena, A., Feeder, S., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., Gao, K., Garnham, J., ... Kelseo, J. R. (2020). The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1743–1749. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0683-2>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Yocum, A. K., Altimus, C. M., Andreassen, O. A., Aubin, V., Belzeaux, R., Berk, M., Biernacka, J. M., Blumberg, H. P., Cleare, A. J., Diaz-Byrd, C., Dubertret, C., Etain, B., Eyler, L. T., Forester, B. P., Fullerton, J. M., Frye, M. A., Gard, S., Godin, O., ... McClinnis, M. G. (2022). Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative. *Bipolar disorders*, 24(7), 709–719. <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
- Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G., Yatham, L. N., Behnke, K., Mehtonen, O. P., Montgomery, P., Ascher, J., Paska, W., Earl, N., DeVeugh-Geiss, J., & Lamictal 605 Study Group (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(9), 1013–1024. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0906>
- Calabrese, J. R., Keck, P. E., Jr, Starace, A., Lu, K., Ruth, A., Laszlovszky, I., Németh, G., & Durgam, S. (2015). Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(3), 284–292. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>
- Calabrese, J. R., Pikalov, A., Streicher, C., Cucchiari, J., Mao, Y., & Loebel, A. (2017). Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(9), 865–876. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.013>

- Chakrabarti, S. (2016). Treatment-adherence in bipolar disorder: A patient-centred approach. *World journal of psychiatry*, 6(4), 399–409. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i4.399>.
- Chakrabarti, S. (2018). Treatment alliance and adherence in bipolar disorder. *World Journal of Psychiatry*, 8(5), 114–124. <https://doi.org/10.5498/wjp.v8.i5.114>
- Chatterton, M. L., Stockings, E., Berk, M., Barendregt, J. J., Carter, R., & Mihalopoulos, C. (2017). Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: Network meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 210(5), 333–341. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.195321>
- Chauhan, N., Chakrabarti, S., & Grover, S. (2022). Identifying Poor Adherence in Outpatients with Bipolar Disorder: A Comparison of Different Measures. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 13(1), 12–22. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736155>
- Chiang, K.-J., Tsai, J.-C., Liu, D., Lin, C.-H., Chiu, H.-L., & Chou, K.-R. (2017). Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 12(5), e0176849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176849>
- Chu, C.-S., Stubbs, B., Chen, T.-Y., Tang, C.-H., Li, D.-J., Yang, W.-C., Wu, C.-K., Carvalho, A. F., Vieta, E., Miklowitz, D. J., Tseng, P.-T., & Lin, P.-Y. (2018). The effectiveness of adjunct mindfulness-based intervention in treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 225, 234–245. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.025>
- Cipriani, A., Reid, K., Young, A. H., Macritchie, K., & Geddes, J. (2013). Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(10), CD003196. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003196.pub2>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Benabarre, A., & Gastó, C. (2000). Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(8), 549–555. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0802>
- Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., & Martínez-Arán, A. (2009). Group psychoeducation for stabilized Bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 260–265. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040485>
- Coryell, W. (2009). Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar disorders*, 11 Suppl 2, 77–83. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00712.x>
- Culpepper, L. (2014). The diagnosis and treatment of bipolar disorder: decision-making in primary care. *The primary care companion for CNS disorders*, 16(3), PCC.13r01609. <https://doi.org/10.4088/PCC.13r01609>
- Dell'Osso, B., & Ketter, T. A. (2013). Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. *International clinical psychopharmacology*, 28(6), 297–304. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283639015>
- Earley, W. R., Burgess, M. V., Khan, B., Rekedá, L., Suppes, T., Tohen, M., & Calabrese, J. R. (2020). Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Bipolar disorders*, 22(4), 372–384. <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
- Ehrlich, T. J., Ryan, K. A., Burdick, K. E., Langenecker, S. A., McInnis, M. G., & Marshall, D. F. (2022). Cognitive subgroups and their longitudinal trajectories in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 146(3), 240–250. <https://doi.org/10.1111/acps.13460>
- El-Mallakh, R. S., Penagaluri, P., Kantamneni, A., Gao, Y., & Roberts, R. J. (2010). Long-term use of pramipexole in bipolar depression: a naturalistic retrospective chart review. *The Psychiatric quarterly*, 81(3), 207–213. <https://doi.org/10.1007/s11126-010-9130-6>
- Faurholt-Jepsen, M., Vinberg, M., Frost, M., Christensen, E. M., Bardram, J. E., & Kessing, L. V. (2015). Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17(7), 715–728. <https://doi.org/10.1111/bdi.12332>
- Fava, G. A., & Cosci, F. (2019). Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs. *The Journal of clinical psychiatry*, 80(6), 19com12794. <https://doi.org/10.4088/JCP.19com12794>
- Fekadu, A., Donocik, J. G., & Cleare, A. J. (2018). Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1679-x>

- Fehr, B. S., Ozcan, M. E., & Suppes, T. (2005). Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255(1), 10–14. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0528-8>
- Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Rendell, J., Azorin, J. M., Cipriani, A., Ostacher, M. J., Morriss, R., Alder, N., & Juszczak, E. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, 375(9712), 385–395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61828-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61828-6)
- Goldsmith, D. R., Wagstaff, A. J., Ibbotson, T., & Perry, C. M. (2004). Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS drugs*, 18(1), 63–67. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418010-00007>
- Gomes, F. A., Brietzke, E., Bauer, M., & Post, R. M. (2022). A call for improving lithium literacy among clinicians and patients. *International journal of bipolar disorders*, 10(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00250-y>
- Gomes-da-Costa, S., Marx, W., Corponi, F., Anmella, G., Murru, A., Pons-Cabrera, M. T., Giménez-Palomo, A., Gutiérrez-Arango, F., Llach, C. D., Fico, G., Kotzalidis, G. D., Verdolini, N., Valentí, M., Berk, M., Vieta, E., & Pacchiarotti, I. (2022). Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 134, 104266. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.011>
- Grunze, A., Amann, B. L., & Grunze, H. (2021). Efficacy of Carbamazepine and Its Derivatives in the Treatment of Bipolar Disorder. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 433. <https://doi.org/10.3390/medicina57050433>
- Inoue, T., Sano, H., Kojima, Y., Yamada, S., & Shirakawa, O. (2021). Real-world treatment patterns and adherence to oral medication among patients with bipolar disorders: A retrospective, observational study using a healthcare claims database. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 821–833. <https://doi.org/10.2147/NDT.S299005>
- Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Maser, J., Coryell, W., Solomon, D., Endicott, J., & Keller, M. (2003). Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 6(2), 127–137. <https://doi.org/10.1017/S1461145703003341>
- Julius, R., Novitsky, M., & Dubin, W. (2009). Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract.*, 15(1), 34–44.
- Keck, P. E., Jr, Calabrese, J. R., McIntyre, R. S., McQuade, R. D., Carson, W. H., Eudicone, J. M., Carlson, B. X., Marcus, R. N., Sanchez, R., & Aripiprazole Study Group (2007). Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(10), 1480–1491. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1003>
- Keck, P. E., Jr, Calabrese, J. R., McQuade, R. D., Carson, W. H., Carlson, B. X., Rollin, L. M., Marcus, R. N., Sanchez, R., & Aripiprazole Study Group (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(4), 626–637. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0414>
- Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Strakowski, S. M., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., Bourne, M. L., & Haggard, P. (1998b). 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 646–652. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.646>
- Kessing, L. V., Bauer, M., Nolen, W. A., Severus, E., Goodwin, G. M., & Geddes, J. (2018). Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. *Bipolar disorders*, 10.1111/bdi.12623. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bdi.12623>
- Ketter, T. A., Amchin, J., Frye, M. A., & Gross, N. (2016). Long-term safety and efficacy of armodafinil in bipolar depression: A 6-month open-label extension study. *Journal of affective disorders*, 197, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.050>
- Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Mishima, K., & Iwata, N. (2021). Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Molecular psychiatry*, 26(8), 4146–4157. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00946-6>
- Leclerc, E., Mansur, R. B., & Brietzke, E. (2013). Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. *Journal of affective disorders*, 149(1–3), 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.036>

- Levin, J. B., Krivenko, A., Howland, M., Schlachet, R., & Sajatovic, M. (2016). Medication Adherence in Patients with Bipolar Disorder: A Comprehensive Review. In *CNS Drugs* (Vol. 30, Issue 9, pp. 819–835). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0368-x>
- Loots, E., Goossens, E., Vanwesemael, T., Morrens, M., van Rompaey, B., & Dilles, T. (2021). Interventions to improve medication adherence in patients with schizophrenia or bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 18, Issue 19. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910213>
- MacDonald, L., Chapman, S., Syrett, M., Bowskill, R., & Horne, R. (2016). Improving Medication adherence in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *Journal of affective disorders*, 194, 202–221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.002>
- Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2015). Subclinical hypothyroidism and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 61, 166–167. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.016>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *Journal of affective disorders*, 116(1-2), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Martino, D. J., Samamé, C., Ibañez, A., & Strejilevich, S. A. (2015). Neurocognitive functioning in the pre-morbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry research*, 226(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.044>
- Martino, D. J., Samamé, C., Marengo, E., Igoa, A., & Strejilevich, S. A. (2016). A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. *Psychiatry research*, 235, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.012>
- McAllister-Williams, R. H., Sousa, S., Kumar, A., Greco, T., Bunker, M. T., Aaronson, S. T., Conway, C. R., & Rush, A. J. (2020). The effects of vagus nerve stimulation on the course and outcomes of patients with bipolar disorder in a treatment-resistant depressive episode: a 5-year prospective registry. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-0178-4>
- McElroy, S. L., Weisler, R. H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., Agambaram, V., Merideth, C., Nordenhem, A., Young, A. H., & EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 163–174. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04942gre>
- McIntyre, R. S., Suppes, T., Earley, W., Patel, M., & Stahl, S. M. (2020). Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies. *CNS spectrums*, 25(4), 502–510. <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
- Merikangas, K. R., Swendsen, J., Hickie, I. B., Cui, L., Shou, H., Merikangas, A. K., Zhang, J., Lamers, F., Crainiceanu, C., Volkow, N. D., & Zippnickov, V. (2019). Real-time Mobile Monitoring of the Dynamic Associations Among Motor Activity, Energy, Mood, and Sleep in Adults With Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, 76(2), 190–198. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3546>
- Miklowitz, D. J., Efthimiou, O., Furukawa, T. A., Scott, J., McLaren, R., Geddes, J. R., & Cipriani, A. (2021). Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 141–150. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2993>
- Miskowiak, K. W., Seeberg, I., Jensen, M. B., Balanzá-Martínez, V., del Mar Bonnin, C., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., Dols, A., Douglas, K., Gallagher, P., Hasler, G., Lafer, B., Lewandowski, K. E., López-Jaramillo, C., Martínez-Aran, A., McIntyre, R. S., Porter, R. J., Purdon, S. E., Schaffer, A., ... Vieta, E. (2022). Randomised controlled cognition trials in remitted patients with mood disorders published between 2015 and 2021: A systematic review by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar disorders*, 24(4), 354–374. <https://doi.org/10.1111/bdi.13193>
- Miura, T., Noma, H., Furukawa, T. A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., Salanti, G., Motomura, K., Shimo-Katsuki, S., Leucht, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., & Kanba, S. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 1(5), 351–359. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70314-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1)
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to Medication. *The New England Journal of Medicine*; 353(5):487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMr050100>

- Oud, M., Mayo-Wilson, E., Braidwood, R., Schulte, P., Jones, S. H., Morriss, R., Kupka, R., Cuijpers, P., & Kendall, T. (2016). Psychological interventions for adults with bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 208(3), 213–222. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.157123>
- Pikalov, A., Tsai, J., Mao, Y., Silva, R., Cucchiari, J., & Loebel, A. (2017). Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: safety and effectiveness over 2 years of treatment. *International journal of bipolar disorders*, 5(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0075-7>
- Post, R. M., Susan, R., & Weiss, B. (1992). Sensitization, kindling, and carbamazepine: an update on their implications for the course of affective illness. *Pharmacopsychiatry*, 25(1), 41–43. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014386>
- Prajapati, A. R., Dima, A., Mosa, G., Scott, S., Song, F., Wilson, J., & Bhattacharya, D. (2021). Mapping modifiable determinants of medication adherence in bipolar disorder (BD) to the theoretical domains framework (TDF): A systematic review. In *Psychological Medicine* (Vol. 51, Issue 7, pp. 1082–1098). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001446>
- Semahegn, A., Torpey, K., Manu, A., Assefa, N., Tesfaye, G., & Ankomah, A. (2020). Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-020-1274-3>
- Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar disorders*, 19(7), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bdi.12543>
- Strejilevich, S. A., Martino, D. J., Murru, A., Teitelbaum, J., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A., & Colom, F. (2013). Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 194–202. <https://doi.org/10.1111/acps.12065>
- Strejilevich, S. A., Sarmiento, M. J., Scápola, M., Gil, L., Martino, D. J., Gil, J. F., & Gómez-Restrepo, C. (2013). Complementary and alternative medicines usage in bipolar patients from Argentina and Colombia: associations with satisfaction and adherence to treatment. *Journal of affective disorders*, 149(1-3), 393–397. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.029>
- Strejilevich, S., Vázquez, G., García Boneto, G., Zaratiegui, R., Vilapriño, J. J., Herbst, L., Silva, A., Lupo, C., & Cetkovich-Bakmas, M. (2010). [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 21 Suppl II Consenso, 3–55. <https://doi.org/10.1267/science.040579197>
- Suppes, T., Vieta, E., Gustafsson, U., & Ekholm, B. (2013). Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depression and anxiety*, 30(11), 1089–1098. <https://doi.org/10.1002/da.22136>
- Szmulewicz, A. G., Angriman, F., Samamé, C., Ferraris, A., Vigo, D., & Strejilevich, S. A. (2017). Dopaminergic agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(6), 527–538. <https://doi.org/10.1111/acps.12712>
- Szmulewicz, A., Samamé, C., Caravotta, P., Martino, D. J., Igoa, A., Hidalgo-Mazzei, D., Colom, F., & Strejilevich, S. A. (2016). Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0047-3>
- Thase M. E. (2006). Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Development and psychopathology*, 18(4), 1213–1230. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060585>
- Tohen, M., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Banov, M. D., Detke, H. C., Risser, R., Baker, R. W., Chou, J. C., & Bowden, C. L. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *The American journal of psychiatry*, 163(2), 247–256. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.247>
- Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Yatham, L. N., Oerlinghausen, B. M., Koukopoulos, A., Casano, G. B., Grunze, H., Licht, R. W., Dell'Osso, L., Evans, A. R., Risser, R., Baker, R. W., Crane, H., Dossenbach, M. R., & Bowden, C. L. (2005). Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *The American journal of psychiatry*, 162(7), 1281–1290. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1281>
- Tohen, M., Mintz, J., & Bowden, C. L. (2016). Analysis of bipolar maintenance treatment with lithium versus olanzapine utilizing Multi-state Outcome Analysis of Treatments (MOAT). *Bipolar disorders*, 18(3), 282–287. <https://doi.org/10.1111/bdi.12383>

- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., & Floris, G. (1998). Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 638–645. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.638>.
- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2021). Prevention of suicidal behavior in Bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 23(1), 14–23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>
- Tundo, A., de Filippis, R., & De Crescenzo, F. (2019). Pramipexole in the treatment of unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(2), 116–125. <https://doi.org/10.1111/acps.13055>
- Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. P., & Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness (2009). The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *The Journal of clinical psychiatry*, 70 Suppl 4, 1–48.
- Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., Berk, M., Kapczinski, F., & de Azevedo Cardoso, T. (2020). Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(6), 510–521. <https://doi.org/10.1111/acps.13153>
- Vieta, E., Azorin, J. M., Bauer, M., Frangou, S., Perugi, G., Martinez, G., & Schreiner, A. (2012). Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *Journal of affective disorders*, 143(1-3), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.041>
- Walshaw, P. D., Gyulai, L., Bauer, M., Bauer, M. S., Calimlim, B., Sugar, C. A., & Whybrow, P. C. (2018). Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar disorders*, 20(7), 594–603. <https://doi.org/10.1111/bdi.12657>
- Weisler, R. H., Nolen, W. A., Neijber, A., Hellqvist, A., Paulsson, B., & Trial 144 Study Investigators (2011). Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of clinical psychiatry*, 72(11), 1452–1464. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06878>
- Wirz-Justice A. (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *International clinical psychopharmacology*, 21 Suppl 1, S11–S15. <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000195660.37267.cf>
- World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies : evidence for action. World Health Organization.
- Xuan, R., Li, X., Qiao, Y., Guo, Q., Liu, X., Deng, W., Hu, Q., Wang, K., & Zhang, L. (2020). Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 290, 113116. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113116>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vázquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Ye, B.-Y., Jiang, Z.-Y., Li, X., Cao, B., Cao, L.-P., Lin, Y., Xu, G.-Y., & Miao, G.-D. (2016). Effectiveness of cognitive behavioral therapy in treating bipolar disorder: An updated meta- analysis with randomized controlled trials. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(8), 351–361. <https://doi.org/10.1111/pcn.12399>
- Yee, C. S., Vázquez, G. H., Hawken, E. R., Biorac, A., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2021). Long-Term Treatment of Bipolar Disorder with Valproate: Updated Systematic Review and Meta-analyses. *Harvard review of psychiatry*, 29(3), 188–195. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000292>
- Yilmaz, S., Hugué, A., Kisely, S., Rao, S., Wang, J., Baur, K., Price, M., O'Mahen, H., & Wright, K. (2022). Do psychological interventions reduce symptoms of depression for patients with Bipolar I or II Disorder? A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 301. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.112>



CAPÍTULO 3

TRATAMIENTO DE LA MANÍA AGUDA, LA DEPRESIÓN BIPOLAR Y LOS ESTADOS MIXTOS. EL SUICIDIO EN EL TRASTORNO BIPOLAR. INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOTERAPÉUTICOS

I. Tratamiento del episodio maníaco e hipomaníaco

1.1. Tratamiento del episodio maníaco

El episodio maníaco constituye una urgencia médica que debe ser tratada en un contexto adecuado, por personal entrenado, que cuente con experiencia. El paciente, producto de su estado, se distingue por un predominio de la impulsividad, la hiperactividad y la minimización de los riesgos, y puede incurrir en conductas peligrosas no solo para sí sino también para su entorno (Grande et al., 2016; McIntyre et al., 2020; Pacchiarotti et al., 2020; Kishi et al., 2022). Por tanto, es frecuente que requiera hospitalización para su tratamiento (Pacchiarotti et al., 2020; Marzani y Price Neff, 2021).

Los objetivos del tratamiento del episodio maníaco se centran en la reducción sintomática y el regreso al funcionamiento previo al episodio (Pacchiarotti et al., 2020). En este sentido, es menester un rápido control de la agitación, la agresividad y la impulsividad. Para ello, es conveniente que el paciente permanezca en un entorno que ofrezca calma y serenidad, y que reduzca la estimulación y la interacción personal innecesaria.

De este modo, la farmacoterapia es el pilar del tratamiento para la manía bipolar aguda (McIntyre et al., 2020; Kishi et al., 2022). Esta terapia, a su vez, puede subdividirse en tres etapas diferenciales de acuerdo con la severidad sintomática y el estadio del episodio:

- a. el manejo de la agitación;
- b. el tratamiento de la manía aguda; y finalmente,
- c. la terapia de mantenimiento posterior al episodio agudo (Pacchiarotti et al., 2020).

La agitación debe ser asistida de forma urgente debido al peligro potencial que entraña. Además, se debe valorar y, eventualmente, tratar la manía que la provoca (Yatham et al., 2018). Es necesaria una evaluación integral del paciente agitado (es decir, se deben tener presentes las condiciones médicas, los tratamientos, las drogas, posibles intoxicaciones previas, etc.) para determinar tanto el tipo de fármaco que se debe utilizar así como la indicación de una dosis segura y adecuada.

Cuando el paciente lo acepte, el tratamiento puede dirigirse al manejo de la afectividad maníaca con psicofarmacoterapia administrada en forma oral. En efecto, es posible que muchos pacientes con agitación y manía aguda puedan responder a esta vía de administración. En este caso, se podrá utilizar divalproato, antipsicóticos atípicos, antipsicóticos típicos y/o benzodiazepinas (Yatham et al., 2018). Sin embargo, en el caso de que los antimaníacos o la vía oral sean insuficientes para la severidad del cuadro –o bien si la administración oral no es segura y confiable– puede ser preciso la utilización de una farmacoterapia adicional de acción rápida por otras vías (Garriga et al., 2016).

Respecto de los medicamentos administrados parenteralmente, la primera línea del tratamiento recomendada queda configurada por los siguientes fármacos: a) aripiprazol IM (Zimbroff et al., 2007; De Filippis et al., 2013); b) lorazepam IM (Meehan et al., 2001; Zimbroff et al., 2007); c) loxapina inhalada (Citrome, 2012; Kwentus et al., 2012); o d) olanzapina IM (Battaglia et al., 2003; Baldaçara et al., 2011; Perrin et al., 2012). Por otro lado, en una segunda línea de recomendación se incluyen: a) haloperidol IM en monoterapia (Lenox et al., 1992; Lim et al., 2010; Baldaçara et al., 2011); o b) haloperidol en combinación con otros fármacos como midazolam (Baldaçara et al., 2011; Mantovani et al., 2013) o prometazina (Raveendran et al., 2007; Baldaçara et al., 2011; Mantovani et al., 2013).

1.2. Tratamiento de la manía aguda

1.2.1. Evaluación general del paciente

Previo a la instauración de cualquier tratamiento, es necesario realizar una precisa evaluación del estado general del paciente. En primer lugar, se debe analizar la posibilidad de emergencia de conductas de riesgo para sí o para el entorno (esto es, comportamiento agresivo, violencia y amenazas a la seguridad de los demás y riesgo de suicidio, especialmente en aquellos pacientes

con cuadros de características mixtas) (Yhatam et al., 2018). En la medida que el estado del paciente lo permita, se debe realizar un examen médico general, físico y de laboratorio, para detectar o descartar comorbilidades clínicas, neurológicas, toxicológicas y, principalmente, manifestaciones propias del abuso de sustancias con el objetivo de evitar posibles síntomas de abstinencia (Yhatam et al., 2018).

Es importante contar con información acerca de los antecedentes de los tratamientos y su respuesta, el grado de *insight* del paciente y las características del entorno psicosocial para determinar no solo el tipo de tratamiento farmacológico sino también si este debe realizarse en forma ambulatoria o en el contexto de una hospitalización.

1.2.2. Tratamiento farmacológico de la manía

Existen diferentes fármacos con evidencia de eficacia para el tratamiento de los estados maníacos, especialmente el litio, el valproato, la carbamazepina y los antipsicóticos (McIntyre et al., 2020). Para el tratamiento de la manía aguda, la FDA ha aprobado los siguientes fármacos: litio, valproato, carbamazepina, clorpromazina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprazidona, aripiprazol, asenapina y cariprazina (López-Muñoz et al., 2018).

La elección de uno u otro tratamiento, además de basarse en la propia efectividad antimaniaca, puede incluir otras características tales como la capacidad de prevenir episodios de manía o depresión, la aptitud para tratar la depresión bipolar aguda, la disminución del riesgo de *switch* o bien la contemplación de aspectos relacionados con la seguridad y la tolerabilidad (Yhatam et al., 2018).

La decisión de utilizar monoterapia o una combinación de fármacos surge del análisis cuidadoso de la historia clínica del paciente que tenga en cuenta el estado actual, la gravedad de los síntomas, la aceptación de utilizar tratamientos combinados, los antecedentes, las comorbilidades y la posibilidad de que ocurran interacciones medicamentosas que comprometan su estado de salud (Yhatam et al., 2018; Marzani, 2021).

Es necesario que se establezca un tratamiento personalizado, acorde con las manifestaciones predominantes y las diversas presentaciones clínicas, teniendo como objetivo no solo el control de los síntomas sino también la consideración de la recuperación funcional a largo plazo (Pacchiarotti et al., 2020).

Tomando como referencia la clasificación jerárquica de los tratamientos realizadas por la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) en asociación con la International Society of Bipolar Disorders (ISBD) y el Segundo Consenso Argentino sobre el Tratamiento de los TBs (Strejilevich et al., 2010), se sugiere utilizar fármacos que estén en primera línea de recomendación en función de la calidad de su evidencia de efectividad y el mejor perfil de tolerabilidad (*Tabla 1*).

Tabla 1. Tratamiento del episodio maniaco agudo

Nivel de Recomendación	Monoterapia	Combinación
Primer nivel	Litio ^a	Litio o divalproato + quetiapina o aripiprazol o risperidona o asenapina ^c
	Quetiapina ^a	
	Divalproato ^a	
	Asenapina ^{a,c}	
	Aripiprazol ^a	
	Paliperidona ^a	
	Risperidona ^a	
	Cariprazina ^a	
Segundo nivel	Olanzapina ^b	Litio o divalproato + olanzapina Litio + divalproato TEC
	Carbamazepina ^b	
	Ziprazidona ^b	
	Haloperidol ^b	
Tercer Nivel	Clonazepam	Litio o divalproato + carbamazepina u oxcarbazepina Litio o divalproato + clozapina Litio o divalproato + haloperidol Litio o divalproato + tamoxifeno Estimulación magnética transcraneal
	Clorpromazina	
	Clozapina	
	Tamoxifeno	

Nota: ^aTratamientos con primer nivel de evidencia, ordenados de mayor a menor nivel de evidencia; ^bTratamientos con primer nivel de evidencia de efectividad, pero segundo nivel de recomendación por razones de seguridad/tolerabilidad; ^cEn la actualidad, no disponible en nuestro país.

1.2.2.1. La monoterapia como primera línea de tratamiento

Para el tratamiento en monoterapia se recomiendan litio, quetiapina, divalproato, asenapina, aripiprazol, paliperidona, risperidona y cariprazina (Yhatam et al., 2018).

Si bien existen tratamientos con primer nivel de evidencia de efectividad – como los que incluyen carbamazepina, olanzapina, ziprazidona y haloperidol–, estos fármacos ocupan un segundo nivel de recomendación dentro de las opciones terapéuticas debido a su perfil de seguridad y tolerabilidad.

El litio se considera el *gold standard* en el tratamiento del TB y tiene el nivel más alto de recomendación porque, además de sus efectos antimaniacos, tiene propiedades como estabilizador del humor y es efectivo en los estados depresivos (McIntyre et al., 2020). A este respecto, predicen su buena respuesta:

- a.** los episodios bien definidos de manía y depresión, separados por períodos de remisión completa;
- b.** la ausencia de ciclados rápidos;
- c.** los antecedentes familiares de TB;
- d.** la corta duración de la enfermedad antes de la administración de litio;
- e.** la edad de inicio tardía; y

f. el bajo índice de masa corporal (Hui et al., 2019). Se lo prefiere, además, cuando existe ideación suicida (Pacchiarotti et al., 2020).

Se lo debe considerar en primer lugar para la manía aguda, a menos que específicamente existan razones para no hacerlo, tales como la presencia de características mixtas, el uso concomitante de sustancias o antecedentes de falta de respuesta (Yhatam et al., 2018).

Por otra parte, el divalproato es efectivo en pacientes con manía clásica y disfórica. Es recomendado en pacientes con episodios múltiples, con estados de ánimo donde predomine la irritabilidad o la disforia, con historia de abuso de sustancias y con antecedentes de traumatismo craneoencefálico (Swann et al., 1997; Swann et al., 2002; Keck et al., 1998a; McIntyre y Yoon, 2012). No obstante, del mismo modo que la carbamazepina, debe evitarse en mujeres en edad fértil y está contraindicado en el embarazo (Pacchiarotti et al., 2020).

La frecuente presencia de síntomas psicóticos y de trastornos en el sueño pueden inclinar inicialmente la decisión del profesional de la salud hacia los antipsicóticos que ofrecen alguna ventaja respecto de los estabilizadores, sobre todo si se tiene en cuenta el tiempo que demanda la reducción de estas manifestaciones (Cipriani et al., 2011; Kishi et al., 2022). Sin embargo, su uso prolongado puede generar problemas de tolerancia tales como aumento de peso, hiperprolactinemia, sedación, síntomas extrapiramidales y prolongación del intervalo QT (Yildiz et al., 2015).

1.2.2.2. Las combinaciones de fármacos como primera línea de tratamiento

Respecto de las combinaciones farmacoterapéuticas, la primera línea de opciones es la adición de antipsicóticos atípicos –tales como quetiapina, aripiprazol, risperidona o asenapina– al litio o al divalproato (McIntyre et al., 2020a). Es posible que la combinación de fármacos ofrezca una acción más rápida, más efectiva y sea una mejor opción en cuadros de mayor severidad (Lin et al., 2006; Ketter, 2008; Strejilevich et al., 2010; Geoffroy et al., 2012; Ogawa et al., 2014; Yhatam et al., 2018). Por lo tanto, los episodios maníacos generalmente requieren de tratamientos combinados de antipsicóticos más estabilizadores del estado de ánimo (Pacchiarotti et al., 2020).

Además, el uso de terapia combinada de litio o divalproato con un antipsicótico atípico puede ser más apropiada para pacientes maníacos con características psicóticas (Pacchiarotti et al., 2020).

En todos los casos, será el médico tratante, consensuando con el paciente y su entorno, y en función de la revisión de las características del cuadro actual y de los antecedentes, quien tome la decisión de instaurar un tratamiento de monoterapia o uno combinado.

1.2.2.3. Tratamientos de segunda y tercera línea

La cantidad de fármacos considerados de primera línea de recomendación –y sus posibles combinaciones– hace que la mayoría de los pacientes puedan ser

tratados con este grupo de medicamentos. Sin embargo, en el caso de agotar este recurso, se pueden utilizar estrategias de segunda o tercera línea.

Entre los tratamientos de segunda línea se encuentran, en orden decreciente de recomendación:

- a. monoterapia con olanzapina, carbamazepina, ziprasidona o haloperidol (Yildiz et al., 2015);
- b. terapia combinada con olanzapina más litio o divalproato (Yhatam et al., 2018);
- c. combinación de litio con divalproato (Sharma et al., 1993; Granneman et al., 1996; Reischies et al., 2002a; Reischies et al., 2002b) y terapia electroconvulsiva (Small et al., 1988; Perugi et al., 2017; Pacchiarotti et al., 2020).

Solo la falta de respuesta a sucesivos tratamientos en monoterapia o en combinación de agentes de primera y segunda línea habilita el uso de fármacos ubicados en la tercera línea de tratamiento tales como: a) monoterapia con clozapina, clonazepam, clorpromazina o tamoxifeno (Yhatam et al., 2018), o combinación de litio o divalproato con haloperidol (Ogawa et al., 2014; Yhatam et al., 2018), litio o divalproato con clozapina (Calabrese et al., 1996; Kimmel et al., 1994; Suppes et al., 1999; Yhatam et al., 2018), litio o divalproato con carbamazepina u oxcarbazepina (Yhatam et al., 2018) o estimulación magnética transcraneal (Prharaj et al., 2009; Yhatam et al., 2018; Pacchiarotti et al., 2020).

Si existe evidencia de falta de adherencia al tratamiento oral, pueden utilizarse antipsicóticos de larga duración, sobre todo en aquellos pacientes con polaridad predominantemente maníaca (Pacchiarotti et al., 2019; Pacchiarotti et al., 2020).

Una vez lograda la remisión de los síntomas de la manía aguda, se debe promover la adherencia a través de estrategias psicoeducativas con el fin de identificar signos de posibles recidivas, reducir los síntomas residuales y mejorar el funcionamiento global, con lo cual comenzaría progresivamente la etapa de mantenimiento.

1.2.2.4. Tratamiento del episodio maníaco en cicladores rápidos

El ciclado rápido es un tipo de curso de la enfermedad que tiene como condición la ocurrencia de cuatro o más episodios anímicos al año y que afecta a un tercio de los pacientes que padecen trastorno bipolar.

Frecuentemente los ciclados rápidos se asocian a hipotiroidismo y abuso de sustancias por lo que es imperativo evaluar la función tiroidea y suspender los agentes psicotrópicos, los estimulantes y los antidepresivos, si los hubiera, debido a que podrían contribuir con el ciclado.

No habiendo evidencia de superioridad de ningún tratamiento de primera línea sobre otro para abordar los síntomas maníacos agudos en los pacientes con ciclado rápido, la farmacoterapia adecuada debe seleccionarse, principalmente, en función de la eficacia en la fase de mantenimiento, si se conoce. Es probable que las combinaciones de fármacos estabilizadores del estado de

ánimo sean necesarias con mayor frecuencia que las monoterapias cuando se trate de pacientes que presentan ciclados rápidos (Yatham et al., 2021).

1.2.3. Manejo agudo de la hipomanía

Respecto de la hipomanía, es primordial la evaluación general del paciente y, en caso de estar realizando un tratamiento, valorar la medicación que ha sido prescrita. Deben suspenderse, en primer término, aquellos agentes asociados a la producción de hipomanía tales como antidepresivos o estimulantes (Yatham et al., 2018).

La evidencia actual para el tratamiento de la hipomanía ha sido escasamente replicada, y los pocos estudios disponibles resultan limitados y, con regularidad, son objeto de cuestionamientos metodológicos (Yatham et al., 2018). La experiencia clínica sugiere que todos los medicamentos antimaníacos también son eficaces en la hipomanía (Yatham et al., 2018). Frente a un paciente con un estado hipomaniaco agudo, las consideraciones terapéuticas deben limitarse a la utilización de estabilizadores como el litio o el divalproato, o los antipsicóticos atípicos con evidencia en manía (Yatham, 2018).

Abordajes psicosociales del tratamiento de los episodios maníacos

Cinco metaanálisis reportan los resultados de intervenciones psicológicas sobre los síntomas de manía. Tres revisiones generales evalúan el efecto de diversas modalidades de intervención (Chatterton et al., 2017; Miklowitz et al., 2021; Oud et al., 2016) y dos evalúan los efectos de la terapia cognitivo-conductual en particular (Chiang et al., 2017; Ye et al., 2016).

En conjunto, la evidencia relativa a la efectividad de las intervenciones psicológicas sobre los síntomas de manía es débil: los efectos observados son de corto plazo, se basan en un número reducido de estudios y no resulta claro el punto de partida de muchos ensayos. En efecto, algunos estudios inician con pacientes en estado de eutimia, mientras otros admiten pacientes sintomáticos. Esta última característica de la literatura revisada impide afirmar que la psicoterapia pueda ser efectiva durante los episodios de manía, ya que la mejoría observada –en términos de puntajes– podría corresponder a reducciones en la sintomatología residual interepisódica.

II. Tratamiento de la depresión bipolar

1. Introducción

El tratamiento de la depresión bipolar constituye un verdadero desafío para los profesionales de la salud y genera una controversia –aún vigente en la actualidad– entre quienes la investigan (Baldessarini et al., 2020). No obstante, algunos principios farmacoterapéuticos son indiscutibles: a) deberá indicarse un tratamiento estabilizante de probada eficacia (es decir, con anticonvulsivantes, litio o antipsicóticos de segunda generación) en todos los casos; b) nunca deben

administrarse antidepresivos en monoterapia; c) los antidepresivos deberán indicarse durante el menor tiempo posible; y d) deberán prescribirse los fármacos con menor evidencia de producción de *switch* o viraje a la manía o hipomanía (Tondo et al., 2010; Vázquez et al., 2013; Pacchiarotti et al., 2013).

Al momento de iniciar el tratamiento, es de suma importancia distinguir entre la depresión bipolar de tipo I y la de tipo II, ya que la posibilidad de viraje en los pacientes diagnosticados con TB II es menor que en aquellos con TB I. Además, por definición, el cuadro de manía es más grave que el de hipomanía.

Los antidepresivos que han demostrado ser más seguros –es decir, con menor tasa de inducción de virajes– son bupropion, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), debiendo evitarse la administración de antidepresivos tricíclicos y de los duales (Tondo et al., 2010; Pachiarotti et al., 2013). El tiempo de administración de los fármacos antidepresivos también es un punto crítico en el tratamiento de la depresión bipolar ya que, en la medida que aumenta el tiempo de su utilización, tanto mayor será el riesgo de viraje (Ghaemi et al., 2008). Por otro lado, los antidepresivos han demostrado generar un elevado riesgo de ciclación rápida (Wehr y Goodwin, 1979), especialmente entre los pacientes con antecedentes de ciclado rápido (Ghaemi et al., 2004) y aparición de cuadros mixtos (Tondo et al., 2013). Sin embargo, hay evidencia publicada –pero discutible– respecto de la existencia de un pequeño subgrupo de pacientes depresivos bipolares que recaen al suspender el tratamiento antidepresivo (Altshuler et al., 2003). Finalmente, en los últimos años, algunos antipsicóticos atípicos (hasta el presente, olanzapina, quetiapina y lurasidona) han demostrado eficacia contra placebo para el tratamiento de la depresión bipolar cuando son administrados en monoterapia (Calabrese et al., 2005; Tohen et al., 2012; Loebel et al., 2014).

2. Tratamiento de la depresión bipolar

En los consensos previos sobre el tratamiento de los TBs (Vázquez et al., 2005; Strejilevich et al., 2010), el grupo de expertos argentinos acordó recomendar una evaluación diferencial cuidadosa en relación al abordaje farmacológico de los episodios depresivos bipolares que ocurren en el marco de un TB I respecto de aquellos que acontecen en un TB II, dado el mayor riesgo de viraje anímico y la mayor severidad de los síntomas maníacos en los casos tipo I, y la mayor carga de síntomas depresivos y riesgo de suicidio en los casos tipo II (Post et al., 2003; Forte et al., 2015).

Para aquellos pacientes con diagnóstico de TB que, a pesar de estar recibiendo un tratamiento farmacológico de mantenimiento, sufren un episodio depresivo, la intervención de primera línea debería ser optimizar la dosis de mantenimiento. De todas maneras, cabe mencionar aquí que el tratamiento de los cuadros depresivos bipolares agudos con estabilizadores del ánimo parece

tener sus limitaciones (Reinares et al., 2012; Selle et al., 2014). Por su parte, en los cuadros depresivos en los que se exhiben rasgos psicóticos marcados, riesgo suicida manifiesto o sintomatología catatónica, la terapia electroconvulsiva (TEC) debería ser considerada como la opción principal.

Ante un episodio depresivo bipolar tipo I o tipo II en presencia de ciclado rápido, es prioritario lograr la estabilización del cuadro de base, por lo que, en estos casos específicos, se indica el retiro de los medicamentos antidepresivos o aquellos psicoestimulantes si el paciente los estuviera tomando.

Hasta la fecha, los únicos fármacos que han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del episodio depresivo agudo en el contexto del TB son: a) quetiapina (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006; Young et al., 2010; McElroy et al., 2010); b) la combinación de fluoxetina con olanzapina (Tohen et al., 2003); y c) más recientemente lurasidona (Loebel et al., 2014).

Los estudios con quetiapina no encontraron diferencias en la eficacia entre las dosis administradas (300 versus 600 mg/día), por lo que solo la dosis más baja ha sido aprobada para el tratamiento de la depresión bipolar. Aunque la combinación de olanzapina con fluoxetina ha resultado tener mayor eficacia que olanzapina en monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar hace ya más de 10 años (Tohen et al., 2003), dos estudios recientes han demostrado que la acción antidepresiva de olanzapina sería levemente superior a la del placebo, logrando alcanzar incluso la aprobación regulatoria para esta indicación en algunos países (Tohen et al., 2012; Tohen et al., 2013). Así, no debe sorprender que estos tres agentes antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina y lurasidona) hayan demostrado un menor riesgo de viraje a la manía que los pacientes depresivos bipolares tratados con placebo (Selle et al., 2014). Por otra parte, no todos los agentes antipsicóticos atípicos parecen ser capaces de reducir la sintomatología depresiva en el TB, por lo que esta respuesta evidentemente no constituye un efecto de clase para este grupo farmacológico (Selle et al., 2014). Por ejemplo, aunque aripiprazol ha sido recomendado como medicamento coadyuvante para el tratamiento de la depresión mayor, no ha demostrado ser eficaz contra placebo para el tratamiento de la depresión bipolar (Yatham et al., 2018).

El número necesario para tratar (NNT, por sus siglas en inglés) de los fármacos aprobados para el tratamiento de la depresión bipolar es similar (es decir, menor a 6 en todos los casos), por lo que los tres fármacos comparten la misma eficacia en la reducción de los síntomas anímicos del episodio depresivo bipolar agudo. Sin embargo, el perfil de efectos colaterales de cada uno de ellos es particularmente diferente. Olanzapina (combinada con fluoxetina) y quetiapina (a dosis efectivas antidepresivas) suelen producir somnolencia, aumento de peso y síndrome metabólico como efectos colaterales más frecuentes. En ambos casos, el número necesario para dañar (NNH, por sus siglas en inglés), es decir el número necesario para generar el efecto colateral, es igual a 4. Por

su parte, lurasidona produce náuseas como efecto colateral más reportado en los estudios clínicos en pacientes con depresión bipolar; no obstante, su NNH es igual a 20. En otras palabras, lurasidona tiene una eficacia similar a olanzapina combinada con fluoxetina y a quetiapina, pero ha demostrado ser mejor tolerada por los pacientes con depresión bipolar ya que genera una menor incidencia de aumento de peso, sedación y acatisia (Vázquez et al., 2015) (ver Tablas 2, 3 y 4).

Tabla 2. Niveles de evidencia para el tratamiento del episodio depresivo bipolar I

Nivel 1	Monoterapia
	Quetiapina
	Lurasidona
	Cariprazina
	Lumateperona
	Olanzapina
	Combinación
	Fluoxetina + olanzapina
Lurasidona o lumateperona + divalproato o litio	
Nivel 2	Monoterapia
	Litio
	Lamotrigina
	Divalproato
	Carbamazepina
	Quetiapina XR
	TEC
	Combinación
	Lamotrigina + litio
	ISRS o bupropion + divalproato o litio
	IMAO o ISRS + divalproato o litio
	Modafinilo (adj)
Estimulación magnética transcraneal (adj)	
Nivel 3	Pramipexol (adj)
	Ketamina (adj)
	N-acetilcisteína (adj)
Nivel 4	Aripiprazol (adj)
	Armodafinilo (adj)
	Asenapina (adj)

Nota: adj: Tratamiento adjunto

Tabla 3. Niveles de recomendación para el tratamiento del episodio depresivo bipolar I

Nivel 1	Monoterapia
	Quetiapina
	Litio
	Lamotrigina
	Lurasidona
	Cariprazina
	Lumateperona
	Combinación
	Lamotrigina + litio
	Lurasidona o lumateperona + divalproato o litio
Nivel 2	Monoterapia
	Divalproato
	TEC
	Combinación
	ISRS o bupropion + divalproato o litio
	Olanzapina + fluoxetina
	Armodafinilo (adj)
	Modafinilo (adj)
Pramipexol (adj)	
Nivel 3	Ketamina (adj)
	T3/T4 (adj)
	Aripiprazol (adj)
	Asenapina (adj)
	Olanzapina
	IMAO o antidepresivo dual + litio o divalproato
	Estimulación magnética transcraneal
	N-acetilcisteína (adj)

Nota: adj: Tratamiento adjunto

Tabla 4. Niveles de evidencia para el tratamiento del episodio depresivo bipolar II

Nivel 1	Monoterapia
	Quetiapina
	Lumateperona
Nivel 2	Monoterapia
	Litio
	Lamotrigina
	Quetiapina XR
	Sertralina
	Venlafaxina
	Combinación
	Bupropion (adj)
	Ketamina (adj)
Nivel 3	TEC
	Fluoxetina
	Pramipexol (adj)
	Ziprasidona
	IMAO
Nivel 4	Agomelatina (adj)
	Bupropion (adj)
	Divalproato
	N-acetilcisteína (adj)
	T3/T4 (adj)

Nota: adj: Tratamiento adjunto

3. Uso de antidepresivos en la depresión bipolar

Existe una sólida evidencia que apoya la eficacia de los diferentes grupos de antidepresivos en el tratamiento de la depresión unipolar, incluso en los pacientes refractarios (Undurraga & Baldessarini, 2012). Sin embargo, la eficacia aguda de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión bipolar se encuentra aún en debate (Gijnsman et al., 2004; Vázquez et al., 2011; El-Mallakh et al., 2015).

En la actualidad, los antidepresivos son recomendados como fármacos de primera línea en el tratamiento del episodio depresivo del TB siempre y cuando sean administrados conjuntamente con un estabilizante del ánimo (Yatham et al., 2018; Pacchiarotti et al., 2013). Por su parte, es importante tener en cuenta que los antidepresivos duales y los tricíclicos conllevan más riesgo de inducción de viraje o *switch* anímico hacia la manía o hipomanía que los ISRS, el bupropion y los IMAO (Tondo et al., 2010).

La probabilidad de que el tratamiento con antidepresivos provoque un viraje anímico hacia un episodio hipomaniaco o maniaco es más baja en pacientes

con depresión bipolar tipo II que en la de tipo I (Tondo et al., 2010). Asimismo, la sintomatología depresiva es mucho más frecuente entre los pacientes bipolares tipo II que tipo I (Forte et al., 2015). Por estas razones, los médicos suelen inclinarse hacia la recomendación de iniciar un tratamiento con fármacos antidepressivos más tempranamente en pacientes con TB II (Heeren et al., 2011).

En los pacientes con depresión unipolar existe un consenso general, avalado por la evidencia, en donde se establece que el tratamiento a largo plazo con medicamentos antidepressivos previene las recaídas en la gran mayoría de los casos. Por el contrario, en el TB, el uso prolongado de los fármacos antidepressivos podría estar asociado con un viraje tardío hacia la manía (El-Mallakh et al., 2015) y en algunos casos –especialmente con la utilización de antidepressivos tricíclicos y en pacientes con antecedentes de ciclación rápida– con el aumento de la frecuencia de los episodios (o, dicho de otro modo, con la inducción de ciclado rápido) (Wehr y Goodwin, 1979; Ghaemi et al., 2008), empeorando el curso clínico de la enfermedad. Por tanto, se recomienda un seguimiento más estrecho de los pacientes a los que se les ha indicado un tratamiento con antidepressivos para poder detectar precozmente posibles virajes y hacer un diagrama vital para evaluar y detectar la posible inducción de ciclado rápido.

En la clínica también pueden aparecer cuadros depresivos con síntomas mixtos como consecuencia de la utilización de antidepressivos, los que pueden ser confundidos con reacciones propias del eje II (disforia, irritabilidad) y no como producto del tratamiento farmacológico. De todas maneras, el tratamiento con antidepressivos en el largo plazo sigue siendo una práctica habitual, incluso en nuestro medio (Lorenzo et al., 2012) (*ver Tabla 5*).

4. Tratamiento del episodio depresivo con síntomas mixtos

De acuerdo con los criterios diagnósticos tradicionales incluidos hasta el DSM-IV, los episodios mixtos son cuadros en los que se presentan, de manera simultánea, síntomas de un episodio maníaco y síntomas de un episodio depresivo mayor completos. Estos criterios tan estrictos han sido revisados por varios de los expertos en el área de los trastornos del ánimo y han dificultado enormemente obtener datos controlados respecto de un tratamiento efectivo (Kruger et al., 2005; Goldberg et al., 2009). A pesar de las controversias, el DSM-5 ha eliminado esta denominación clínica de “episodio” mixto y ha incorporado a la nomenclatura el término “especificador” –en este caso, con características mixtas– para aquellos cuadros depresivos (unipolares o bipolares), que se presenten con al menos tres síntomas maníacos. Aunque este cambio constituye un verdadero avance en relación a la versión anterior del DSM, ya que permite reflejar con mayor precisión la realidad clínica, algunos de los síntomas más característicos de los cuadros mixtos (como la agitación psicomotora y la distractibilidad), que están presentes en ambos polos anímicos, no deben ser tomados en cuenta como síntomas maníacos y, por lo tanto, no pueden ser considerados para el diagnóstico de características mixtas (Yatham et al.,

Tabla 5. Niveles de recomendación para el tratamiento del episodio depresivo bipolar II

Nivel 1	Monoterapia
	Quetiapina
	Lumateperona
Nivel 2	Monoterapia
	Litio
	Lamotrigina
	Quetiapina XR
	Sertralina
	Venlafaxina
	TEC
	Combinación
	Bupropion (adj)
	Ketamina (adj)
Nivel 3	Monoterapia
	Divalproato
	Fluoxetina
	IMAO
	Combinación
	Agomelatina (adj)
T3/T4 (adj)	

Nota: adj: Tratamiento adjunto

2018; Yatham et al., 2021). Es decir que, de acuerdo con esta última versión del DSM, aquellos síntomas que pueden aparecer tanto en la depresión como en la manía o hipomanía no pueden considerarse como síntomas maníacos. En el caso de presentarse un episodio depresivo mayor, en donde además se cumplieran todos los criterios para un episodio maníaco o hipomaníaco, debe hacerse el diagnóstico de TB I (episodio maníaco) o TB II (hipomaníaco) y, en ese caso, la especificación de características mixtas queda de lado.

En el Segundo Consenso Argentino de Tratamiento de los TBs se decidió, siguiendo el criterio clínico más moderno, dividir el tratamiento específico de los cuadros mixtos según la predominancia maníaca o depresiva del cuadro afectivo (Strejilevich et al., 2010). De esta manera, se recomienda para el tratamiento inicial de la manía con síntomas depresivos (manía “disfórica”) la monoterapia con valproato o con un antipsicótico de segunda generación o la combinación de ambos. Por su parte, ante la presencia de un cuadro de depresión con características mixtas, se recomienda el inicio del tratamiento con quetiapina XR en monoterapia o su combinación con carbonato de litio como coadyuvante, con la posibilidad de incorporar lamotrigina en una segunda instancia terapéutica.

A continuación se detallan algunas recomendaciones generales para el tratamiento de un episodio mixto del TB. Ante la presencia de cuadros afectivos

mixtos debe tenerse en cuenta que:

- a. el riesgo suicida es mayor que en otros episodios anímicos;
- b. los antidepresivos, cuando son utilizados en el tratamiento de los episodios mixtos, pueden incrementar la agitación, la disforia, e incluso la ideación suicida, en lugar de aliviar los síntomas depresivos;
- c. si bien los datos disponibles no permiten una recomendación tácita, se suele aconsejar el uso de valproato como droga de primera elección para el manejo de estos cuadros;
- d. se recomienda evitar el uso de antipsicóticos típicos en el episodio mixto ya que, a dosis altas, pueden exacerbar la sintomatología disfórica o depresiva; y
- e. se debe priorizar el uso de los antipsicóticos atípicos ya que cuentan con un mayor nivel de evidencia de acción en ambas fases de la enfermedad (Strakowski et al., 1996; Kukoupulos et al., 1983; Grunze et al., 2004; Vázquez et al., 2005; Strejilevich et al., 2010; Frye et al., 2011; Goikolea et al., 2013).

Las últimas guías publicadas para el tratamiento farmacológico de la depresión mayor confirman que existen muy pocos estudios publicados sobre el tratamiento de la depresión con especificador de características mixtas y, que a la fecha, solo lurasidona, quetiapina y olanzapina combinada con fluoxetina cuentan con eficacia relativa demostrada en el abordaje farmacológico de estos cuadros clínicos particulares (Pompili & Baldessarini, 2020; Yatham et al., 2021).

5. Tratamiento del episodio depresivo bipolar en cicladores rápidos

Como se describió en la sección sobre manejo de la manía aguda en cicladores rápidos, el hipotiroidismo y el abuso de sustancias a menudo se asociaron con los ciclados rápidos, por lo tanto es imperativo evaluar la función tiroidea, suspender los antidepresivos, estimulantes y otros agentes psicotrópicos que contribuyen al ciclado. Dado que no hay pruebas que respalden la eficacia de algún agente específico para tratar la depresión aguda durante una fase del ciclado rápido, se debe seleccionar la farmacoterapia en función de la eficacia en las fases agudas y de mantenimiento. El litio, valproato, olanzapina y quetiapina parecen tener eficacia comparable en estos pacientes. Por el contrario, lamotrigina no se separó del placebo en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes bipolares con ciclado rápido. Se recomienda suspender los antidepresivos en pacientes con depresión bipolar y ciclado rápido, se ha demostrado que desestabiliza a los pacientes, incluso con el uso concomitante de estabilizadores del ánimo (Yatham et al., 2021).

6. Otros tratamientos para la depresión bipolar

Existe escasa evidencia científica que avale el uso de diferentes principios activos como coadyudantes o potenciadores en el tratamiento de la depresión bipolar. Entre ellos, el que más respaldo científico presenta es la levotiroxina (Bauer et al., 2005).

Con menos evidencia o publicaciones en la literatura se encuentra metilfenidato, que ha sido usado con éxito en una serie de casos reportados en depresiones con anergia o hipersomnía persistente (Carlson et al., 2004). También se ha mostrado que pramipexol, una droga inicialmente aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, podría ser eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar (Zarate et al., 2004).

Por su parte, y como tratamiento de corte experimental hasta el momento, el anestésico ketamina, a dosis bajas por vía intravenosa, ha logrado generar una respuesta antidepresiva en pocos minutos (Zarate et al., 2012; Bahji et al., 2021). A su vez, dos estudios con modafinil y armodafinil como tratamiento coadyuvante para la depresión bipolar han demostrado eficacia antidepresiva en el corto plazo (Frye et al., 2007; Calabrese et al., 2010).

Una serie de publicaciones también han propuesto que memantina, los ácidos omega-3 y algunos medicamentos antiinflamatorios podrían generar un impacto positivo en la evolución de los TBs (Post et al., 2003; Serra et al., 2014; Vázquez et al., 2017). Es importante tener presente que la TEC ha demostrado ser altamente eficaz para el tratamiento de esta condición (Bahji et al., 2019).

Finalmente, a pesar de más de seis décadas de uso del litio para el tratamiento del TB, y de ser recomendado como medicamento de primera línea por algunas guías terapéuticas y de consensos de expertos (Yatham et al., 2021), existe poca evidencia acerca su eficacia antidepresiva real en monoterapia en la depresión bipolar (Young et al., 2010), aunque su acción antirrecurrencial y preventiva del suicidio es indiscutible (Baldessarini et al., 2021).

Abordaje psicosocial del tratamiento de la depresión bipolar

Para esta revisión, se identificaron ocho metaanálisis que evalúan el efecto de las intervenciones psicológicas en la reducción de los síntomas depresivos en el tratamiento del TB. Cuatro revisiones generales evalúan el efecto de diversas modalidades de intervención (Chatterton et al., 2017; Miklowitz et al., 2021; Oud et al., 2016; Yilmaz et al., 2022), dos evalúan los efectos de la terapia cognitivo-conductual en particular (Chiang et al., 2017; Ye et al., 2016), y dos, la efectividad de la terapia cognitiva basada en *mindfulness* (Chu et al., 2018; Xuan et al., 2020).

La evidencia revisada sugiere que las intervenciones psicológicas pueden ser beneficiosas para tratar los síntomas depresivos en el contexto del TB. En cuanto a las modalidades específicas de tratamiento, la terapia cognitivo-conductual es la que cuenta con mayor evidencia para apoyar su empleo. Sin embargo, deben notarse ciertas limitaciones importantes de la literatura. En primer lugar, los efectos observados se encuentran en el rango de pequeños y moderados. En segundo lugar, los efectos parecen ser limitados en el tiempo, con una tendencia a atenuarse en períodos más prolongados de seguimiento. Por último, la mayoría de los estudios revisados no reclutaron pacientes que estuviesen transitando un episodio agudo del estado de ánimo como criterio

de inclusión, lo que sugiere que las mejorías observadas pueden corresponderse principalmente con la estabilización de síntomas depresivos residuales entre episodios. Teniendo en cuenta estas particularidades, a continuación se formulan las recomendaciones más relevantes respecto del tratamiento de la depresión bipolar.

- En el caso de síntomas depresivos residuales interepisódicos, considerar la indicación de terapia cognitivo-conductual a los fines de optimizar la estabilización.
- Durante un episodio depresivo agudo, la indicación de terapia cognitivo-conductual puede ser de utilidad de manera secundaria a una intervención farmacoterapéutica específica.

III. Tratamiento del TB con características mixtas

1. Introducción

Los trastornos del humor con rasgos mixtos se caracterizan por la existencia simultánea de síntomas del rango maníaco y del depresivo. Históricamente, fueron advertidos y descriptos por Kraepelin desde el inicio de la conceptualización de la enfermedad maniaco-depresiva.

Actualmente, la definición de “características mixtas” se basa en los criterios enumerados en el DSM-5 (APA, 2014; APA, 2022). Asimismo, en estas guías se reemplaza el concepto anterior de “episodio mixto” del DSM-IV y se establece que la presencia de síntomas de características opuestas a la naturaleza del episodio configura un “especificador”: más en detalle, se requieren de, al menos, tres síntomas de polaridad opuesta como umbral necesario para este especificador. De esta manera, el umbral requerido para realizar el diagnóstico es menor y, en efecto, existe cierto consenso entre los médicos de que esta disminución se correlaciona de mejor manera con la condición de numerosos pacientes que sufren trastornos del estado del ánimo.

Para que ocurra un episodio maníaco con características mixtas se requiere la presencia de la totalidad de los criterios para el episodio maníaco y, al menos, tres síntomas de los del episodio de depresión mayor. Por otro lado, para el diagnóstico de episodio depresivo con características mixtas se requiere la totalidad de los síntomas del episodio depresivo con la presencia simultánea de, al menos, tres síntomas de manía o hipomanía que ocurren con depresión. Finalmente, en la versión revisada del DSM-5 (DSM-5 TR, por sus siglas en inglés) se mantienen los mismos criterios y no presenta modificaciones respecto del texto inmediatamente anterior (APA, 2022).

Dos estudios reportan que entre un 33 y un 40 % de los pacientes con TB pueden experimentar episodios mixtos (Fagiolini et al., 2015; Vázquez et al., 2018). En efecto, Kraepelin consideraba muy frecuente esta situación; no obstante, el umbral establecido por el DSM-5 restringe su diagnóstico, pero en menor medida respecto de los criterios incluidos en el DSM-IV.

Existe evidencia y consenso en que los pacientes que padecen cuadros clínicos con características mixtas son de peor pronóstico y tienen mayores probabilidades de fracaso en monoterapia que quienes no las poseen (Swann et al., 2013). En general, pueden tener mayor comorbilidad y un mayor riesgo de suicidio que los pacientes sin características mixtas (Grande et al., 2016; Dargél, 2022; Bartoli, 2022; Smith y Cipriani, 2017; Pallaskorpi et al., 2017; Tondo et al., 2021).

En un reciente metaanálisis de estudios observacionales se estimó que, teniendo en cuenta los criterios del DSM-5, las personas con características mixtas – particularmente las que padecen un episodio maniaco o hipomaniaco– son más propensas a tener como antecedente el intento de suicidio. En efecto, los datos longitudinales han demostrado que la incidencia de estos intentos podría ser aproximadamente 120 veces mayor durante los estados mixtos que en eutimia (Bartoli, 2022).

2. Tratamiento farmacológico de los estados mixtos

La mayor parte de la evidencia de la eficacia del tratamiento para estados mixtos deriva de estudios *post hoc* de ensayos para manía o depresión bipolar. La mayoría de los estudios publicados incluyeron pacientes maniacos y maniacos mixtos. El instrumento utilizado como medida de eficacia primaria ha sido, en general, la escala para manía de Young (YMRS, por sus siglas en inglés), de modo que la mejoría es medida únicamente sobre los síntomas maniacos y solo en pocos estudios se incluye un registro de la evolución de los síntomas depresivos (Price y Marzani-Nissen, 2012; Yatham et al., 2018; Mohammad y Osser, 2014; Carvalho y Vieta, 2017).

Algunos resultados publicados en la década del noventa del siglo pasado sugerían que los pacientes con características mixtas tenían peor respuesta al litio y respondían mejor al valproato; sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por estudios aleatorizados prospectivos (Prien et al., 1988; Swann et al., 1997). En las guías CANMAT e ISBD para episodios mixtos no se pudo hacer ninguna recomendación para el uso clínico de este principio activo en el manejo de la manía y la depresión con características mixtas (Yatham et al., 2021). Bartoli y colaboradores (Bartoli et al., 2020; Bartoli, 2022) han advertido que, a pesar de que el litio sigue siendo el tratamiento estándar para el mantenimiento del TB –tanto en manía como en depresión– y aunque la evidencia disponible no apoye su uso en episodios mixtos, debería recomendárselo sobre la base de su reconocido papel en la protección frente al suicidio: como se ha señalado, en los pacientes que presentan episodios con características mixtas, la incidencia de intentos de suicidio es mayor (Pallaskorpi et al., 2017). Ha habido un aumento sustancial del uso de antipsicóticos de segunda generación (es decir, antipsicóticos atípicos o APAT) en el tratamiento ambulatorio de pacientes psiquiátricos adultos diagnosticados con TB, acompañado de una disminución del uso del litio y otros estabilizadores del estado del ánimo. Al respecto, este Consenso subraya la necesidad de contar con más estudios comparativos entre los APAT y los estabilizadores “clásicos” como el litio y el valproato, especialmente en relación a su eficacia, su tolerabilidad y sus efectos secunda-

rios (Rhee et al., 2020). Por otro lado, los datos del estudio de Rhee y colaboradores mencionado también reveló el efecto del uso permanente y duradero de medicamentos antidepresivos en adultos con TB, lo que sugiere la necesidad de contar con iniciativas para mejorar la calidad de la prescripción y llevar la práctica clínica a una mayor armonización con las guías basadas en la evidencia.

Este Consenso sugiere evitar la monoterapia antidepresiva en pacientes con las siguientes características: a) antecedentes de manía, hipomanía o episodios mixtos ocurridos durante un tratamiento antidepresivo anterior; b) alta inestabilidad del estado de ánimo (gran cantidad de episodios) o antecedentes de ciclos rápidos; y c) episodio de manía actual o episodio depresivo con características mixtas (Pacchiarotti et al., 2013).

El análisis de la evidencia en trabajos sistematizados y los metaanálisis coinciden en que los APAT pueden reducir los síntomas de manía y depresión en adultos con TB que experimentan episodios mixtos (Vázquez et al., 2018; Pompili et al., 2020; Swann et al., 2013; Yatham et al., 2021). En efecto, el tratamiento de los episodios con características mixtas con esta clase de medicamentos mostró eficacia superior a placebo medida a través de la escala para síntomas maníacos YMRS. Por otro lado, existe evidencia que establece que los APAT –ya sea en monoterapia o adjuntos a estabilizadores– muestran mayor mejoría en los síntomas maníacos que en los síntomas depresivos en los cuadros mixtos (Muralidharan et al., 2013).

La combinación de olanzapina más valproato parece ser más eficaz que la utilización de divalproato solo para la reducción de los síntomas maníacos y depresivos en pacientes con TB I con episodios mixtos (Tohen et al., 2014; Tohen et al., 2002).

En general, los expertos recomiendan los antipsicóticos de segunda generación como tratamiento de primera línea y el tratamiento combinado de antipsicóticos de segunda generación más valproato o litio como tratamiento de segunda línea (Mohammad y Osser, 2014). No obstante, las recomendaciones de CANMAT e ISBD informaron que no puede establecerse una primera línea de tratamiento con base en la evidencia disponible (Yatham et al., 2021).

- Ningún medicamento alcanzó el umbral para el tratamiento de primera línea de episodios maníacos o depresivos con características mixtas del DSM-5.
- Para la manía + características mixtas, las opciones de tratamiento de segunda línea incluyen asenapina, cariprazina, divalproato y aripiprazol.
- En la depresión + características mixtas, la cariprazina y la lurasidona se recomiendan como opciones de segunda línea.
- Para los episodios mixtos definidos en el DSM-IV, con una historia más larga de investigación, asenapina y aripiprazol son de primera línea, y olanzapina (monoterapia o combinación), carbamazepina y divalproato son de segunda línea.
- Según el DSM-5, la investigación sobre tratamientos de mantenimiento después de una presentación mixta es extremadamente limitada.

Las opciones dentro de los APAT incluyen aripiprazol, asenapina, cariprazina, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Un análisis detallado de los estudios que respaldan esta evidencia puede encontrarse en el trabajo Pharmacologic Treatment of Mixed States de Pompili, Vázquez y colaboradores (Pompili et al., 2020). En resumen, estos investigadores concluyen que:

- En la actualidad, es escasa la literatura que respalde la eficacia de los APAT y los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de los síntomas mixtos.
- En la fase aguda, los APAT –particularmente olanzapina– mostraron cierta eficacia. Valproato resultó ser eficaz en la prevención de nuevos episodios afectivos después de la manía disfórica.
- El litio forma parte del tratamiento de primera línea en la prevención de episodios de cualquier polaridad después de un episodio mixto.
- Los antidepresivos no deben usarse en ausencia de un estabilizador del estado de ánimo o de los APAT con propiedades estabilizadoras del estado de ánimo en el tratamiento de estados mixtos.

Recientemente, en 2021, la FDA ha aprobado lumateperona para episodios depresivos asociados a TB I y II (es decir, asociados a depresión bipolar) en adultos en monoterapia y adjunto con litio o valproato. Constituye la primera medicación con la aprobación específica para esta indicación y se espera un análisis *post hoc* para la evidencia en cuadros mixtos.

En resumen, la evidencia para el tratamiento de la condición caracterizada como “especificador mixto”, según criterios de DSM-5, es muy limitada. En este contexto, los estabilizadores anímicos tradicionales que han sido efectivos para el tratamiento de la condición maníaca o depresiva en el TB no exhiben los mismos resultados cuando se utilizan en los episodios mixtos (ver Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Niveles de recomendación para el tratamiento de depresión con características mixtas según el DSM-5

Primera línea	No determinado
Segunda línea	Cariprazina
	Lurasidona
	Quetiapina XR
Tercera línea	Olanzapina
	Olanzapina o fluoxetina
	Lamotrigina
	Divalproato

Tabla 7. Niveles de recomendación para el tratamiento de manía con características mixtas según el DSM-5

Primera línea	No determinado
Segunda línea	Asenapina
	Cariprazina
	Divalproato
	Aripiprazol
	Quetiapina XR
Tercera línea	Ziprazidona
	Olanzapina
	Olanzapina + litio o valproato

3. Tratamientos no farmacológicos

3.1. Terapia electroconvulsiva (TEC)

La TEC posee alguna evidencia en el tratamiento de pacientes con características mixtas (Goodwin et al., 2016). En un trabajo con serie de casos, Gruber y colaboradores reportaron una disminución de síntomas maníacos y depresivos en un grupo de pacientes no respondedores al litio (Gruber et al., 2000).

Estudios a cargo de los investigadores Medda, Perugi y colaboradores reportaron tasas significativas de remisión en pacientes que cumplían criterio para episodios mixtos (Medda et al., 2010; Perugi et al., 2020).

3.2. Estimulación magnética transcraneal

Un estudio de Pallanti y colaboradores sobre 40 pacientes con estados mixtos informó la mejora de síntomas depresivos y maníacos cuando se utilizaba la estimulación magnética transcraneal como tratamiento adjunto (Pallanti et al., 2014). Sin embargo, la evidencia es muy escasa para esta condición.

3.3. Psicoterapia

En un interesante trabajo publicado en 2022, Dargél y colaboradores analizaron el lugar de las distintas intervenciones psicológicas en los tres dominios del TB (es decir, la cognición, la actividad y el ánimo) y cuáles podrían ayudar mejor en las características mixtas (Dargél, 2022). El tratamiento de los pacientes individuales exige extremar los cuidados diagnósticos y la caracterización pormenorizada del cuadro clínico.

Ya Kraepelin distinguía entre diferentes cuadros mixtos como la manía ansiosa, la depresión agitada, la manía con pobreza de pensamiento, el estupor maníaco, la depresión con fuga de ideas y la manía inhibida. La variedad de presentaciones clínicas requiere un abordaje pormenorizado de la sintomatología para encontrar en las guías de tratamiento aquella estrategia que mejor pueda abordar la condición particular de cada paciente.

Abordaje psicosocial del tratamiento de los episodios mixtos

No existen estudios clínicos sobre la efectividad de la psicoterapia en el abordaje de los episodios mixtos. En efecto, la literatura actual se basa en la experiencia clínica y en adaptaciones de los tratamientos existentes para la depresión mayor y otras fases del TB (O'Brien et al., 2020).

IV. Suicidio y TB

1. Introducción

Cierto acuerdo tácito establece que los sujetos que intentan suicidarse y quienes efectivamente lo logran deben concebirse como poblaciones separadas, pero superpuestas. A veces, un intento de suicidio puede ser un indicador de un futuro suicidio, aunque a menudo no lo es.

Para mantener la claridad en la investigación, hace treinta años se proponía un modelo continuo: en un extremo se situaba propiamente al suicidio y en el otro al intento de cometerlo. Del mismo modo, se sugería que los individuos que intentan suicidarse debían entenderse no como un grupo homogéneo sino, al menos, como dos subgrupos divididos según la motivación: los que intentan suicidarse pero no desean acabar con sus vidas y los que intentan suicidarse para morir. Así, se puede considerar que los del segundo subgrupo se parecen más a los que se suicidan, ya que la única diferencia entre los que viven y los que mueren es la letalidad de su intento.

Antes de 1970, la mayoría de los estudios sobre el intento de suicidio y el suicidio consumado no establecían distinciones sobre la supervivencia o la muerte del individuo: quien sobrevivía era incluido en el grupo de intento de suicidio y quien moría, en el grupo de suicidio consumado. Esta concepción dicotómica hizo que la mayoría de los estudios fueran inútiles.

El segundo problema generalizado en las investigaciones sobre el suicidio era la ausencia de grupos control, hecho que dificultaba significativamente la interpretación de los resultados obtenidos.

Incluso en la actualidad, la investigación sobre las personas que intentan suicidarse y las que consiguen cometerlo es todavía confusa y lo único que se puede aseverar con rigor es que existe una diferencia crucial entre la población que sobrevive al intento y la que muere. Esta diferencia estriba en el sexo de los individuos estudiados: mientras que la proporción de suicidios en los varones es 1.5-4 veces mayor con respecto a las mujeres, la proporción de varones que intentan suicidarse en relación a las mujeres es menor (Pompili, 2010). Más aún, la proporción de varones que se suicidaron aumentó un 50 % en las últimas décadas, mientras que entre las mujeres el aumento fue tan solo del 2 %.

2. Suicidio en pacientes unipolares versus pacientes bipolares

Diferentes estudios alrededor del mundo muestran que más del 90 % de las víctimas de suicidio padecen una o más enfermedades psiquiátricas mayores –en general, sin tratamiento– al momento de su muerte, y las más frecuentes suelen ser: a) los trastornos del ánimo (60-90 %); b) la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo (10-12 %); y c) el abuso de sustancias (10-15 %). En las revisiones bibliográficas de estudios de seguimiento se ha demostrado que mueren por suicidio hasta el 15 % de los pacientes que habían sido internados en algún momento, y que incluso la tasa de suicidio es más elevada en las primeras semanas después de una externación psiquiátrica (Olfson et al., 2016). En el tratado clásico de Goodwin y Jamison se menciona que el 19 % de los pacientes depresivos mueren por suicidio (Goodwin y Jamison, 2007). Al parecer, existen diferentes tasas de riesgo de suicidio para los pacientes depresivos unipolares y los bipolares.

Un trabajo de revisión de Rihmer y colaboradores (Rihmer et al., 2002) efectuado con 6 estudios publicados sobre suicidio en pacientes unipolares y bipolares –I y II– muestra una tasa de intentos de suicidio previos menor en el grupo de los unipolares respecto de los bipolares (12 % versus 19 %, respectivamente). Incluso las tasas de intentos de suicidio a lo largo de la vida entre los pacientes bipolares I y II eran significativamente más altas que en los unipolares (17 % versus 24 %, respectivamente). A su vez, cuando se comparó el grupo de pacientes bipolares, la historia de intentos suicidas entre los bipolares II fue superior a la de los bipolares I. Este último hallazgo fue confirmado por los investigadores Judd y Akiskal (Judd y Akiskal, 2003) cuando reanalizaron la base de datos del estudio ECA, donde se reportó una tasa de intentos de suicidio mayor en los pacientes bipolares tipo II (34 %) que en los bipolares I (24 %), y que a su vez fue superior que para los depresivos unipolares (16 %).

En general, todos los estudios tienden a demostrar que el TB II conlleva un riesgo significativamente mayor para cometer suicidio que el TB I y que la depresión unipolar (Schaffer et al., 2015).

Los pacientes bipolares que padecen comorbilidad con trastornos de ansiedad, con trastornos de personalidad y con abuso de sustancias también poseen un riesgo mayor de intentar o cometer suicidio. A su vez, si el paciente cursa con un episodio depresivo con especificador de síntomas mixtos –también conocido como depresión “agitada”–, el riesgo suicida aumenta significativamente. No solo las fases depresivas son momentos de riesgo de suicidio entre los individuos bipolares, sino que los pensamientos e intentos suicidas pueden ser relativamente frecuentes durante la manía disfórica (Baldessarini et al., 2012).

3. Factores de riesgo para el suicidio

En la actualidad, el suicidio es la décima causa de muerte en los EE. UU. Como se mencionó anteriormente, los estudios que utilizan autopsias psicológicas han mostrado que hasta un 86 % de las personas que se suicidan están cur-

sando un episodio depresivo mayor en ese momento, y que muchos de ellos habían sido diagnosticados por un profesional de la salud dentro de los 6 meses previos a su muerte. Desafortunadamente, las investigaciones en torno a la predicción del suicidio han generado poco consenso en cómo determinar el riesgo suicida en estas circunstancias. Limitarse a preguntar al paciente si está planeando suicidarse resultaría, en principio, inadecuado o inútil. Un estudio pionero describió a 76 pacientes que se suicidaron mientras estaban internados o inmediatamente después de su alta y encontró que el 78 % había negado intención suicida cuando fue evaluado por última vez (Busch et al., 2003). Estos mismos hallazgos han sido replicados y confirmados recientemente (Olfson et al., 2016). Diversos factores han sido asociados con la aparición de un intento de suicidio en los pacientes con trastornos afectivos en general y en aquellos con TB en particular: entre ellos se mencionan el abuso físico y sexual, los problemas laborales, el divorcio y la muerte del cónyuge, la jubilación, el aislamiento social, el encarcelamiento, el temperamento ciclotímico, la comorbilidad con abuso de sustancias y con trastornos de personalidad de *cluster B*, la agresividad, la cantidad de episodios depresivos, la ideación suicida y la edad temprana de aparición de la enfermedad (Baldessarini et al., 2019). Sin embargo, la importancia relativa de cada uno de estos factores es prácticamente desconocida.

Los estudios de predicción de suicidio más valiosos son aquellos que cuentan con análisis prospectivos de casos que analizan potencialmente las distintas variables. Por ejemplo, Marangell y colaboradores (Marangell et al., 2006) han reportado que diversas variables son predictoras de suicidio cuando son consideradas por separado (por ejemplo, ideación suicida de base, edad, género, estado civil y la cantidad de días que el paciente ha estado ansioso o irritable en el año anterior al suicidio). De todas maneras, al controlar los distintos factores para evitar predicciones redundantes, únicamente la historia de un intento de suicidio previo y la cantidad de días con síntomas depresivos en el último año se asociaron de manera significativa con los intentos de suicidio y los suicidios consumados. Entre los pacientes bipolares, la historia de un intento de suicidio previo aumentaba cuatro veces el riesgo para un futuro intento (Schaffer et al., 2015).

También se ha intentado encontrar marcadores biológicos que pudieran funcionar como predictores de un acto suicida. De este modo, distintos estudios *post mortem* clásicos ya demostraban alteraciones en el sistema serotoninérgico de los pacientes suicidas. Es así como el hallazgo de niveles descendidos de ácido 5-hidroxi-indol-acético (A5-HIA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha constituido en un marcador de estado para una potencial conducta suicida, independientemente del diagnóstico psiquiátrico de base (Mann & Malone, 1997). Estudios más recientes han determinado que tanto la disfunción serotoninérgica como la dopaminérgica y noradrenérgica estarían involucradas con la fisiopatología de la conducta suicida. El nivel de todas las monoaminas en el LCR parece estar relacionado con la letalidad de los intentos de suicidio en

los pacientes con trastornos afectivos. En un estudio prospectivo de dos años sobre 27 pacientes bipolares depresivos, se encontró una correlación negativa entre los valores de estas monoaminas en el LCR y los niveles de agresión y hostilidad de los pacientes que intentaron suicidarse (Sher et al., 2006).

4. Prevención

La prevención del suicidio puede tratarse desde dos enfoques diferentes: el social y el tradicional. Mientras que la perspectiva social engloba la educación pública y la reducción de los riesgos ambientales, la visión tradicional entraña diferentes formas de abordaje clínico. Si el suicidio es una consecuencia de problemas tanto psicológicos como sociales, debería entonces utilizarse una combinación de ambas para conseguir una prevención efectiva (ver Tabla 8).

Durante los últimos años, los programas nacionales de prevención del suicidio se han dirigido a los jóvenes porque la tasa de suicidio en este grupo etario ha aumentado drásticamente y sigue manteniéndose elevada.

En los Estados Unidos se ha conseguido bajar las estadísticas de mortalidad en todos los grupos de edades, excepto en los jóvenes, que ahora muestran una tasa de fallecimiento superior a la de 20 años atrás. Esto se debe principalmente al aumento de los suicidios y los homicidios, dos tipos de muerte en los que más influyen los factores sociales.

5. El suicidio en los jóvenes

Hasta ahora, en la prevención contra el suicidio, la perspectiva social se ha centrado en la educación. La intervención educacional es difícil de evaluar debido a la ausencia de datos. Sin embargo, se estima que la educación pública puede

Tabla 8. Estrategias de prevención del suicidio en trastornos afectivos (Rihmer, 2006; Brendel et al., 2010; Schaffer et al., 2015)

Eliminar el peligro de un suicidio inminente	Internación
	Sedación
	Ansiólisis
	Intervenciones en crisis
Mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de base	Educación de los trabajadores de la salud, pacientes y familiares
	Adecuados tratamientos en fase aguda y a largo plazo (farmacológicos, psicoterapias, psicoeducación, terapias familiares, etc.)
Mejorar la adherencia de los pacientes a los tratamientos	Psicoterapias
	Terapia cognitiva
	Psicoeducación
Reducir el estigma contra las enfermedades mentales a través de los medios de comunicación masivos	

reducir la tasa de suicidio entre los jóvenes en un 20 % (Baldessarini et al., 2012). El segundo aspecto de la perspectiva de un tratamiento extenso para la prevención de suicidios es la limitación a la disponibilidad de agentes letales, en particular de las armas de fuego. Estas constituyen el medio más utilizado en los EE. UU. –incluso más que todos los demás medios juntos–: un 65 % de los suicidios de los adolescentes se cometen con armas de fuego. Unos 25 millones de hogares en ese país tienen pistolas y en la mitad de ellos se guardan las armas cargadas. Además, muchos más hogares tienen rifles. Las personas suicidas son impulsivas y, por ello, un arma cargada disponible en un determinado lugar de residencia puede constituir una tentación difícil de resistir.

De las investigaciones se deduce que las víctimas no hubieran obtenido el 70 % de las armas si hubiese existido una legislación al respecto. En este sentido, se estima que el 50 % de estas víctimas hubieran buscado otro método. Por tanto, la reducción en la accesibilidad de armas de fuego habría podido salvar la vida de aproximadamente un 20 % de los adolescentes.

Cuando no se dispone de medios letales de suicidio, la evidencia indica que no necesariamente se buscan otros medios. Por ejemplo, cuando los ingleses cambiaron el gas coque –que es muy letal– como combustible de calefacción de los hogares por gas natural –que es poco letal–, la tasa de suicidios descendió un 33 %. A pesar de la crisis económica inglesa, esta tasa se mantuvo constante.

El envenenamiento causado habitualmente con fármacos prescritos por un médico es el segundo medio de suicidio (11.3 %). De este modo, la disponibilidad de fármacos letales podría limitarse si se restringe el número de comprimidos o cápsulas por prescripción. Se cree que, en Australia, la restricción legislativa de los fármacos hipnóticos o sedantes fue el principal responsable de la disminución de la tasa de suicidios en las décadas de 1960 y 70.

Así pues, las estrategias de prevención que parecen tener el mayor impacto en el suicidio entre los jóvenes son la limitación de la disponibilidad de las armas de fuego y de la medicación potencialmente letal, junto con los programas de información en individuos con buena salud mental (Baldessarini et al., 2012).

6. Rol del litio sobre los intentos de suicidio

La eficacia del litio para el tratamiento de los episodios maníacos y para la prevención de la recurrencia de los pacientes bipolares está ampliamente demostrada. No obstante, alrededor del 50 % de los pacientes bipolares no muestra una respuesta satisfactoria al litio. En general, se sostiene que una historia familiar positiva para TB, un inicio temprano del cuadro y un tipo de curso manía-depresión-eutimia son predictores de una buena respuesta terapéutica; mientras que una frecuencia alta de episodios anímicos, un curso del tipo depresión-manía-eutimia y la comorbilidad con el abuso de sustancias son considerados predictores de mala respuesta a este fármaco (Goodwin et al., 2016).

En un estudio de seguimiento naturalístico de hasta 38 años, Angst y colaboradores (Angst et al., 2002) encontraron que los pacientes que recibieron tra-

tamiento prolongado con litio, antipsicóticos y/o antidepresivos, vivieron más tiempo y tuvieron una menor tasa de suicidio (2.5 veces) que los pacientes bipolares sin tratamiento. En un estudio retrospectivo a gran escala, con 20.000 pacientes bipolares I y II, Goodwin y colaboradores (Goodwin et al., 2003) encontraron una disminución del 42 % en las muertes por suicidio entre los pacientes que recibían litio contra los que no estaban en tratamiento estabilizante.

En otro estudio en el que se realizó una revisión de 45 trabajos con más de 53.000 pacientes afectivos (unipolares y bipolares) se registró una reducción de 5 veces (o en un 80 %) en la tasa de intentos y suicidios consumados en todos los pacientes que recibieron litio por plazos prolongados (Baldessarini et al., 2003; Baldessarini y Tondo, 2008). Para todos los actos suicidas, la reducción del riesgo para pacientes bipolares I y II fue del 67 % y 82 %, respectivamente. Los autores concluyeron que la drástica reducción de las conductas suicidas en el grupo que recibió carbonato de litio fue tan importante que inclusive igualó en riesgo al de la población general. Por otra parte, el retiro abrupto o la suspensión del litio incrementaba hasta 5 veces el riesgo de intentos de suicidio (Baldessarini et al., 2006).

El potencial antisuicida del litio parece estar más allá de su efecto profiláctico en las enfermedades afectivas, ya que la reducción en el número de intentos de suicidio se registró en todos los pacientes, sean buenos respondedores o no (Tondo et al., 1998; Baldessarini et al., 2012). La importancia clínica de este hallazgo reside en que, cuando un paciente tiene uno o más factores de riesgo para cometer suicidio, y aunque siga presentando recurrencias afectivas, se podría incorporar otro estabilizante del ánimo sin la necesidad de retirar el litio del esquema farmacoterapéutico. En este sentido, y aunque los efectos antisuicidas de la carbamazepina, la lamotrigina y el ácido valproico no han sido debidamente establecidos a través de estudios diseñados específicamente, el carbonato de litio posee una significativa superioridad sobre todos estos fármacos (Baldessarini & Tondo, 2009). Por otra parte, incluso se ha llegado a postular que los anticonvulsivantes podrían incrementar el riesgo de suicidio en, al menos, los pacientes con epilepsia.

7. Rol de los antidepresivos sobre la ideación suicida

Hasta hace poco tiempo, la mayoría de los estudios científicos avalaban el efecto favorable de los medicamentos antidepresivos sobre las tasas de suicidio en general, básicamente porque disminuyen la sintomatología depresiva subyacente. Se ha calculado que el riesgo de suicidio durante la fase aguda del tratamiento antidepresivo es de 1 episodio en 3.000 pacientes tratados, mientras que el riesgo de un intento severo de suicidio es de 1 en 1.000. En los últimos años, el riesgo de suicidio en los pacientes bajo tratamiento antidepresivo –especialmente en la población infantojuvenil– se ha convertido en una preocupación mayor. En marzo de 2004, el organismo estatal regulatorio de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos, la FDA, ha advertido a

los médicos y a los pacientes sobre el incremento en el riesgo de suicidio que podría ser producido por diez drogas antidepresivas diferentes. Sin embargo, esta advertencia parece haber sido un poco apresurada. Un estudio realizado por Simon y colaboradores (Simon et al., 2006) ha demostrado que en más de 65.000 pacientes que recibieron antidepresivos, el riesgo de suicidio “inducido” por los nuevos medicamentos mencionados por la FDA es menor que el producido por los antidepresivos más antiguos, y además va disminuyendo gradualmente a medida que avanza el tratamiento. Otros trabajos han demostrado la asociación que existe entre: a) el incremento –de hasta 4 veces– en el uso de medicamentos antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); y b) un descenso de la tasa de suicidio del 13.5 %, en los Estados Unidos, entre 1985 y 1990. Además, se sabe que la discontinuación de los medicamentos antidepresivos produce un aumento –de hasta cinco veces– de la tasa de conductas suicidas en los pacientes, lo que posiblemente demuestre de manera indirecta un efecto protector de estos medicamentos sobre las conductas autodestructivas.

En general, la mayor preocupación recayó sobre la población infantojuvenil (Barbui et al., 2009) debido a que, en los últimos diez años, se ha incrementado de forma considerable la prescripción de medicamentos antidepresivos en las poblaciones más jóvenes y el riesgo de suicidio en los primeros seis meses de tratamiento en este grupo etario es de 314/100.000, mientras que en la población adulta esa proporción es solo de 78/100.000. Es por ello que, generalmente –pero sobre todo en la población de pacientes depresivos infantojuveniles– este Consenso enfatiza la necesidad de que el tratamiento farmacológico específico esté a cargo de médicos especialistas. Además, en esta población de pacientes tampoco habría diferencias entre los distintos tipos de antidepresivos, ya que se ha demostrado que el riesgo de conductas suicidas no varía entre los individuos de entre 10 a 19 años que inician un tratamiento con amitriptilina, fluoxetina o paroxetina. Por otro lado, se ha determinado que el 1 % de incremento en el uso de antidepresivos en los jóvenes se asocia con una disminución del 0.23 % de suicidios por 100.000 adolescentes por año.

Se puede concluir este apartado final afirmando que el aumento en la prescripción de los nuevos antidepresivos (es decir, ISRS e inhibidores duales de la recaptación) está asociado a una disminución en las tasas de suicidio a lo largo del tiempo –no solo para los Estados Unidos sino también para otros países– y podría ser el reflejo de la eficacia antidepresiva, el cumplimiento del tratamiento, la mejor calidad de la atención sanitaria y las bajas tasas de toxicidad en los casos de intentos de suicidio por sobredosis con estos fármacos (Leon et al., 2014; Tondo y Baldessarini, 2016).

8. Otras estrategias contra la ideación suicida

La mayoría de los antipsicóticos tienen eficacia antimaníaca en el corto plazo, y algunos poseen eficacia en la prevención de nuevos episodios en el largo pla-

zo del TB. Solo tres tratamientos antipsicóticos están aprobados contra la depresión bipolar: a) quetiapina en monoterapia; b) lurasidona en monoterapia; y c) olanzapina combinada con fluoxetina (Goodwin et al., 2016).

Por un lado, varios antipsicóticos atípicos han sido recientemente aprobados como medicamentos coadyuvantes a los antidepresivos para el tratamiento de la depresión mayor (Kennedy et al., 2016). De todas maneras, su potencial para limitar los riesgos de las conductas suicidas en pacientes con trastornos anímicos es, hasta el momento, desconocida (Baldessarini et al., 2012). Por otro lado, clozapina ha recibido aprobación regulatoria para reducir el riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia (Meltzer et al., 2003). Además, los estudios de investigación con ketamina intravenosa a dosis subanestésicas en pacientes con depresión bipolar son promisorios, aunque su seguridad en el tratamiento a largo plazo aún es incierta (Xiong et al., 2021).

El único tratamiento físico de elección en situaciones de emergencia con alto riesgo de suicidio es la terapia electroconvulsiva. Sin embargo, su efectividad para la prevención sostenida contra el suicidio no ha sido demostrada y requiere de un mayor estudio, incluso en los pacientes con TB (Baldessarini et al., 2012; Milev et al., 2016).

Una táctica clínica usual es la firma de “contratos de seguridad” entre el paciente y su terapeuta, en los cuales el primero se compromete a reportar inmediatamente la pérdida de control de sus impulsos suicidas. Esta estrategia podría ser efectiva; pero no ha sido testeada en forma adecuada y frecuentemente puede llegar a fracasar. Por otro lado, puede contribuir a disminuir la supervisión del paciente y no provee protección adecuada contra posibles litigios legales (Garvey et al., 2009).

V. Evaluación, balance y manejo de los efectos adversos en el tratamiento de los TBs

1. Introducción

Actualmente, existen múltiples intervenciones eficaces en el TB. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los pacientes pueden presentar eventos adversos de diferentes grados al recibir tratamiento, tanto en el corto como en el largo plazo, que pueden motivar su discontinuación, poner en riesgo la salud o en ocasiones la vida.

En general, son tres los grupos de fármacos que se utilizan para el tratamiento primario del TB:

- a. litio;
- b. antipsicóticos; y
- c. anticonvulsivantes (Joshi et al., 2019).

No obstante, existen otros grupos de fármacos que se pueden administrar en ciertas circunstancias de manera secundaria u ocasional para el tratamiento

de síntomas específicos, como es el caso del insomnio, la ansiedad o para el tratamiento de otras enfermedades comórbidas. A pesar de ello, en este Consenso se hará referencia solamente a los efectos secundarios que puedan surgir a partir del tratamiento con los fármacos de uso primario.

Comúnmente, los eventos adversos pueden clasificarse de acuerdo con su severidad (Galeano et al., 2020) en:

- Leves
- Moderados
- Severos.

Además, estos pueden categorizarse de acuerdo con la frecuencia de presentación en:

- Muy raros
- Raros
- Infrecuentes
- Frecuentes
- Muy frecuentes.

Al combinar estos dos aspectos con el impacto funcional de los efectos adversos, se puede organizar una nueva clasificación (Strejilevich et al., 2010) en grados de gravedad de acuerdo con la tabla que se muestra a continuación (ver *Tabla 9*).

Del mismo modo, y teniendo en cuenta el momento de aparición (Murphy et al., 2022), los eventos adversos pueden clasificarse en:

- Asociados al tratamiento agudo.
- Asociados al tratamiento crónico.

Tabla 9. Clasificación de los efectos adversos según el grado de gravedad

Nivel 0	No presenta efectos adversos de este tipo.
Nivel 1	Efectos adversos poco frecuentes y/o de bajo impacto funcional que no impiden la continuación del tratamiento. Con frecuencia son autolimitados y, normalmente, no requieren intervenciones para su control. Ejemplos: somnolencia inicial por carbamazepina y náuseas por divalproato.
Nivel 2	Efectos adversos que, por su frecuencia o moderado impacto funcional, eventualmente pueden llevar a la discontinuación del tratamiento o comprometer la evolución del paciente. Con frecuencia requieren intervención para su control. Ejemplos: extrapiramidismo moderado por antipsicóticos y náuseas por valproato.
Nivel 3	Efectos adversos que, por su potencial peligrosidad, llevan a suspender el tratamiento y pueden comprometer la vida. Siempre requieren intervención para su control. Ejemplos: síndrome de Steven-Johnson (SSJ) por administración de lamotrigina y agranulocitosis por uso de clozapina.

2. Consideraciones acerca de los efectos adversos vinculados al tratamiento con litio

Si bien es considerado el principal tratamiento, y su utilización a nivel mundial es bastante frecuente, el litio se ha asociado a algunos eventos adversos cuya presencia puede poner en riesgo la vida del paciente, como es el caso de la insuficiencia renal o la diabetes insípida nefrogénica (Howland et al., 2019).

Aunque es un tratamiento eficaz, el estrecho índice terapéutico del litio requiere extremar las precauciones para prevenir cuadros de toxicidad. Los niveles séricos terapéuticos recomendados por las principales guías de tratamiento para el TB –como es el caso de las guías CANMAT o las de la Asociación Británica de Psicofarmacología (*British Association for Psychopharmacology guidelines*)– son de aproximadamente 0.6 a 1.2 mmol/L (Goodwin, 2016). Sin embargo, la toxicidad se puede producir a concentraciones superiores a 1.5 mmol/L (Murphy et al., 2022).

La toxicidad del litio ha sido clasificada de varias maneras. No obstante, los dos tipos de intoxicación más comúnmente descriptos son: a) la aguda; y b) la crónica (Murphy et al., 2022). Por último, cabe destacar que se han reseñado intoxicaciones agudas agregadas a intoxicaciones crónicas en pacientes medicados con litio crónicamente (Murphy et al., 2022) (*ver Tabla 10*).

Dado que la toxicidad se puede producir a concentraciones superiores a 1.5 mmol/L, el ajuste de las dosis se debe realizar gradualmente, con un control cuidadoso de las concentraciones séricas de litio, tratando de mantenerlas dentro de la ventana terapéutica (Murphy et al., 2022).

Asimismo, los efectos adversos del litio pueden presentarse en dosis terapéuticas, tanto en el tratamiento agudo como a largo plazo (*ver Tabla 11*).

De igual modo, se deben tener especialmente en cuenta algunos de los eventos adversos que puedan repercutir de forma significativa sobre la salud general de los pacientes medicados con litio, como es el caso de las alteraciones renales (por ejemplo, la insuficiencia renal y la diabetes insípida nefrogénica), las endócrinas (como el hipotiroidismo), las alteraciones del medio interno y las cardiovasculares. Por lo tanto, muchas de las guías internacionales sugieren realizar controles de laboratorio y electrocardiogramas de manera regular, de acuerdo con una frecuencia que no debe ser menor a dos veces por año al inicio del tratamiento y una vez por año en los años posteriores (Goodwin et al., 2016; Grunze et al., 2018; Yatham et al., 2018; Mahli et al., 2020). Los estudios deben incluir a la uremia, la creatininemia y el clearance de creatinina de 24 h, la TSH, las hormonas T3 y T4, el ionograma plasmático y el electrocardiograma (Goodwin et al., 2016; Grunze et al., 2018; Yatham et al., 2018; Mahli et al., 2020). Finalmente, es posible incorporar otros estudios de seguridad que evalúen el síndrome metabólico, como es el caso del índice de masa corporal (IMC) (Yatham et al., 2018).

Si bien muchos de los efectos adversos requieren estrategias específicas de tratamiento –como es el caso de la insuficiencia renal–, las aproximaciones generales para el tratamiento de los eventos adversos pueden resumirse en la *Tabla 12*.

Tabla 10. Efectos de la toxicidad aguda y crónica del litio

Órgano/Sistema	Toxicidad aguda	Toxicidad crónica
Endócrinas	Ninguna	
Gastrointestinales	Náuseas y vómitos	
Cardiovasculares	Intervalo QT prolongado Cambios en el segmento ST Cambios en la onda T	Miocarditis
Hematológicas	Leucocitosis	
Neuropsiquiátricas leves	Temblor fino Aturdimiento Debilidad	Temblor fino Aturdimiento Debilidad
Neuropsiquiátricas moderadas	Apatía Somnolencia Hiperreflexia Temblores musculares Dificultad para hablar Tinnitus	Apatía Somnolencia Hiperreflexia Temblores musculares Dificultad para hablar Tinnitus
Neuropsiquiátricas severas	Movimientos coreoatetoides Clonus Coma Confusión Irritabilidad muscular Convulsiones	Déficits de memoria Enfermedad de Parkinson Pseudotumor cerebral Psicosis
Neuromusculares	Miopatía periférica Neuropatía	Miopatía periférica Neuropatía
Renales	Defecto de concentración de orina	Nefritis intersticial crónica Diabetes insípida nefrogénica Falla renal
Dermatológicas	Ninguna	Dermatitis Edema localizado Úlceras

3. Consideraciones acerca de los movimientos anormales inducidos por el tratamiento con antipsicóticos

Los movimientos anormales inducidos por fármacos pueden presentarse de manera inesperada y abrupta, tanto en el tratamiento agudo como en el crónico, e incluyen a los extrapiramidalismos, las disquinesias, las distonías y la acatisia (Marsálek et al., 2022). Si bien la frecuencia de movimientos anormales es mayor en los pacientes tratados con antipsicóticos, muchos de ellos pueden ser provocados por otros grupos de medicamentos, tanto psiquiátricos como no psiquiátricos, como es el caso de la acatisia por antidepresivos o las distonías por metoclopramida. Por lo tanto, es necesario evaluar siempre los tratamientos concomitantes que los pacientes diagnosticados con TB reciben, tanto los indicados por otros médicos como los que podrían ocurrir por automedicación (Hjelholt et al., 2021; Yazar et al., 2021).

Por otro lado, el riesgo de provocar movimientos anormales no es igual para todos los antipsicóticos, asociándose un mayor índice a los antipsicóticos típi-

Tabla 11. Efectos adversos asociados con dosis terapéuticas de litio (FDA, 2022)

Neuromusculares	Temblor
	Hiperirritabilidad muscular (fasciculaciones, espasmos, movimientos clónicos de miembros completos)
	Ataxia
	Movimientos coreoatetósicos
	Reflejos tendinosos profundos hiperactivos
Sistema nervioso central	Desvanecimientos
	Ataques epileptiformes
	Dificultad para hablar
	Mareos y vértigo
	Incontinencia de orina o heces
	Somnolencia
	Retraso psicomotor
	Inquietud
	Confusión
	Estupor
	Coma
	Distonía aguda
Nistagmo	
Cardiovasculares	Arritmia cardíaca
	Hipotensión
	Colapso circulatorio periférico
	Disfunción del nodo sinusal con bradicardia severa (que puede resultar en síncope)
	Desenmascaramiento del síndrome de Brugada
Neurológicos	Pseudotumor cerebral (aumento de la presión intracraneal y papiledema)
Gastrointestinales	Anorexia
	Náuseas y vómitos
	Diarrea
Genitourinarios	Albuminuria
	Oliguria
	Poliuria
	Glucosuria
Dermatológicos	Sequedad y adelgazamiento del cabello
	Anestesia de la piel
	Foliculitis crónica
	Xerosis cutis
	Alopecia
Exacerbación de la psoriasis	

Tabla 11. Efectos adversos asociados con dosis terapéuticas de litio (FDA, 2022) cont.

Sistema nervioso autónomo	Visión borrosa
	Boca seca
Anomalías de la glándula tiroides	Bocio eutiroideo y/o hipotiroidismo (incluyendo mixedema), acompañado de niveles de T3 y T4 más bajos. Paradójicamente, se han informado casos raros de hipertiroidismo.
Cambios en el electroencefalograma (EEG)	Aplanamiento reversible
	Isoelectricidad o inversión de ondas T
Misceláneas	Fatiga
	Letargo
	Escotomas transitorios
	Deshidratación
	Pérdida de peso
	Tendencia a dormir

Tabla 12. Estrategias generales para el manejo de los efectos adversos relacionados con el uso del litio (Gitlin, 2016)

¿Cómo mejorar el manejo de los efectos adversos vinculados con el litio?	Adoptar una conducta expectante
	Reducir la dosis
	Modificar el horario de administración del medicamento
	Cambiar a una formulación diferente
	Utilizar antídotos para efectos secundarios específicos
	Cambiar la medicación por un estabilizador del estado de ánimo diferente

cos (sobre todo haloperidol). No obstante, dentro del grupo de los atípicos, el mayor riesgo de extrapiramidalismo lo presentan los antipsicóticos con mayor afinidad al receptor D2 como la olanzapina, pero también el aripiprazol, la paliperidona, la quetiapina y la risperidona (Leucht et al., 2013).

Debido a que el uso de antipsicóticos atípicos es frecuente en el tratamiento agudo y también en el mantenimiento a largo plazo, resulta necesario evaluar periódicamente la presencia de síntomas extrapiramidales, acatisia y movimientos anormales tanto agudos como crónicos (Thase, 2012).

Por último, la presencia de movimientos anormales inducidos por medicamentos puede requerir diferentes medidas farmacoterapéuticas que incluyen la administración de principios activos para contrarrestarlos, como es el caso de los anticolinérgicos, las benzodiazepinas, el propanolol y la clonidina. En algunas ocasiones, ante la aparición de eventos de gran severidad o que produzcan molestias, se sugiere la modificación del tratamiento, sustituyéndolo por medicamentos de menor índice de efectos motores, como es el caso de clozapina (Leucht et al., 2013; Hjelholt et al., 2021).

4. Consideraciones acerca del síndrome metabólico inducido por el tratamiento del TB (Tabla 13)

Debido a la frecuencia del uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento agudo y en el mantenimiento a largo plazo, es necesario evaluar periódicamente algunos parámetros tales como el peso y el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, el colesterol y los triglicéridos en sangre, la presión arterial y el electrocardiograma (Thase, 2012). Sin embargo, conviene aclarar que algunos estudios mostraron que en los pacientes bipolares medicados a largo plazo con antipsicóticos atípicos no se observaron cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que se suponía podían asociarse a modificaciones autonómicas propias del inicio del tratamiento.

Adicionalmente, otro de los aspectos que debe ser tenido en cuenta al momento de establecer un tratamiento de mantenimiento a largo plazo es el aumento de peso, ya que podría resultar en un incremento del riesgo cardiovascular y de padecer diabetes. Así, este puede generar preocupación en muchos pacientes e inclusive inducir el abandono del tratamiento o fallas en la adherencia (Nemeroff, 2003). Dentro del grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento del TB que se han asociado con mayor índice de aumento de peso se encuentran la olanzapina, la clozapina, la risperidona, la quetiapina, el gabapentin, el divalproato y el litio (Nemeroff, 2003; Newcomer, 2006). Por otra parte, la carbamazepina, la lamotrigina, la ziprasidona, la lurasidona y el brexpiprazol fueron asociados a un perfil metabólico más favorable y menor índice de aumento de peso (Nemeroff, 2003; Pillinger et al., 2020).

Sin embargo, resulta conveniente aclarar que si bien es recomendable la utilización de aquellos medicamentos que entrañan un menor riesgo de aumento de peso como tratamiento de mantenimiento, estos no siempre los provocan y muchos pacientes medicados a largo plazo no refieren cambios en esta variable (Nemeroff, 2003). Por lo tanto, resulta esencial efectuar un seguimiento

Tabla 13. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico de la Asociación Americana de Cardiología (*American Heart Association*) (Cooper et al., 2016)

Factor de riesgo	Presencia de tres o más de los siguientes
Circunferencia de la cintura	Varones: 40 pulgadas; Mujeres: ≥ 35 pulgadas
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL o recibe tratamiento para triglicéridos elevados
Colesterol HDL	Varones: < 40 mg/dL; Mujeres: < 50 mg/dL o reciben tratamiento para HDL reducido
Presión arterial	≥ 130 mm Hg de presión arterial sistólica o ≥ 85 mm Hg de presión arterial diastólica o recibe tratamiento con medicamentos antihipertensivos
Glucosa en ayunas	≥ 100 mg/dL o recibe tratamiento para glucosa elevada

cuidadoso del peso de los pacientes bipolares a lo largo de todo el tratamiento (Orsolini et al., 2016).

Por último, resulta importante monitorear los demás parámetros metabólicos de manera periódica, por ejemplo, el riesgo aumentado de provocar insulino-resistencia o diabetes, que se puede estudiar con análisis de glucemia e insulínemia, pudiendo solicitarse como estudios adicionales la curva de tolerancia a la glucosa con insulinemias seriadas. Además, el aumento del colesterol y de los triglicéridos se puede supervisar con estudios regulares de laboratorio y los aumentos de la circunferencia abdominal, ya que estos sencillos exámenes permiten tener un panorama claro del riesgo cardiovascular aumentado en los pacientes con TB (Pillinger et al., 2020).

Las estrategias de tratamiento dirigidas a los trastornos metabólicos deben incluir intervenciones no farmacológicas en la calidad de vida y suelen requerir cambios farmacoterapéuticos hacia medicamentos que no afecten el estado de ánimo, por lo que es necesario mantener un estrecho contacto con el especialista que trate de manera conjunta al paciente, sea este un médico clínico, un especialista en cardiología o endocrinología (Nilsson et al., 2019). Por otra parte, puede ser necesario modificar el tratamiento primario por medicamentos con menor incidencia sobre el síndrome metabólico cuando resulte difícil el manejo con otras intervenciones alternativas (Nilsson et al., 2019) (*ver Tabla 14*).

Tabla 14. Tratamiento general del síndrome metabólico (DeJongh, 2021)

¿Cómo se puede abordar el síndrome metabólico en pacientes diagnosticados con TB?	Incluir cambios en el estilo de vida hacia uno más saludable y que comprenda ejercicio físico.
	Incluir intervenciones médicas para tratar algunos de los aspectos individuales del síndrome, por ejemplo, la hipercolesterolemia o el aumento de peso.
	Cambiar de aproximación farmacoterapéutica y considerar antipsicóticos que tengan un perfil metabólico más favorable.

5. Consideraciones acerca de los trastornos hematológicos inducidos por el tratamiento del TB

Existen múltiples trastornos hematológicos que se han asociado a causas tóxicas y farmacológicas; sin embargo, uno de los más estudiados es la leucopenia asociada al tratamiento con ciertos medicamentos, como es el caso de clozapina (Chen et al., 2021). Se denomina: a) leucopenia a la reducción del número total de glóbulos blancos por debajo de los 3.500/mm³; b) neutropenia a la reducción de los neutrófilos por debajo de un valor total de 1.500 por mm³; y c) agranulocitosis a la disminución del recuento total de neutrófilos por debajo de los 500 por mm³ (Chen et al., 2021). Las severas consecuencias que se pueden asociar con estas reacciones adversas hace que deban realizarse controles periódicos de laboratorio que, en el caso de clozapina, implica seguir un protocolo estricto con frecuentes controles hematológicos (recuento de leucocitos) (Alphs y Anand, 1999) (*ver Tabla 15*). Finalmente, conviene aclarar

Tabla 15. Tipos de leucopenias y conductas terapéuticas que se deben adoptar de acuerdo con la severidad (ANMAT, 1993)

Leucopenia/ granulocitopenia leve	Recuento leucocitario total de 3.000-3.500/mm ³ y/o neutrófilos 2.000-1.500/mm ³ .
	Se recomienda la realización de hemograma bisemanal sin suspensión de clozapina.
Leucopenia/ granulocitopenia moderada	Recuento leucocitario total de 3.000-2.000/mm ³ y/o neutrófilos 1.500-1.000/mm ³ .
	Se recomienda la realización de hemograma diario, suspensión de tratamiento definitivamente, control de signos de infección y la realización de controles hasta un mes después de normalizados los glóbulos blancos y/o neutrófilos.
Leucopenia/ granulocitopenia severa	Recuento leucocitario total menor a 2.000/ mm ³ y/o neutrófilos menor a 1.000/ mm ³ .
	Se recomienda la realización de hemograma diario, suspensión definitiva del tratamiento, control de signos de infección y supervisión por parte del servicio de Hematología.
Agranulocitosis	Recuento de neutrófilos menor a 500/mm ³ .
	Se recomienda la realización de hemograma diario, suspensión definitiva del tratamiento, derivación al servicio de Hematología para su correcto tratamiento y posible administración de factores estimulantes de colonias.

que existen reportes de otros fármacos asociados a leucopenia o neutropenia, como es el caso de la carbamazepina, la olanzapina, la trifluoperazina y la clorpromazina (Woon et al., 2021). Por lo tanto, si se suspende la administración de clozapina debido a una disminución en el recuento de glóbulos blancos, continuar el tratamiento con cualquiera de estos medicamentos puede incrementar la severidad de la leucopenia (Woon et al., 2021).

6. Consideraciones acerca de los efectos adversos dermatológicos inducidos por el tratamiento del TB

En rigor, potencialmente todos los medicamentos pueden provocar reacciones alérgicas dermatológicas, cuyo rango varía desde formas leves –como el eritema multiforme y la dermatitis exfoliativa–, o formas más severas y eventualmente letales –como las vasculitis por hipersensibilidad a drogas, el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica– (Levenson y Ferrando, 2016). Dentro de los fármacos utilizados para el tratamiento del TB más vinculados con eventos adversos dermatológicos, se encuentran la carbamazepina y la lamotrigina (*ver Tabla 16*). No obstante, casi todos los tratamientos pueden provocar reacciones adversas dermatológicas. En este sentido, conviene agregar que la lamotrigina, la carbamazepina y la fenitoína pertenecen al grupo de medicamentos asociados a un alto riesgo de incidencia de síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell. Además, el riesgo de reacciones dermatológicas aumenta particularmente cuando se realizan incrementos rápidos de dosis de lamotrigina. Por lo tanto, se ha desarrollado un estricto protocolo de titulación que requiere iniciar con dosis de 25 mg y realizar incrementos graduales cada dos semanas (Jang et al., 2021). Así

Tabla 16. Esquema de titulación de lamotrigina en monoterapia o con tratamientos concomitantes con carbamazepina o divalproato de sodio (Jang et al., 2021)

Semana	Lamotrigina	Lamotrigina + carbamazepina	Lamotrigina + divalproato
1	25	50	12.5
2	25	50	12.5
3	50	100	25
4	50	100	25
5	100	200	50
6	200	400	100

también, es importante llevar a cabo un ajuste en el tratamiento si se administran concomitantemente inhibidores o inductores del citocromo P450, tales como carbamazepina o divalproato de sodio (Jang et al., 2021). Por último, han sido sugeridos algunos esquemas de titulación rápida alternativos con relativa seguridad, pero se debe sopesar en cada caso el riesgo y el beneficio (es decir, evaluar la urgencia clínica de alcanzar una dosis terapéutica del medicamento frente al riesgo de aparición de reacciones dermatológicas peligrosas) (Jang et al., 2021).

Referencias bibliográficas

- Alphs, L. D., & Anand, R. (1999). Clozapine: the commitment to patient safety. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 12, 39–42.
- Altschuler, L., Suppes, T., Black, D., Nolen, W. A., Keck, P. E., Jr, Frye, M. A., McElroy, S., Kupka, R., Grunze, H., Walden, J., Leverich, G., Denicoff, K., Luckenbaugh, D., & Post, R. (2003). Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *The American journal of psychiatry*, 160(7), 1252–1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1252>
- American Psychiatric Association - APA. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5* (5a. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association - APA. (2022). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). American Psychiatric Association.
- Angst, F., Stassen, H. H., Clayton, P. J., & Angst, J. (2002). Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *Journal of affective disorders*, 68(2–3), 167–181. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00377-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00377-9)
- ANMAT (1993). Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina. Disposición N°935/2000 (consultado el 25/08/2022).
- Bahji, A., Hawken, E. R., Cabrera, C., & Vazquez, G. (2019). Is stigma preventing knowledge translation and utilization of electroconvulsive therapy for depression?. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(1), 85–87. <https://doi.org/10.1111/acps.13035>
- Bahji, A., Zárate, C. A., & Vazquez, G. H. (2021). Ketamine for Bipolar Depression: A Systematic Review. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 24(7), 535–541. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab023>
- Baldaçara, L., Sanches, M., Cordeiro, D. C., & Jackowski, A. P. (2011). Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 33(1), 30–39. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462011000100008>
- Baldessarini R.J., Pompili M., Tondo L. (2012) Bipolar Disorder. En R. Simon y R. Hales (Eds) *Textbook of Suicide Assessment and Management*. 2nd edition, American Psychiatric Publishing, Arlington, pp 159–175.

- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2008). Lithium and suicidal risk. *Bipolar disorders*, 10(1), 114–115. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00550.x>
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2009). Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anticonvulsants. *Pharmacopsychiatry*, 42(2), 72–75. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103291>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Hennen, J. (2003). Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *The Journal of clinical psychiatry*, 64 Suppl 5, 44–52.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Vázquez, G. H. (2021). Commentary: Lithium treatment for bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 23(1), 93–94. <https://doi.org/10.1111/bdi.12997>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F. K., & Hennen, J. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders*, 8(5 Pt 2), 625–639. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Pinna, M., Nuñez, N., & Vázquez, G. H. (2019). Suicidal risk factors in major affective disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.167>
- Baldessarini, R. J., Vázquez, G. H., & Tondo, L. (2020). Bipolar depression: a major unsolved challenge. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0160-1>
- Barbui, C., Esposito, E., & Cipriani, A. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ: Canadian Medical Association journal=Journal de l'Association medicale canadienne*, 180(3), 291–297. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081514>
- Bartoli, F. (2022). Mixed features and suicidal behavior in bipolar disorder: A clinical relationship that calls for lithium treatment. *Bipolar disorders*, 24(1), 8–9. <https://doi.org/10.1111/bdi.13120>
- Bartoli, F., Crocarno, C., & Carrà, G. (2020). Clinical correlates of DSM-5 mixed features in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 276, 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.035>
- Battaglia, J., Lindborg, S. R., Alaka, K., Meehan, K., & Wright, P. (2003). Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *The American journal of emergency medicine*, 21(3), 192–198. [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(02\)42249-8](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(02)42249-8)
- Bauer, M., London, E. D., Rasgon, N., Berman, S. M., Frye, M. A., Altshuler, L. L., Mandelkern, M. A., Bramen, J., Voytek, B., Woods, R., Mazziotta, J. C., & Whybrow, P. C. (2005). Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Molecular psychiatry*, 10(5), 456–469. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001647>
- Brendel R.W, Wei M., Lagomarsino I.T., et al. (2010). Care of suicidal patient, in *Massachusetts General Handbook of General Hospital Psychiatry*, 6th edition. Stern T.A., Fricchione G.L., Cassem N.H., et al. Philadelphia PA, Saunders-Elsevier pp 541-554
- Busch, K. A., Fawcett, J., & Jacobs, D. G. (2003). Clinical correlates of inpatient suicide. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(1), 14–19. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0105>
- Calabrese, J. R., Keck, P. E., Jr, Macfadden, W., Minkwitz, M., Ketter, T. A., Weisler, R. H., Cutler, A. J., McCoy, R., Wilson, E., & Mullen, J. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *The American journal of psychiatry*, 162(7), 1351–1360. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1351>
- Calabrese, J. R., Ketter, T. A., Youakim, J. M., Tiller, J. M., Yang, R., & Frye, M. A. (2010). Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(10), 1363–1370. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05900gr>
- Calabrese, J. R., Kimmel, S. E., Woyshville, M. J., Rapport, D. J., Faust, C. J., Thompson, P. A., & Meltzer, H. Y. (1996). Clozapine for treatment-refractory mania. *The American journal of psychiatry*, 153(6), 759–764. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.6.759>
- Carlson, P. J., Merlock, M. C., & Suppes, T. (2004). Adjunctive stimulant use in patients with bipolar disorder: treatment of residual depression and sedation. *Bipolar disorders*, 6(5), 416–420. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00132.x>

- Carvalho A., Vieta, E. (Eds.) (2017). *Tratamiento del Trastorno Bipolar. Estrategias clínicas integradoras & orientaciones futuras*. Oxford University Press, 473 p.
- Chatterton, M. L., Stockings, E., Berk, M., Barendregt, J. J., Carter, R., & Mihalopoulos, C. (2017). Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: Network meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 210(5), 333-341. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.195321>
- Chen, J., Yang, P., Zhang, Q., Chen, R., Wang, P., Liu, B., Sun, W., Jian, X., Xiang, S., Zhou, J., Li, N., Wang, K., Gao, C., Wen, Y., Wu, C., Zhang, J., Zhao, Y., Yang, Q., Li, M., Stewart, R., ... Shi, Y. (2021). Genetic risk of clozapine-induced leukopenia and neutropenia: a genome-wide association study. *Translational psychiatry*, 11(1), 343. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01470-z>
- Chiang, K.-J., Tsai, J.-C., Liu, D., Lin, C.-H., Chiu, H.-L., & Chou, K.-R. (2017). Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A metaanalysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 12(5), e0176849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176849>
- Chu, C.-S., Stubbs, B., Chen, T.-Y., Tang, C.-H., Li, D.-J., Yang, W.-C., Wu, C.-K., Carvalho, A. F., Vieta, E., Miklowitz, D. J., Tseng, P.-T., & Lin, P.-Y. (2018). The effectiveness of adjunct mindfulness-based intervention in treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 225, 234–245. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.025>
- Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spineli, L. M., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 378(9799), 1306–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60873-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60873-8)
- Citrome L. (2012). Inhaled loxapine for agitation revisited: focus on effect sizes from 2 Phase III randomised controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder. *International journal of clinical practice*, 66(3), 318–325. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02890.x>
- Cooper, S. J., Reynolds, G. P., With expert co-authors (in alphabetical order); Barnes, T., England, E., Haddad, P. M., Heald, A., Holt, R., Lingford-Hughes, A., Osborn, D., McGowan, O., Patel, M. X., Paton, C., Reid, P., Shiers, D., & Smith, J. (2016). BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(8), 717–748. <https://doi.org/10.1177/0269881116645254>
- Dargél A. A. (2022). Beyond evidence and toward a patient-centered management of bipolar disorder mixed states in real-world practice. *Bipolar disorders*, 24(4), 434–436. <https://doi.org/10.1111/bdi.13197>
- De Filippis, S., Cuomo, I., Lionetto, L., Janiri, D., Simmaco, M., Caloro, M., De Persis, S., Piazzis, G., Simonetti, A., Telesforo, C. L., Sciarretta, A., Caccia, F., Gentile, G., Kotzalidis, G. D., & Girardi, P. (2013). Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy*, 33(6), 603–614. <https://doi.org/10.1002/phar.1260>
- DeJongh, B. M. (2021). Clinical pearls for the monitoring and treatment of antipsychotic induced metabolic syndrome. *The mental health clinician*, 11(6), 311–319. <https://doi.org/10.9740/mhc.2021.11.311>
- El-Mallakh, R. S., Vöhringer, P. A., Ostacher, M. M., Baldassano, C. F., Holtzman, N. S., Whitham, E. A., Thommi, S. B., Goodwin, F. K., & Ghaemi, S. N. (2015). Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: A STEP-BD randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 184, 318–321. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.054>
- Fagiolini, A., Coluccia, A., Maina, G., Forgione, R. N., Goracci, A., Cuomo, A., & Young, A. H. (2015). Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS drugs*, 29(9), 725–740. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0275-6>
- Faurholt-Jepsen, M., Vinberg, M., Frost, M., Christensen, E. M., Bardram, J. E., & Kessing, L. V. (2015). Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17(7), 715–728. <https://doi.org/10.1111/bdi.12332>
- Fava, G. A., & Cosci, F. (2019). Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs. *The Journal of clinical psychiatry*, 80(6), 19com12794. <https://doi.org/10.4088/JCP.19com12794>
- FDA. Drugs Safety. Lithium carbonate Tablets USP, Lithium carbonate Capsules USP, Lithium Oral Solution USP. Roxane Laboratories, Inc. Revised September 2022. Reference ID: 3031563. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017812s028,018421s027lbl.pdf

- Forte, A., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vázquez, G. H., Pompili, M., & Girardi, P. (2015). Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *Journal of affective disorders*, 178, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
- Frye, M. A., Grunze, H., Suppes, T., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, Walden, J., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Nakelsky, S., Hwang, S., Mintz, J., & Post, R. M. (2007). A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 164(8), 1242–1249. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06060981>
- Frye, M. A., Ha, K., Kanba, S., Kato, T., McElroy, S. L., Özerdem, A., Vázquez, G., & Vieta, E. (2011). International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(10), 1295–1310. <https://doi.org/10.4088/JCP.10123co1c>
- Garriga, M., Pacchiarotti, I., Kasper, S., Zeller, S. L., Allen, M. H., Vázquez, G., Baldaçara, L., San, L., McAllister-Williams, R. H., Fountoulakis, K. N., Courtet, P., Naber, D., Chan, E. W., Fagiolini, A., Möller, H. J., Grunze, H., Llorca, P. M., Jaffe, R. L., Yatham, L. N., Hidalgo-Mazzei, D., ... Vieta, E. (2016). Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 17(2), 86–128. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1132007>
- Garvey, K. A., Penn, J. V., Campbell, A. L., Esposito-Smythers, C., & Spirito, A. (2009). Contracting for safety with patients: clinical practice and forensic implications. *The journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 37(3), 363–370.
- Geoffroy, P. A., Etain, B., Henry, C., & Bellivier, F. (2012). Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS neuroscience & therapeutics*, 18(12), 957–964. <https://doi.org/10.1111/cns.12017>
- Ghaemi, S. N., Rosenquist, K. J., Ko, J. Y., Baldassano, C. F., Kontos, N. J., & Baldessarini, R. J. (2004). Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 161(1), 163–165. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.163>
- Ghaemi, S. N., Wingo, A. P., Filkowski, M. A., & Baldessarini, R. J. (2008). Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 118(5), 347–356. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01257.x>
- Gijsman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., Nolen, W. A., & Goodwin, G. M. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *The American journal of psychiatry*, 161(9), 1537–1547. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1537>
- Gitlin M. (2016). Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0068-y>
- Goikolea, J. M., Colom, F., Torres, I., Capapey, J., Valentí, M., Undurraga, J., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2013). Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *Journal of affective disorders*, 144(3), 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.038>
- Goldberg, J. F., Perlis, R. H., Bowden, C. L., Thase, M. E., Miklowitz, D. J., Marangell, L. B., Calabrese, J. R., Nierenberg, A. A., & Sachs, G. S. (2009). Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *The American journal of psychiatry*, 166(2), 173–181. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050746>
- Goodwin F.K., Jamison K.R. (2007) *Manic-Depressive Illness and Recurrent Depression*. Oxford University Press, New York, USA.
- Goodwin, F. K., Fireman, B., Simon, G. E., Hunkeler, E. M., Lee, J., & Revicki, D. (2003). Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290(11), 1467–1473. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1467>
- Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., Coghill, D. R., Fazel, S., Geddes, J. R., Grunze, H., Holmes, E. A., Howes, O., Hudson, S., Hunt, N., Jones, I., Macmillan, I. C., McAllister-Williams, H., Miklowitz, D. R., Morriss, R., Munafò, M., ... Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>

- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Granneman, G. R., Schneck, D. W., Cavanaugh, J. H., & Witt, G. F. (1996). Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *The Journal of clinical psychiatry*, 57(5), 204–206.
- Gruber, N. P., Dilsaver, S. C., Shoaib, A. M., & Swann, A. C. (2000). ECT in mixed affective states: a case series. *The journal of ECT*, 16(2), 183–188. <https://doi.org/10.1097/00124509-200006000-00010>
- Grunze, H., Kasper, S., Goodwin, G., Bowden, C., Möller, H. J., & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2004). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 5(3), 120–135. <https://doi.org/10.1080/15622970410029924>
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Azorin, J. M., Yatham, L., Mosolov, S., Möller, H. J., Kasper, S., & Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2018). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 19(1), 2–58. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>
- Heeren, O., Sánchez De Carmona, M., Vásquez, G., Córdoba, R., Forero, J., Madrid, L., Lara, D., Medina, R., & Meza, L. (2011). Tratamiento psicofarmacológico del trastorno bipolar en América Latina [Psychopharmacological treatment of bipolar disorder in Latin American]. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 4(4), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.08.001>
- Hjelholt, A. J., Andersen, C. U., & Steffensen, C. (2021). *Ugeskrift for læger*, 183(21), V10200794.
- Howland R. H. (1994). Lithium-induced renal dysfunction. *Journal of clinical psychopharmacology*, 14(6), 435–436. <https://doi.org/10.1097/00004714-199412000-00018>
- Hui, T. P., Kandola, A., Shen, L., Lewis, G., Osborn, D. P. J., Geddes, J. R., & Hayes, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(2), 94–115. <https://doi.org/10.1111/acps.13062>
- Jang, Y., Moon, J., Kim, N., Kim, T. J., Jun, J. S., Shin, Y. W., Chang, H., Kang, H. R., Lee, S. T., Jung, K. H., Park, K. I., Jung, K. Y., Chu, K., & Lee, S. K. (2021). A new rapid titration protocol for lamotrigine that reduces the risk of skin rash. *Epilepsia open*, 6(2), 394–401. <https://doi.org/10.1002/epi4.12495>
- Joshi, A. B., Bow, A., & Aguius, M. (2019). Pharmacological Therapies in Bipolar Disorder: a Review of Current Treatment Options. *Psychiatria Danubina*, 31(Suppl 3), 595–603.
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of affective disorders*, 73(1-2), 123–131. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00332-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00332-4)
- Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., & Strakowski, S. M. (1998). Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 6, 74–82.
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., Uher, R., & CANMAT Depression Work Group (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 61(9), 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
- Ketter T. A. (2008). Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 69 Suppl 5, 9–15.
- Kimmel, S. E., Calabrese, J. R., Woyshtville, M. J., & Meltzer, H. Y. (1994). Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 55 Suppl B, 91–93.
- Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Nomura, I., Hatano, M., & Iwata, N. (2022). Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Molecular psychiatry*, 27(2), 1136–1144. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01334-4>

- Krüger, S., Trevor Young, L., & Bräunig, P. (2005). Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar disorders*, 7(3), 205–215. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00197.x>
- Kukopulos, A., Caliri, B., Tundo, A., Minnai, G., Floris, G., Reginaldi, D., & Tondo, L. (1983). Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Comprehensive psychiatry*, 24(3), 249–258. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(83\)90076-7](https://doi.org/10.1016/0010-440x(83)90076-7)
- Kwentus, J., Riesenberg, R. A., Marandi, M., Manning, R. A., Allen, M. H., Fishman, R. S., Spyker, D. A., Kehne, J. H., & Cassella, J. V. (2012). Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar disorders*, 14(1), 31–40. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00975.x>
- Lenox, R. H., Newhouse, P. A., Creelman, W. L., & Whitaker, T. M. (1992). Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *The Journal of clinical psychiatry*, 53(2), 47–52.
- Leon, A. C., Fiedorowicz, J. G., Solomon, D. A., Li, C., Coryell, W. H., Endicott, J., Fawcett, J., & Keller, M. B. (2014). Risk of suicidal behavior with antidepressants in bipolar and unipolar disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(7), 720–727. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08744>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Levenson, J. L., & Ferrando S. J. (Eds.) (2016). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill*. Second edition. American Psychiatric Publishing, 863 p.
- Lim, H. K., Kim, J. J., Pae, C. U., Lee, C. U., Lee, C., & Paik, I. H. (2010). Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology*, 62(2), 81–86. <https://doi.org/10.1159/000315437>
- Lin, D., Mok, H., & Yatham, L. N. (2006). Polytherapy in bipolar disorder. *CNS drugs*, 20(1), 29–42. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620010-00003>
- Loebel, A., Cucchiari, J., Silva, R., Kroger, H., Hsu, J., Sarma, K., & Sachs, G. (2014). Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The American journal of psychiatry*, 171(2), 160–168. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070984>
- López-Muñoz, F., Shen, W. W., D'Ocon, P., Romero, A., & Álamo, C. (2018). A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 2143. <https://doi.org/10.3390/ijms19072143>
- Lorenzo, L. S., Vázquez, G. H., Zaratiegui, R. M., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2012). Characteristics of bipolar disorder patients given antidepressants. *Human psychopharmacology*, 27(5), 486–491. <https://doi.org/10.1002/hup.2253>
- Malhi, G.S., Bell, E., Boyce, P., Bassett, D., Berk, M., Bryant, R., Gitlin, M., Hamilton, A., Hazell, P., Hopwood, M.,... (2020). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar disorders*, Vol. 22, Issue 8: 805–821.
- Mann, J. J., & Malone, K. M. (1997). Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biological psychiatry*, 41(2), 162–171. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00217-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00217-x)
- Mantovani, C., Labate, C. M., Sponholz, A., Jr, de Azevedo Marques, J. M., Guapo, V. G., de Simone Brito dos Santos, M. E., Pazin-Filho, A., & Del-Ben, C. M. (2013). Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(3), 306–312. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182900fd6>
- Marangell, L. B., Bauer, M. S., Dennehy, E. B., Wisniewski, S. R., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Oquendo, M. A., Frank, E., Perlis, R. H., Martinez, J. M., Fagiolini, A., Otto, M. W., Chessick, C. A., Zboyan, H. A., Miyahara, S., Sachs, G., & Thase, M. E. (2006). Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar disorders*, 8(5 Pt 2), 566–575. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00369.x>
- Marsálek M. (2000). Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry*, 33 Suppl 1, 14–33. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7672>

- Marzani, G., & Price Neff, A. (2021). Bipolar Disorders: Evaluation and Treatment. *American family physician*, 103(4), 227–239.
- McElroy, S. L., Weisler, R. H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., Agambaram, V., Merideth, C., Nordenhem, A., Young, A. H., & EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 163–174. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04942gre>
- McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Goldstein, B. I., Taylor, V. H., Schaffer, A., Beaulieu, S., Kemp, D. E., & Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force (2012). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 24(1), 69–81.
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *Lancet (London, England)*, 396(10265), 1841–1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- Medda, P., Perugi, G., Zanillo, S., Ciuffa, M., Rizzato, S., & Cassano, G. B. (2010). Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *The journal of ECT*, 26(2), 82–86. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181b00f1e>
- Meehan, K., Zhang, F., David, S., Tohen, M., Janicak, P., Small, J., Koch, M., Rizk, R., Walker, D., Tran, P., & Breier, A. (2001). A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(4), 389–397. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00006>
- Melo, M. C. A., Daher, E. D. F., Albuquerque, S. G. C., & de Bruin, V. M. S. (2016). Exercise in bipolar patients: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* (Vol. 198, pp. 32–38). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.004>
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., & International Suicide Prevention Trial Study Group (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*, 60(1), 82–91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
- Miklowitz, D. J., Efthimiou, O., Furukawa, T. A., Scott, J., McLaren, R., Geddes, J. R., & Cipriani, A. (2021). Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 141–150. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2993>
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Parikh, S. V., Ravindran, A. V., & CANMAT Depression Work Group (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 61(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- Mohammad, O., & Osser, D. N. (2014). The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an algorithm for acute mania. *Harvard review of psychiatry*, 22(5), 274–294. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000018>
- Muralidharan, K., Ali, M., Silveira, L. E., Bond, D. J., Fountoulakis, K. N., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2013). Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Journal of affective disorders*, 150(2), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.032>
- Murphy, N., Redahan, L., & Lally, J. (2022). Management of lithium intoxication. *BJPsych Advances*, 1-10. [doi:10.1192/bja.2022.7](https://doi.org/10.1192/bja.2022.7)
- Nemeroff C. B. (2003). Safety of available agents used to treat bipolar disorder: focus on weight gain. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(5), 532–539. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0506>
- Newcomer J. W. (2006). Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(11), e16.
- Nilsson, P. M., Tuomilehto, J., & Rydén, L. (2019). The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? *European journal of preventive cardiology*, 26(2_suppl), 33–46. <https://doi.org/10.1177/2047487319886404>

- O'Brien, B., Lee, D., Swann, A. C., Mathew, S. J., & Lijffijt, M. (2020). Psychotherapy for Mixed Depression and Mixed Mania. *Psychiatric Clinics*, 43(1), 199–211. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.014>
- Ogawa, Y., Tajika, A., Takeshima, N., Hayasaka, Y., & Furukawa, T. A. (2014). Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy. *CNS Drugs*, 28(11), 989–1003. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0197-8>
- Olfson, M., Wall, M., Wang, S., Crystal, S., Liu, S. M., Gerhard, T., & Blanco, C. (2016). Short-term Suicide Risk After Psychiatric Hospital Discharge. *JAMA psychiatry*, 73(11), 1119–1126. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2035>
- Orsolini, L., Tomasetti, C., Valchera, A., Vecchiotti, R., Matarazzo, I., Vellante, F., Iasevoli, F., Buonaguro, E. F., Fornaro, M., Fiengo, A. L., Martinotti, G., Mazza, M., Perna, G., Carano, A., De Bartolomeis, A., Di Giannantonio, M., & De Berardis, D. (2016). An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert opinion on drug safety*, 15(10), 1329–1347. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1201475>
- Oud, M., Mayo-Wilson, E., Braidwood, R., Schulte, P., Jones, S. H., Morriss, R., Kupka, R., Cuijpers, P., & Kendall, T. (2016). Psychological interventions for adults with bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 208(3), 213–222. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.157123>
- Pacchiarotti, I., Anmella, G., Colomer, L., & Vieta, E. (2020). How to treat mania. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 142(3), 173–192. <https://doi.org/10.1111/acps.13209>
- Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., González-Pinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altshuler, L. L., Calabrese, J. R., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1249–1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
- Pallanti, S., Grassi, G., Antonini, S., Quercioli, L., Salvadori, E., & Hollander, E. (2014). rTMS in resistant mixed states: an exploratory study. *Journal of affective disorders*, 157, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.024>
- Pallaskorpi, S., Suominen, K., Ketokivi, M., Valtonen, H., Arvilommi, P., Mantere, O., Leppämäki, S., & Isometsä, E. (2017). Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: A 5-year follow-up study. *Bipolar disorders*, 19(1), 13–22. <https://doi.org/10.1111/bdi.12464>
- Perrin, E., Anand, E., Dyachkova, Y., Wagner, T., Frediani, S., Ballerini, A., & OBS-IM investigators group (2012). A prospective, observational study of the safety and effectiveness of intramuscular psychotropic treatment in acutely agitated patients with schizophrenia and bipolar mania. *European psychiatry: The journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(4), 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.04.005>
- Perugi, G., Medda, P., Toni, C., Mariani, M. G., Socci, C., & Mauri, M. (2017). The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Current neuropharmacology*, 15(3), 359–371. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642>
- Perugi, G., Medda, P., Barbuti, M., Novi, M., & Tripodi, B. (2020). The Role of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Severe Bipolar Mixed State. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.010>
- Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A., & Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 7(1), 64–77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Pompili, M. (2010). Exploring the phenomenology of suicide. *Suicide & life-threatening behavior*, 40(3), 234–244. <https://doi.org/10.1521/suli.2010.40.3.234>
- Pompili, M., & Baldessarini, R. J. (2010). Epilepsy: Risk of suicidal behavior with antiepileptic drugs. *Nature reviews. Neurology*, 6(12), 651–653. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.165>
- Pompili, M., Vázquez, G. H., Forte, A., Morrissette, D. A., & Stahl, S. M. (2020). Pharmacologic Treatment of Mixed States. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 167–186. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.015>
- Post, R. M., Leverich, G. S., Nolen, W. A., Kupka, R. W., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., McElroy, S., Keck, P., Grunze, H., Walden, J., & Stanley Foundation Bipolar Network (2003). A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar disorders*, 5(6), 396–406. <https://doi.org/10.1046/j.1399-5618.2003.00065.x>

- Praharaj, S. K., Ram, D., & Arora, M. (2009). Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *Journal of affective disorders*, 117(3), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.12.020>
- Price, A. L., & Marzani-Nissen, G. R. (2012). Bipolar disorders: a review. *American family physician*, 85(5), 483–493.
- Prien, R. F., Himmelhoch, J. M., & Kupfer, D. J. (1988). Treatment of mixed mania. *Journal of affective disorders*, 15(1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(88\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0165-0327(88)90003-1)
- Raveendran, N. S., Tharyan, P., Alexander, J., Adams, C. E., & TREC-India II Collaborative Group (2007). Rapid tranquilisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335(7625), 865. <https://doi.org/10.1136/bmj.39341.608519.BE>
- Reinares, M., Rosa, A. R., Franco, C., Goikolea, J. M., Fountoulakis, K., Siamouli, M., Gonda, X., Frangou, S., & Vieta, E. (2013). A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(2), 485–496. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000491>
- Reischies, F. M., Hartikainen, J., & Berghöfer, A. (2002a). Initial lithium and valproate combination therapy in acute mania. *Neuropsychobiology*, 46 Suppl 1, 22–27. <https://doi.org/10.1159/000068020>
- Reischies, F. M., Hartikainen, J., & Berghöfer, A. M. (2002b). Initial triple therapy of acute mania, adding lithium and valproate to neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*, 35(6), 244–246. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36392>
- Rhee, T. G., Olfson, M., Nierenberg, A. A., & Wilkinson, S. T. (2020). 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings. *The American journal of psychiatry*, 177(8), 706–715. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19091000>
- Rihmer Z. (2006) Suicide Prevention. En *Bipolar Psychopharmacotherapy*. Akiskal H.S. & Tohen M. (Eds.) John Wiley & Sons Ltd. West Sussex U.K.
- Rihmer Z., Belso N., Kiss K. (2002) Strategies for suicide prevention. *Current Opinion in Psychiatry*, 15: 83-87.
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., Moreno, D. H., Sinyor, M., Kessing, L. V., Turecki, G., Weizman, A., Azorin, J. M., Ha, K., Reis, C., Cassidy, F., Goldstein, T., Rihmer, Z., Beautrais, A., Chou, Y. H., Diazgranados, N., Levitt, A. J., Zarate, C. A., Jr, & Yatham, L. (2015). Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(9), 785–802. <https://doi.org/10.1177/0004867415594427>
- Selle, V., Schalkwijk, S., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2014). Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*, 47(2), 43–52. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363258>
- Serra, G., Demontis, F., Serra, F., De Chiara, L., Spoto, A., Girardi, P., Vidotto, G., & Serra, G. (2014). Memantine: New prospective in bipolar disorder treatment. *World journal of psychiatry*, 4(4), 80–90. <https://doi.org/10.5498/wjp.v4.i4.80>
- Sharma, V., Persad, E., Mazmanian, D., & Karunaratne, K. (1993). Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 38(2), 137–139. <https://doi.org/10.1177/070674379303800213>
- Sher, L., Carballo, J. J., Grunebaum, M. F., Burke, A. K., Zalsman, G., Huang, Y. Y., Mann, J. J., & Oquendo, M. A. (2006). A prospective study of the association of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with lethality of suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 8(5 Pt 2), 543–550. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00319.x>
- Small, J. G., Klapper, M. H., Kellams, J. J., Miller, M. J., Milstein, V., Sharpley, P. H., & Small, I. F. (1988). Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Archives of general psychiatry*, 45(8), 727–732. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800320037004>
- Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar disorders*, 19(7), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bdi.12543>
- Strakowski, S. M., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, & West, S. A. (1996). Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 153(5), 674–676. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.5.674>

- Strejilevich, S., Vázquez, G., García Boneto, G., Zaratiegui, R., Vilapriño, J. J., Herbst, L., Silva, A., Lupo, C., & Cetkovich-Bakmas, M. (2010a). [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Ver-tex Revista Argentina de Psiquiatría*, 21 Suppl II, Consenso, 3–55. <https://doi.org/10.1267/science.040579197>
- Suppes, T., Webb, A., Paul, B., Carmody, T., Kraemer, H., & Rush, A. J. (1999). 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. *The American journal of psychiatry*, 156(8), 1164–1169. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1164>
- Swann, A. C., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Dilsaver, S. C., & Morris, D. D. (2002). Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 26(4), 530–536. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00390-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00390-6)
- Swann, A. C., Bowden, C. L., Morris, D., Calabrese, J. R., Petty, F., Small, J., Dilsaver, S. C., & Davis, J. M. (1997). Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Archives of general psychiatry*, 54(1), 37–42. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830130041008>
- Swann, A. C., Lafer, B., Perugi, G., Frye, M. A., Bauer, M., Bahk, W. M., Scott, J., Ha, K., & Suppes, T. (2013). Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *The American journal of psychiatry*, 170(1), 31–42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030301>
- Thase M. E. (2006). Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Development and psychopathology*, 18(4), 1213–1230. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060585>
- Thase M. E. (2012). Bipolar disorder maintenance treatment: monitoring effectiveness and safety. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(4), e15. <https://doi.org/10.4088/JCP.10060tx4cc>
- Thase, M. E., Macfadden, W., Weisler, R. H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., Calabrese, J. R., & BOLDER II Study Group (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(6), 600–609. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7>
- Tohen, M., Kanba, S., McIntyre, R. S., Fujikoshi, S., & Katagiri, H. (2014). Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. *Journal of affective disorders*, 164, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.003>
- Tohen, M., Katagiri, H., Fujikoshi, S., & Kanba, S. (2013). Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *Journal of affective disorders*, 149(1-3), 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.022>
- Tohen, M., McDonnell, D. P., Case, M., Kanba, S., Ha, K., Fang, Y. R., Katagiri, H., & Gomez, J. C. (2012). Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 201(5), 376–382. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.108357>
- Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., Ketter, T. A., Sachs, G., Bowden, C., Mitchell, P. B., Centorrino, F., Risser, R., Baker, R. W., Evans, A. R., Beymer, K., Dube, S., Tollefson, G. D., & Breier, A. (2003). Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of general psychiatry*, 60(11), 1079–1088. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1079>
- Tohen, M., Chengappa, K. N., Suppes, T., Zarate, C. A., Jr, Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Kupfer, D. J., Baker, R. W., Risser, R. C., Keeter, E. L., Feldman, P. D., Tollefson, G. D., & Breier, A. (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of general psychiatry*, 59(1), 62–69. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.1.62>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2016). Suicidal Behavior in Mood Disorders: Response to Pharmacological Treatment. *Current psychiatry reports*, 18(9), 88. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0715-0>
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., & Floris, G. (1998). Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 638–645. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.638>
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., Floris, G., Silvetti, F., & Tohen, M. (1998). Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 59(8), 405–414. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n0802>

- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Vázquez, G., Lepri, B., & Visioli, C. (2013). Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 127(5), 355–364. <https://doi.org/10.1111/acps.12023>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2021). Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 23(1), 14–23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>
- Tondo, L., Vázquez, G., & Baldessarini, R. J. (2010). Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 121(6), 404–414. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01514.x>
- Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2012). Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology: Official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(4), 851–864. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.306>
- Vázquez, G. H., Camino, S., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2017). Potential Novel Treatments for Bipolar Depression: Ketamine, Fatty Acids, Anti-inflammatory Agents, and Probiotics. *CNS & neurological disorders drug targets*, 16(8), 858–869. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170728165648>
- Vázquez, G. H., Holtzman, J. N., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2015). Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 183, 258–262. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.016>
- Vázquez, G. H., Lolich, M., Cabrera, C., Jokic, R., Kolar, D., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 225, 756–760. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.006>
- Vázquez, G. H., Streljevič, S., García Bonetto, G., Cetkovich-Bakmas, M., Zaratiegui, R., Lagomarsino, A., Goldchuk, A., Kalina, E., Herbst, L., Gutiérrez, B., & Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (2005). Consenso argentino sobre el tratamiento de los Trastornos Bipolares [Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 16 Suppl, 3–24.
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2013). Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(7), 1673–1685. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000023>
- Vázquez, G., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2011). Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: a meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry*, 44(1), 21–26. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265198>
- Wehr, T. A., & Goodwin, F. K. (1979). Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Archives of general psychiatry*, 36(5), 555–559. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780050065007>
- Woon, L. S., Tee, C. K., Gan, L., Deang, K. T., & Chan, L. F. (2018). Olanzapine-induced and Risperidone-induced Leukopenia: A Case of Synergistic Adverse Reaction? *Journal of psychiatric practice*, 24(2), 121–124. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000292>
- Xiong, J., Lipsitz, O., Chen-Li, D., Rosenblatt, J. D., Rodrigues, N. B., Carvalho, I., Lui, L. M. W., Gill, H., Narsi, F., Mansour, R. B., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2021). The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 134, 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.038>
- Xuan, R., Li, X., Qiao, Y., Guo, Q., Liu, X., Deng, W., Hu, Q., Wang, K., & Zhang, L. (2020). Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 290, 113116. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113116>
- Yarar, C., Yakut, A., Carman, K. B., Sahin, S., Kocak, O., Ozkan, S., & Bal, C. (2021). Metoclopramide-Induced Acute Dystonia: Data From a Pediatric Emergency Unit. *Pediatric emergency care*, 37(9), e528–e533. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001960>
- Yatham, L. N., Chakrabarty, T., Bond, D. J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J. M., Kauer-Sant'Anna, M., Malhi, G., ... Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar disorders*, 23(8), 767–788. <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>

- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczynski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Ye, B.-Y., Jiang, Z.-Y., Li, X., Cao, B., Cao, L.-P., Lin, Y., Xu, G.-Y., & Miao, G.-D. (2016). Effectiveness of cognitive behavioral therapy in treating bipolar disorder: An updated meta-analysis with randomized controlled trials. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(8), 351–361. <https://doi.org/10.1111/pcn.12399>
- Yildiz, A., Nikodem, M., Vieta, E., Correll, C. U., & Baldessarini, R. J. (2015). A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychological Medicine*, 45(2), 299–317. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001305>
- Yilmaz, S., Huguet, A., Kisely, S., Rao, S., Wang, J., Baur, K., Price, M., O'Mahen, H., & Wright, K. (2022). Do psychological interventions reduce symptoms of depression for patients with Bipolar I or II Disorder? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 301. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.112>
- Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., Philips, N., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., & EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 150–162. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04995gre>
- Zárate, C. A., Jr, Brutsche, N. E., Ibrahim, L., Franco-Chaves, J., Diazgranados, N., Cravchik, A., Selter, J., Marquardt, C. A., Liberty, V., & Luckenbaugh, D. A. (2012). Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biological psychiatry*, 71(11), 939–946. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>
- Zárate, C. A., Jr, Payne, J. L., Singh, J., Quiroz, J. A., Luckenbaugh, D. A., Denicoff, K. D., Charney, D. S., & Manji, H. K. (2004). Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biological psychiatry*, 56(1), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.013>
- Zimbroff, D. L., Marcus, R. N., Manos, G., Stock, E., McQuade, R. D., Auby, P., & Oren, D. A. (2007). Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *Journal of clinical psychopharmacology*, 27(2), 171–176. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b13e318033bd5e>



CAPÍTULO 4

MANEJO DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES EN EL CONTEXTO DE SITUACIONES ESPECIALES: PACIENTES RESISTENTES AL TRATAMIENTO, LA MUJER EN EL PERÍODO PERINATAL, EL TRASTORNO BIPOLAR EN LA ETAPA INFANTOJUVENIL Y EN LOS ADULTOS MAYORES

I. El trastorno bipolar resistente al tratamiento (TBRT)

1. Introducción

El trastorno bipolar resistente al tratamiento (TBRT) es común, aunque su exacta prevalencia se desconoce debido a la gran variabilidad de definiciones existentes entre los estudios (Poon et al., 2012). El tratamiento de la depresión bipolar –que es la forma clínica más frecuente de presentación de la enfermedad– es uno de los desafíos clínicos más importantes en psiquiatría (Vázquez et al., 2013). En efecto, los pacientes diagnosticados con trastorno bipolar (TB) pasan una gran cantidad de tiempo experimentando síntomas depresivos subsindrómicos o cursando episodios depresivos mayores que impactan negativamente sobre su calidad de vida (Judd y Akiskal, 2003; Post, 2005).

Actualmente, la evidencia indica que solo un 40 % de los pacientes con depresión bipolar responde al tratamiento con quetiapina –que es, de hecho, el fármaco propuesto como primera alternativa terapéutica en la última guía CANMAT (Yatham et al., 2018)– luego de 8 semanas, y los resultados son incluso menos

favorables que con otros fármacos de primero y segundo nivel de recomendación como el litio, lamotrigina o la combinación olanzapina/fluoxetina (De Fruyt et al., 2012; Geddes et al., 2009; Yatham et al., 2003; Sidor et al., 2011).

Por otro lado, la adición de antidepresivos al tratamiento con estabilizadores del ánimo es útil en menos de un cuarto de los pacientes con depresión bipolar (Sachs et al., 2011). Asimismo, la respuesta al tratamiento farmacológico del episodio maníaco en monoterapia es del 40-60 % aproximadamente, y puede alcanzar casi al 80 % cuando se recurre a la combinación de litio o un anticonvulsivante con un antipsicótico (Tamayo et al., 2010).

Con el objetivo de aportar claridad al momento de realizar estudios venideros que busquen evaluar la eficacia de intervenciones tanto farmacoterapéuticas como no farmacoterapéuticas, un consenso de expertos (Hidalgo-Mazzei et al., 2019) ha acordado las siguientes definiciones:

- TBRT-depresión: es la falla para alcanzar y mantener la remisión sintomática o tolerar dos ensayos terapéuticos en forma adecuada, por al menos 8 semanas, a dosis terapéuticas, con una apropiada adherencia al tratamiento de monoterapia (con olanzapina/fluoxetina, lamotrigina, quetiapina o lurasidona) o al menos uno de estos en combinación con valproato, lamotrigina o litio.
- TBRT-manía: es la ausencia de una reducción significativa del score de YMRS o un aumento significativo de MADRS o HDRS y un puntaje de HDRS mayor a 6.
- TBRT-mantenimiento: es la ausencia de cambios en la frecuencia de episodios o un puntaje de MADRS o HDRS mayor a 6 o YMRS mayor a 7 entre episodios.

Tabla 1. Criterios de depresión bipolar resistente al tratamiento

Criterio

Paciente diagnosticado con TBs I/II, de acuerdo con la definición del DSM-5, que cumple criterios para un episodio depresivo mayor moderado/severo y, además, que ha fallado en alcanzar la remisión sintomática luego de 8 semanas o no ha tolerado dos ensayos diferentes durante 8 semanas a dosis adecuadas con:

- a. al menos dos fármacos del grupo A en monoterapia; o bien,
- b. al menos un fármaco del grupo A en monoterapia y uno del grupo A en combinación con un tratamiento diferente de los que figuran en el grupo B.

Fármacos del grupo A	Fármacos del grupo B
Olanzapina (10-20 mg/día) y fluoxetina (20-60 mg/día)	Lamotrigina (200-400 mg/día).
Quetiapina (300-600 mg/día)	Valproato (1000-2000 mg/día).
Lurasidona (37-148 mg/día)	Litio (alcanzando una litemia de al menos 0.8 mEq/L)
Lamotrigina (200-400 mg/día)	

En cualquier caso, antes de considerar que se está frente a una situación clínica de resistencia al tratamiento, se debe descartar que la falta de respuesta no se corresponda con un fenómeno de pseudoresistencia.

Ante este escenario de falta de respuesta al tratamiento son verdaderamente escasas las estrategias de potenciación que han sido evaluadas para el abordaje de los episodios. A continuación se revisarán los datos y la evidencia para orientar a los profesionales de la salud a la hora de abordar pacientes con TBR.

2. TBRT-depresión

2.1. Tratamientos farmacológicos

2.1.1. Pramipexol

Dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados han demostrado la mayor eficacia de pramipexol sobre placebo como estrategia de potenciación en aquellos pacientes con TBRT-depresión, con una tasa de respuesta superior al 60 % (Zarate et al., 2004; Goldberg et al., 2004). Estos han sido incluidos en un metaanálisis, en el que se observó una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo (OR = 10.2) (Fornaro et al., 2020). La administración de este principio activo con acción agonista dopaminérgica requiere el monitoreo de efectos adversos conductuales, ya que su uso se asocia con una probabilidad mayor de presentar ludopatía (OR = 3.2) (Wolfschlag et al., 2021).

2.1.2. Armodafinilo

Un estudio con 24 pacientes ha evaluado la eficacia y la tolerabilidad de armodafinilo en una dosis de 200 mg/día (Calabrese et al., 2014), con una tasa de respuesta del 30 %, la cual no ha diferido de la obtenida con placebo (31 %) en un total de 199 personas. Así, la administración de este principio activo no se considera una estrategia farmacoterapéutica de utilidad.

2.1.3. Modafinilo

La administración de modafinilo en dosis que oscilan entre 100-200 mg/día (174.2 mg en promedio) en forma concomitante al tratamiento con antidepresivos, litio, antipsicóticos de segunda generación, valproato, carbamazepina o lamotrigina ha demostrado mejorar la sintomatología depresiva, con una tasa de respuesta del 44 % versus 23 % con placebo (Frye et al., 2007).

2.1.4. Ketamina y esketamina

Esketamina spray nasal fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en marzo de 2019 y para la depresión con alto riesgo suicida en agosto de 2020. Sin embargo, en los cuatro ensayos que sustentan su aprobación, padecer TB ha sido utilizado como criterio de exclusión (Popova et al., 2019; Daly et al., 2019; Fu et al., 2020; Ionescu et al., 2021). De este modo, la información favorable para esketamina en el abordaje de la depresión bipolar se limita a reportes de casos (Skrpitshak et al., 2021).

Pese a no contar con la aprobación por parte de la FDA, la evidencia de ketamina administrada por vía endovenosa en el tratamiento de la depresión es promisorio. Un metaanálisis sobre 24 estudios ($n = 1.887$) ha dado cuenta de que la utilización de este principio activo exhibiría, en comparación con esketamina nasal, una mejor tasa de respuesta global ($RR = 3.01$ versus $RR = 1.38$) y una mejor tasa de remisión ($RR = 3.7$ versus $RR = 1.47$), al mismo tiempo que ostenta una menor tasa de abandono del tratamiento ($RR = 0.76$ versus $RR = 1.37$) (Bahji et al., 2021). En lo que concierne específicamente a la utilidad de ketamina en la TBRT-depresión, se observan dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados con diseño cruzado (es decir, los participantes se exponen a dos intervenciones, pero el orden en que lo hacen es aleatorio), de 6 semanas de duración, que exhiben una reducción significativa de la signo-sintomatología depresiva (Díaz Granados et al., 2010; Zarate et al., 2012). En 2020, Fornaro y colaboradores han conducido un metaanálisis de estos estudios en el que se registró un alto *odd* de respuesta ($OR = 10.682$) en comparación con placebo y al día 1 post-exposición. No obstante, esta respuesta desaparecía tras dos semanas de iniciado el tratamiento.

Ketamina administrada en forma endovenosa se presenta como una estrategia novedosa, segura y eficaz en el abordaje de la depresión bipolar resistente al tratamiento. Su adicional propiedad antisuicida y la rapidez de su acción terapéutica la ubican en el primer nivel de recomendación en aquellos casos de resistencia al tratamiento.

2.2. Tratamientos instrumentales

2.2.1. Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC), utilizada en psiquiatría desde 1930, continúa siendo una práctica altamente efectiva en la actualidad, incluso en casos de depresión resistente al tratamiento (Petrides et al., 2011). En este sentido, el Consortium for Research in ECT (CORE por sus siglas en inglés) reportó una tasa de remisión del 75 % entre 217 pacientes que completaron un curso corto de TEC en un episodio depresivo agudo, la que se sostuvo hasta en un 65 % de los pacientes en la cuarta semana (Husain et al., 2004).

Por otro lado, una revisión sistemática de 118 estudios con 1.144 pacientes exhibió un tamaño de efecto de TEC de 0.8 (es decir, más efectivo que el tratamiento farmacológico) (The UK ECT Review Group, 2003).

Aunque se ubica en una segunda línea de recomendación en el abordaje de la depresión bipolar, la TEC debería ser considerada como una opción terapéutica prioritaria en casos de depresión severa con riesgo suicida, catatonía o depresión psicótica (Yatham et al., 2018). Pese a la vasta información que da cuenta de su eficacia, su tasa de prescripción varía a lo largo del mundo (Pippard et al., 1992; Hermann et al., 1995), ya sea por cuestiones que erróneamente se atribuyen a su seguridad –y se vinculan particularmente con el desconocimiento por parte de los propios profesionales de la salud– así como por la existencia de un sesgo ideológico que carece de un verdadero sustento

científico (Ithman et al., 2018). En efecto, no existen contraindicaciones completas para su utilización y puede ser aplicada en mujeres embarazadas y adultos mayores ya que ha demostrado altos niveles de eficacia (Lambrichts et al., 2022; Rose et al., 2020). No obstante, personas con enfermedades cardíacas descompensadas (infarto, arritmias) o cerebrovasculares (ACV o hemorragia cerebral reciente) o individuos que padecen incremento de la presión intracraneal tienen un riesgo adicional de presentar complicaciones. En estos últimos casos, se requiere una completa evaluación clínica y neurológica antes de implementar esta terapéutica (Task Force, 2001).

En el tratamiento de la depresión bipolar, la TEC se aplica 2 a 3 veces por semana hasta 6 a 18 sesiones en total, bajo anestesia, con relajación muscular, monitoreo del funcionamiento cardiológico y con lecturas de EEG que tienen medidas cuantitativas muy precisas de las características de las crisis desencadenadas, pudiendo ajustar así el estímulo necesario y controlar efectivamente la calidad de la convulsión (APA, 2002).

Dadas las dificultades metodológicas para comparar la TEC con un placebo, tres estudios han cotejado su eficacia aguda en pacientes con trastorno depresivo mayor y depresión bipolar. A este respecto, los resultados no hallaron diferencias significativas en la tasa de respuesta alcanzada (Bailine et al., 2010; Medda et al., 2009; Sienaert et al., 2009). Por otro lado, Schoeyen y colaboradores (Schoeyen et al., 2014) han documentado una respuesta superior –y de un modo más rápido– de este tratamiento en comparación con el algoritmo farmacológico habitual. Finalmente, la TEC se presenta como un tratamiento de mantenimiento de utilidad en la prevención de hospitalizaciones (Madero et al., 2022).

Este consenso recomienda el uso de la TEC en las siguientes ocasiones:

- Depresión bipolar resistente al tratamiento.
- Depresión con síntomas catatónicos.
- Depresión con síntomas psicóticos.
- Depresión con ideación suicida aguda.
- Depresión en el embarazo.
- Antecedente de buena respuesta a la electroconvulsivoterapia.
- Rápido deterioro del estado físico.
- Intolerancia al uso de fármacos.
- Manía resistente al tratamiento.

2.2.2. Estimulación magnética transcraneal

La eficacia de este tratamiento instrumental no invasivo es aún controversial: mientras que Fitzgerald y colaboradores (Fitzgerald et al., 2016) no han demostrado utilidad de este abordaje terapéutico, se publicó recientemente un estudio –con un tamaño muestral pequeño, de 29 pacientes– que describió a

Tabla 2. Estrategias para la DBPT

Recomendación	Agente de combinación (dosis)	Nivel de evidencia
Primera línea	TEC (12-18 sesiones) Ketamina (0,5 mg/kg, múltiples dosis intravenosas) ^a	Nivel 1
Segunda línea	Estimulación magnética transcraneal Pramipexol (adj) (0.75 mg-1.5 mg/día) Modafinilo (adj) (100-200 mg/día)	Nivel 2
Tercera línea	Esketamina (56-84 mg, múltiples dosis inhaladas)	Nivel 3

Nota. ^a no se recomienda la utilización de armodafinilo; adj: tratamiento adjunto.

la estimulación magnética transcraneal como un tratamiento seguro y eficaz (Zengin et al., 2022). En este marco, es evidente que se requerirá una mayor cantidad de estudios para alcanzar conclusiones más certeras respecto de la utilidad de esta herramienta.

3. TBRT-manía

3.1. Tratamiento farmacológico

3.1.1. Clozapina

Clozapina ha demostrado ser un fármaco con propiedades estabilizadoras del ánimo (Suppes et al., 2003), además de exhibir una alta utilidad en el manejo del TBRT, reduciendo significativamente el número de hospitalizaciones, el tiempo de internación, la suicidabilidad y la coprescripción de otros psicofármacos (Nielsen et al., 2012). Un ensayo clínico controlado y aleatorizado con 67 pacientes con TBRT-manía evidenció la mayor eficacia de la titulación rápida de clozapina sobre la titulación lenta, sin diferencias significativas en el perfil de efectos adversos (Itfeni et al., 2014).

3.2. Tratamientos instrumentales

3.2.1. Terapia electroconvulsiva

Doce estudios controlados y aleatorizados (n = 863) fueron metaanalizados, observándose que la combinación de la TEC con el tratamiento farmacológico produjo una reducción clínica y estadísticamente significativa, siendo su tolerabilidad similar a la aproximación farmacoterapéutica (Zhang, 2021).

Tabla 3. Estrategias para la manía resistente al tratamiento

Recomendación	Agente de combinación (dosis)	Nivel de evidencia
Primera línea	TEC (12-18 sesiones)	Nivel 1
Segunda línea	Clozapina (titulación rápida)	Nivel 2

II. Tratamiento de las mujeres con TBs en el período perinatal

1. Introducción

Desde el punto de vista clínico, el tratamiento de los TBs durante el período perinatal constituye un verdadero reto, y con el objetivo de cuidar la salud integral de la mujer y la de sus hijos, tanto en el corto como en el largo plazo, se requieren decisiones terapéuticas complejas. En este contexto, las medidas destinadas a mantener, discontinuar o modificar tratamientos de los TBs en este período particular deben evaluarse caso a caso y es necesario que estén apoyadas en la interpretación adecuada de la evidencia científica, en los antecedentes clínicos y en la situación vital de cada mujer.

El período perinatal se asocia con un mayor riesgo de recurrencias o de inicio de los TBs (Masters et al., 2022). Así, los estudios muestran que mantener el tratamiento estabilizador durante la gestación y el posparto es efectivo en la prevención de recurrencias (Salim et al., 2018; Wesseloo et al., 2016). Por el contrario, la discontinuación de los tratamientos eutimizantes –particularmente aquellos que se llevan a cabo de manera rápida– se asocia con recaídas más tempranas durante el embarazo (Larsen y Saric, 2017; Viguera et al., 2007). Las recurrencias de los TBs pueden implicar riesgos biológicos y psicosociales que atentan contra la salud y el bienestar materno fetal y que, por lo tanto, justifican frecuentemente la utilización de tratamientos farmacológicos (Clark y Wisner, 2018).

Por otra parte, el embarazo en los TBs se ha asociado más frecuentemente con evoluciones obstétricas y neonatales adversas como partos prematuros, cesáreas, hipertensión y diabetes gestacional, hemorragias obstétricas y recién nacidos pequeños o grandes para la edad gestacional (Batt et al., 2022; Clark y Wisner, 2018; Rusner et al., 2016).

2. Período preconcepcional

La intervención y asesoramiento de los profesionales de la salud en el período previo a la concepción es clave para mejorar y garantizar el estado general de una mujer diagnosticada con TB que proyecta un embarazo y que eventualmente atravesará por un período posparto: la cesación tabáquica y de consumo de sustancias o alcohol, la incorporación de hábitos de vida saludables y la suplementación preconcepcional con ácido fólico son medidas importantes en este período. Como se detallará más adelante, dado que valproato no debe ser usado en el embarazo, para las mujeres que lo planifiquen y aún estuvieran en tratamiento con este fármaco, es necesario contemplar alternativas terapéuticas de mayor seguridad reproductiva (Medicines Agency, 2018).

La planificación de los embarazos en las mujeres con TB es fundamental. Así, el primer paso consiste en realizar una evaluación detallada del estado actual y conocer los antecedentes clínicos y terapéuticos más relevantes. Con el objetivo de proyectar un tratamiento óptimo para el embarazo y el período posparto, se

discutirá con la mujer sobre el perfil de seguridad reproductiva de los fármacos que utiliza, las posibles alternativas terapéuticas, los riesgos de recaída asociados a la discontinuación del tratamiento y sus preferencias como paciente. En este marco, es muy frecuente que las decisiones terapéuticas durante el período perinatal requieran el diálogo y la planificación conjunta con profesionales de otras especialidades médicas vinculadas a la salud maternoinfantil.

En aquellas mujeres que llevan períodos prolongados de eutimia, con antecedentes de recaídas leves y que quieren cursar su embarazo sin tratamiento farmacológico, es posible iniciar la reducción progresiva de la administración de medicamentos durante el período preconcepcional junto con un monitoreo cercano de la evolución clínica (Sharma et al., 2020; Yatham et al., 2018).

Asimismo, en aquellas mujeres que no logran períodos prolongados de eutimia, o registran antecedentes de episodios severos, recurrencias asociadas a la disminución o retiro de fármacos y/o que prefieren no discontinuar su tratamiento, es recomendable mantener el régimen farmacoterapéutico para el TB (Clarck, 2018; Sharma et al., 2020). Se priorizará, de ser posible, la prescripción de fármacos que combinen eficacia conocida para el tratamiento de cada mujer con el mejor perfil de seguridad reproductiva. En relación con esto, la elección de principios activos con mayor evidencia de seguridad embriofetal y obstétrica, en monoterapia y en las menores dosis que sean efectivas, son recomendaciones fundamentales para la prescripción perinatal.

A continuación se resume información tanto de las aproximaciones farmacoterapéuticas como de la TEC durante el período perinatal. No obstante, cuando se prescriban tratamientos durante este período, será necesario revisar si existen actualizaciones en la evidencia publicada de relevancia clínica posteriores a la redacción de este documento.

2.1. Litio

El uso de litio en el primer trimestre de embarazo se ha asociado a un pequeño aumento de riesgo de malformaciones cardíacas, que ocurre con una prevalencia de aproximadamente 1.2 % (Fornaro et al., 2020). Actualmente, este riesgo es significativamente menor que el estimado en los primeros estudios publicados. La evidencia presente sugiere un riesgo para malformaciones cardíacas dosis-dependiente, encontrándose un aumento estadísticamente significativo con dosis mayores a 900 mg/día (Paterno et al., 2017). El litio puede asociarse con complicaciones obstétricas y neonatales (Fornaro et al., 2020; Newport et al., 2005; Poels et al., 2020). Sin embargo, no se han observado alteraciones en el desarrollo neuromadurativo de niños y adolescentes expuestos a este fármaco *in utero* (Poels et al., 2018; Poels et al., 2022).

Para las mujeres que logran la eutimia exclusivamente con litio, la reducción cuidadosa de la dosis –tanto en el primer trimestre como en el periparto– puede ser una estrategia terapéutica siempre y cuando estos ajustes no impliquen

riesgos significativos de desestabilización de la enfermedad (Fornaro et al., 2020). Además, el litio puede presentar variaciones plasmáticas significativas a lo largo del embarazo (Molenaar et al., 2021; Wesseloo et al., 2017).

De acuerdo con la evidencia actual, los investigadores sugieren: a) controles con frecuencia mensual hasta la semana 33 de gestación; y b) controles con frecuencia semanal a partir de la semana 34 (Wesseloo et al., 2017). Luego del nacimiento, se recomienda el reajuste a las dosis previas al embarazo y litemias de control con una frecuencia semanal en las primeras dos semanas postparto (Clark et al., 2022).

2.2. Anticonvulsivantes

El uso de valproato en el embarazo debe evitarse y queda exclusivamente reservado para mujeres con TB que no respondieron de forma adecuada a otros tratamientos de mayor seguridad reproductiva (Baldwin y Wieck, 2018). En efecto, la exposición embrionaria a valproato durante el primer trimestre ha mostrado un riesgo significativamente aumentado y dosis-dependiente de malformaciones mayores tales como alteraciones en el cierre del tubo neural, cardíacas, craneofaciales, esqueléticas y de extremidades (Cohen et al., 2022; Vajda et al., 2019; Veroniki et al., 2017; Weston et al., 2016). Asimismo, la exposición *in utero* a valproato se ha asociado con un mayor riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo (por ejemplo, trastornos del desarrollo, dificultades de aprendizaje y menor cociente intelectual) en niños (Bromley et al., 2014; Coste et al., 2020; Cummings et al., 2011; Daugaard et al., 2020).

Por otra parte, existen controversias sobre si el uso de ácido fólico preconcepcional y durante el primer trimestre, aun en dosis de 5 mg/día, es eficaz en la prevención de malformaciones neurológicas asociadas a la utilización de valproato prenatal (Ban et al., 2015; Patel et al., 2018; Reynolds y Green, 2020).

Si bien carbamazepina presenta un perfil de menor riesgo reproductivo que valproato, también se la ha vinculado con una frecuencia aumentada de malformaciones –mayores y menores– en individuos expuestos *in utero* durante el primer trimestre en comparación con controles sanos, mujeres con epilepsia no tratada o mujeres tratadas con lamotrigina o levetiracetam (Thomas et al., 2021; Veroniki et al., 2017; Weston et al., 2016).

En relación al neurodesarrollo infantil, las investigaciones muestran que carbamazepina en monoterapia antiepiléptica presenta un perfil favorable comparado con la exposición prenatal a valproato en monoterapia, a valproato en politerapia o a carbamazepina en politerapia (Adams et al., 2022; Coste et al., 2020). Por último, carbamazepina requiere monitoreo de los valores plasmáticos y eventuales ajustes de dosis a lo largo del embarazo y el posparto (Pennell et al., 2022).

La evidencia actual no muestra asociación entre el uso de lamotrigina en el primer trimestre y malformaciones mayores (Pariente et al., 2017; Weston et al., 2016). No se han observado síndromes neonatales, complicaciones obstétricas o

impacto en el desarrollo psicomotor de los lactantes y niños expuestos *in utero* a este fármaco (Cohen-Israel et al., 2018; Coste et al., 2020; Pariente et al., 2017). Los niveles plasmáticos de lamotrigina pueden disminuir significativamente desde los primeros meses de embarazo por aumento del metabolismo y, en ocasiones, se requiere de la duplicación de las dosis respecto de las utilizadas con anterioridad (Clark et al., 2013). Por tanto, el dosaje de lamotrigina preconcepcional y a lo largo del embarazo tiene valor en el seguimiento clínico perinatal (Besag et al., 2021). Asimismo, se regresará a las dosis pregestacionales luego del nacimiento en aquellas mujeres que requirieron un ajuste de dosis durante el embarazo (Clark y Wisner, 2018).

2.3. Antipsicóticos

La mayor parte de los estudios sobre riesgo de malformaciones congénitas asociados al uso de antipsicóticos atípicos (APAT) no muestran un aumento de riesgo significativo o consistente de malformaciones (Huybrechts et al., 2016; Viguera et al., 2021; Yakuwa et al., 2022). El uso de este grupo de fármacos –especialmente olanzapina y quetiapina– (Heinonen et al., 2022a), se ha asociado con mayor riesgo de diabetes gestacional y complicaciones neonatales (Ellfolk et al., 2020). Los estudios sobre riesgo de teratogenia neuroconductual sugieren que los antipsicóticos no representan un riesgo mayor de alteraciones cognitivas o del desarrollo cuando se consideran en el análisis variables confundidoras y la severidad de la exposición a la enfermedad mental (Andrade, 2022; Straub et al., 2022).

2.4. Terapia electroconvulsiva

La evidencia sobre la seguridad y la eficacia de la TEC durante el embarazo está reunida en cinco revisiones sistemáticas. Cuatro de esos documentos concluyen que la TEC es un tratamiento de bajo riesgo para la salud embriofetal (Anderson y Reti, 2009; Calaway et al., 2016; Leiknes et al., 2015; Miller, 1994; Pompili et al., 2014).

A su vez, una revisión de revisiones y una metarvisión apoyan la seguridad y la efectividad de la TEC (Coshal et al., 2019) y educan en la interpretación clínica de la evidencia actual (Sinha et al., 2017). Las indicaciones de primera línea para este procedimiento durante el embarazo son: a) episodios depresivos severos; b) episodios mixtos y maníacos severos; c) catatonia y d) episodios en los que la salud física materna o embriofetal esté en grave riesgo (Royal College of Psychiatrists, 2017).

Además, la TEC durante el embarazo requiere de: a) adaptaciones técnicas debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante este período; y b) un abordaje multidisciplinario que incluya el cuidado obstétrico y embriofetal (Rose et al., 2020; Ward et al., 2018).

3. Embarazo

El embarazo en los TBs requiere un monitoreo clínico cercano de la sintomatología psiquiátrica y de los tratamientos prescritos. La detección temprana de síntomas es fundamental para indicar medidas higiénicas o realizar ajustes farmacológicos que prevengan o reduzcan el riesgo de exposición de la mujer embarazada a los episodios de la enfermedad.

Ante un embarazo confirmado durante el tratamiento de mantenimiento de una paciente con TB, se considerarán las posibles modificaciones o ajustes de dosis específicos según el trimestre en curso. A su vez, se planificarán los estudios complementarios prenatales recomendados.

Fármacos como el litio, la lamotrigina, la quetiapina y el aripiprazol (Clark et al., 2013; Wesseloo et al., 2017; Westin et al., 2018) han mostrado variaciones plasmáticas por cambios fisiológicos del embarazo. Por lo anterior, es importante el monitoreo de aparición de síntomas secundarios a los cambios plasmáticos del tratamiento (por ejemplo, de las concentraciones plasmáticas de litio y lamotrigina).

Los trastornos en el sueño, que son frecuentes en el embarazo, merecen especial atención clínica en las mujeres con TB. Por un lado, la alta frecuencia de insomnio durante el embarazo puede dificultar la correcta identificación del inicio de una recurrencia de TB. Por otra parte, la privación de sueño es un desencadenante de episodios de la enfermedad.

En caso de que un episodio de TB ocurra en el embarazo, se aconseja valorar en forma conjunta los siguientes elementos: a) las recomendaciones de este Consenso para el manejo de los episodios; b) los antecedentes personales de tratamientos eficaces en el pasado; c) la información actualizada sobre la seguridad reproductiva de los fármacos; y d) las condiciones obstétricas de cada caso. En estas situaciones clínicas, las decisiones terapéuticas requieren una comunicación fluida y el trabajo en colaboración con los otros profesionales que atienden la salud materna y se definirán luego de una discusión en profundidad que incluya a la mujer y su entorno familiar.

4. Posparto

El posparto es un período de riesgo aumentado tanto de recurrencias como de inicio de los TBs (Conejo-Galindo et al., 2022; Masters et al., 2022; Wesseloo et al., 2016). Un metaanálisis de 37 estudios estimó un riesgo de recurrencia en el posparto para las mujeres sin tratamiento farmacológico de 66 % y para las mujeres con tratamiento preventivo de 23 % (Wesseloo et al., 2016). La psicosis posparto, una emergencia psiquiátrica, es más frecuente entre las mujeres con TB que en la población general (Sharma et al., 2022). Asimismo, el riesgo de hospitalización psiquiátrica está aumentando en el primer mes posparto (Munk-Olsen et al., 2009, 2012). De hecho, los episodios afectivos ocurren frecuentemente próximos al nacimiento. Se ha observado que el 90 % de episodios maníacos y el 60 % de los episodios depresivos inician en las seis primeras

semanas posnatales (di Florio et al., 2013). Las recurrencias puerperales en embarazos subsiguientes alcanzan al 50 % de las mujeres, pero también ocurren en un tercio de las mujeres sin antecedentes de episodios en el posparto (di Florio et al., 2018).

Por un lado, los factores de riesgo clínicos identificados para sufrir recurrencias de TB en el posparto son: a) menor edad de inicio del TB; b) enfermedad temprana; c) antecedentes familiares de TB; d) episodios prolongados o recientes de TB; e) antecedentes de hospitalizaciones por salud mental fuera del período perinatal; f) episodios de TB durante el embarazo; y g) antecedentes de episodios posparto. Por el otro, los factores de riesgo obstétricos para sufrir una recurrencia de TB en el posparto son: a) complicaciones obstétricas; b) nacimiento de un recién nacido vivo (comparado con abortos espontáneos o inducidos); y c) embarazos no planificados (Conejo-Galindo et al., 2022).

Los episodios afectivos en el posparto pueden ser severos y están vinculados con riesgo de suicidio e infanticidio. Además, las hospitalizaciones de causa psiquiátrica son frecuentes (Munk-Olsen et al., 2012). Aunque habitualmente se hace foco en los riesgos y las consecuencias de los episodios maníacos, de depresiones psicóticas o de psicosis en el posparto, también debe considerarse el efecto deletéreo de los episodios depresivos de menor gravedad que pueden afectar negativamente el vínculo maternofilial y el desarrollo infantil (Rogers et al., 2020).

4.1. Manejo terapéutico de los TBs en el posparto

Dado que, a pesar del tratamiento, las recaídas de TB en el posparto son frecuentes (Wesseloo et al., 2016), la psicoeducación a la mujer y sus familiares y el monitoreo psiquiátrico frecuente están recomendados. Así, se debe promover el descanso nocturno de una madre o de un padre con TB, prevenir la privación de horas de sueño en general y estimular el apoyo tanto en la alimentación nocturna como en las tareas de cuidado de un recién nacido y lactante (Clark y Wisner, 2018).

En caso de que la mujer cursara el embarazo sin medicación, se sugiere reiniciar el tratamiento inmediatamente luego del nacimiento, priorizando aquellos fármacos con antecedentes de eficacia individual y las recomendaciones de este Consenso adaptadas a las particularidades del período posparto. En los casos en los que se mantuvo el tratamiento en el embarazo, evaluar la necesidad de reajustar las dosis durante el posparto (Clark et al., 2022; Molenaar et al., 2021).

4.1.1. Tratamiento farmacológico de mantenimiento

El fármaco con más evidencia en la prevención de recurrencias posparto es el litio (Fornaro et al., 2020), mientras que la lamotrigina, la olanzapina y la quetiapina cuentan con evidencia limitada para la prevención de episodios posparto (Uguz, 2020). En este escenario de alto riesgo de recurrencias y de evidencia limitada, el reinicio o la optimización del tratamiento farmacológico

que haya sido efectivo anteriormente para una mujer puede constituir una posibilidad clínica razonable (Yatham et al., 2018).

4.1.2. Tratamiento farmacológico de episodios agudos

A pesar de la alta prevalencia de episodios agudos en el posparto de mujeres con TB, hay pocos estudios sobre el tema. Para el tratamiento agudo de episodios depresivos, la quetiapina cuenta con evidencia favorable pero limitada (Sharma et al., 2015). Además, se recomienda evitar el uso de antidepresivos porque se han asociado a virajes a la manía e inestabilidad anímica en el posparto (Sharma et al., 2020).

5. Lactancia

La lactancia materna en las mujeres con TB presenta el desafío de compatibilizar sus conocidos beneficios para el recién nacido con el cuidado de la salud mental materna. La lactancia exclusiva puede afectar significativamente el descanso nocturno materno, por lo que es esencial sumar colaboración de terceros en la alimentación nocturna (Sprague et al., 2020).

Entre los estabilizadores del ánimo, el valproato y la carbamazepina se consideran seguros y compatibles durante la lactancia, pero su uso está limitado en mujeres en edad reproductiva (Pacchiarotti et al., 2016). La lamotrigina suele considerarse compatible con la lactancia materna cuando se indica en dosis bajas y en recién nacidos a término y con buen peso (Yashima et al., 2021). En la actualidad, el litio se está contemplando como un fármaco compatible con la lactancia si se cumplen una serie de condiciones para la seguridad del lactante (Heinonen et al., 2022b; Imaz et al., 2021). Entre los antipsicóticos, la olanzapina y la quetiapina se consideran fármacos seguros para la lactancia materna y son los recomendados en primera línea (Pacchiarotti et al., 2016). La información sobre risperidona y aripiprazol es más limitada, y aún es insuficiente con lurasidona. Por último, la clozapina está contraindicada por el riesgo de ocasionar agranulocitosis al lactante (Uygur y Uygur, 2019).

6. Embarazos no planificados en mujeres con TB

Los embarazos no planificados (ENP) son eventos frecuentes en las mujeres con TB (Eroglu y Lus, 2020; Marengo et al., 2015), e incluyen las gestaciones no deseadas y aquellas que ocurren en un tiempo inadecuado para la persona. Además, se vinculan con distintas consecuencias negativas no solo para la salud mental sino para el embarazo y el desarrollo de los hijos que fueron producto de esas gestaciones (Nelson et al., 2022). En el caso de las mujeres con TB, la ocurrencia de un ENP puede implicar la exposición embriofetal a fármacos de manera involuntaria (Desai et al., 2012) y/o la interrupción de tratamientos (Viguera et al., 2007).

La prevención de los ENP es la principal estrategia para evitar sus múltiples riesgos y consecuencias. Por eso, la inclusión del cuidado de la salud sexual y reproductiva, la discusión sobre proyectos de maternidad y, sobre todo, la elección de métodos anticonceptivos seguros, eficaces y aceptables deben ser parte del cuidado integral de la salud de una mujer con TB.

Dado que los métodos anticonceptivos no tienen una eficacia del 100 %, se recomienda prevenir la exposición de un ENP a fármacos con alto riesgo embriofetal. Debe evitarse la prescripción de valproato en mujeres en edad reproductiva dado el riesgo significativamente aumentado de malformaciones (Veroniki et al., 2017; Weston et al., 2016) y de teratogenia neuroconductual (Bromley et al., 2014; Daugaard et al., 2020). La prescripción de valproato en mujeres adolescentes y adultas debe quedar reservada a casos en los que no se cuenta con otra opción terapéutica eficaz de mayor seguridad reproductiva. Asimismo, las mujeres que reciban este fármaco deben estar debidamente informadas sobre los riesgos embriofetales en caso de embarazo, utilizar métodos anticonceptivos eficaces, dar su consentimiento informado para su uso y revisar periódicamente la necesidad de esta prescripción (Ward, 2018).

Ante la sospecha de un ENP, debe indicarse la evaluación ginecobstétrica urgente para confirmar el embarazo, las semanas de gestación y ofrecer asesoramiento sobre decisiones reproductivas y/o el manejo adecuado del embarazo. En el manejo del tratamiento psiquiátrico, cuando una mujer con TB se presenta con un ENP, es importante considerar que la interrupción o discontinuación rápida de tratamientos para los TBs durante el embarazo se ha asociado con recurrencias tempranas durante el primer trimestre (Viguera et al., 2000; Viguera et al., 2007). Por lo antedicho, la decisión de discontinuar rápidamente, lentamente o mantener un tratamiento para TB debido a un ENP debe ser ponderada en conjunto con otros elementos clínicos y terapéuticos, tales como el perfil de riesgo reproductivo del esquema farmacoterapéutico en curso, la edad gestacional, la severidad de las recurrencias, el riesgo asociado a la salud maternoembriofetal y las potenciales estrategias terapéuticas para el manejo de una recurrencia.

7. Salud sexual y reproductiva en las personas con TB

A menudo, la salud sexual y reproductiva de las personas con TB no recibe la atención clínica necesaria por parte de los profesionales de la salud mental. Sin embargo, distintos estudios poblacionales y de casos y controles han mostrado que los individuos diagnosticados con TB tienen mayor prevalencia de: a) VIH (Bauer-Staeb et al., 2017; Meadey Sikkema, 2007; Senn y Carey, 2008); b) infecciones de transmisión sexual (ITS) (Chen et al., 2018; Meade y Sikkema, 2007); c) ITS a repetición (Marengo et al., 2015a); d) ENP o embarazos interrumpidos voluntariamente (Marengo et al., 2015b); y e) conductas sexuales compulsivas (Varo et al., 2019).

Por esta razón, la evaluación interepisódica o en períodos de eutimia sobre el cuidado de la salud sexual debe ser parte de la evaluación integral de una persona con TB. Así, basándose en las necesidades de cada paciente, puede ofrecerse asesoramiento sobre prevención de ITS y ENP, derivación a profesionales idóneos para el cuidado de la salud sexual y reproductiva y facilitar el acceso a métodos anticonceptivos eficaces, seguros y aceptables.

La evidencia actual, que es limitada, encontró que los anticonceptivos orales, los dispositivos intrauterinos que liberan levonorgestrel y la anticoncepción de depósito no se asociaron con un peor curso clínico de los TBs comparado con mujeres que usaban anticoncepción no hormonal (Pagano et al., 2016). A su vez, es necesario considerar siempre la posible interacción entre la anticoncepción hormonal y el tratamiento psicofarmacológico. Por un lado, los fármacos con inducción enzimática (tales como carbamazepina, modafinilo y armodafinilo) pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que puede ser conveniente la evaluación especializada en planificación familiar para considerar el manejo de estas situaciones (Li et al., 2021; Robertson et al., 2000). Por otra parte, se ha observado que los anticonceptivos hormonales pueden reducir los niveles plasmáticos de lamotrigina (King et al., 2020; Öhman et al., 2008). Aunque existe una marcada variabilidad interindividual, puede ser necesario el ajuste de las dosis de este estabilizador del ánimo cuando se inicia o discontinúa la anticoncepción hormonal (Besag et al., 2021).

A pesar de ser un tema poco considerado en las investigaciones, los cambios en las prácticas y comportamientos sexuales, las disfunciones sexuales y la disminución en la satisfacción sexual son frecuentes en las personas con TB. Tanto la enfermedad (Dargél et al., 2022; Sørensen et al., 2017), las comorbilidades médicas (Malhi y Bell, 2022) como algunos esquemas farmacológicos para tratarla (García-Blanco et al., 2020; Montejo et al., 2018) pueden alterar los comportamientos, el funcionamiento y la experiencia sexual de los pacientes. Fomentar una discusión abierta y respetuosa sobre estos temas a lo largo del tratamiento permitirá evaluar estrategias terapéuticas que prevengan o reduzcan el riesgo de transmisión de ITS, de ENP y la posibilidad de mejorar la salud sexual de las personas con TB.

III. TB en la etapa infantojuvenil

1. Presentación clínica específica del TB en la etapa infantojuvenil

1.1. Generalidades

El TB en la población infantojuvenil (TBI) se presenta típicamente con cambios anímicos recurrentes que impactan de una manera manifiesta en la conducta de los pacientes y generan, en consecuencia, un significativo deterioro en su funcionalidad académica y familiar.

El TB pediátrico afecta el desarrollo normal y el funcionamiento psicosocial, y

aumenta el riesgo de problemas conductuales, académicos, sociales y legales, así como de psicosis, de abuso de sustancias y de suicidio (Goldstein et al., 2017). Estos cambios anímicos, en más o en menos (es decir, manía, hipomanía o depresión), suelen ser excesivos y no corresponden a la etapa evolutiva propia de la edad del niño.

Si bien el DSM-5 establece que los criterios diagnósticos son prácticamente idénticos que en adultos, los grupos de investigación dedicados a la bipolaridad infantil coinciden en concluir que los períodos de oscilación anímica difieren en duración respecto de los de la adultez. Asimismo, la prevalencia del TBI es similar a la de los adultos (esto es, 1 % para el TB y 4 % para el espectro bipolar) (Rizvi et al., 2014). A este respecto, un metaanálisis sobre estudios epidemiológicos a lo largo del mundo ha demostrado que, desde 1985 a 2007, la prevalencia de esta patología es del 1.8 % (n = 16.222, entre individuos de 7 a 21 años) (Van Meter et al., 2011).

Como se mencionó, el DSM-5 y el ICD-11 (International Classification of Diseases 11th Revision) recomiendan la utilización de las mismas definiciones de estados de ánimo y síntomas tanto para el diagnóstico en la población pediátrica como en la de adultos. Sin embargo, la mayoría de los síntomas del TBI están relacionados fundamentalmente con la desregulación del estado de ánimo, de la conducta y un incremento de los niveles de energía (Kowatch et al., 2002). En efecto, la presentación clínica del TBI no suele ser tan clara y en un gran porcentaje de casos, previamente a arribar al diagnóstico certero de esta patología, los pacientes son diagnosticados con trastorno por déficit de atención (27.2 %), trastorno depresivo (46.5 %) o trastorno de conducta disruptiva (36.7 %) (Olfsson et al., 2009). Lamentablemente, esto se traduce en una postergación en el tiempo para iniciar el abordaje específico.

Sin lugar a dudas, el Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) –que abarcó a 364 pacientes–, es uno de los estudios prospectivos de referencia que evidenció gran parte de las características de la bipolaridad infantojuvenil. Según este documento, los primeros episodios en pacientes mayores de 12 años fueron generalmente depresivos, mientras que aquellos menores de 12 años tenían más probabilidades de presentar síntomas subsindrómicos maníacos/hipomaníacos como cuadro de inicio (Birmaher et al., 2009).

En los últimos años ha habido un aumento sustancial del diagnóstico de los trastornos del ánimo en espacios clínicos. No obstante, respecto de su epidemiología, la prevalencia se mantiene estable. Esto se vincula parcialmente con las características –a veces poco claras– de presentación de los cuadros conductuales infantojuveniles y con la consecuente confusión al momento de diagnosticar.

1.2. Clasificación de los TBs en la infancia y en la adolescencia

Del mismo modo que en los adultos, la clasificación de los TBs se divide en: a) TB I; b) TB II; c) ciclotimia; d) TB y trastornos relacionados inducidos por sustancias

o medicamentos; y e) desorden bipolar no especificado. Por último, en niños y adolescentes, el DSM-5 describe el desorden disruptivo del humor (*disruptive mood dysregulation disorder* o DMDD) dentro del capítulo de trastornos depresivos, cuadro que había sido definido previamente por Ellen Liebenflut como desregulación severa del humor (*severe mental disorder* o SMD).

Un metaanálisis de 20 estudios que incluyó 2.226 jóvenes ha demostrado que los síntomas más frecuentes en la manía pediátrica fueron: a) aumento de energía (79 %); b) irritabilidad (77 %); c) labilidad emocional (76 %); d) distracción (74 %); e) actividad dirigida a un objetivo (72 %); f) estado de ánimo eufórico (64 %); g) taquialia (63 %); h) hiperactividad (62 %); i) pensamientos acelerados (61 %); j) juicio alterado (61 %); k) grandiosidad (57 %); l) risa inapropiada (57 %); m) disminución de la necesidad de dormir (56 %); y n) fuga de ideas (54 %). Además, se concluyó que las tasas de síntomas fueron heterogéneas entre las distintas muestras (Van Meter et al., 2016).

1.3. Curso del TB en niños y adolescentes

Las condiciones del espectro bipolar en los niños generan un alto nivel de deterioro funcional y presentan un elevado riesgo de conversión a TB I y TB II en la evolución. Estudios a largo plazo, tales como el COBY y el relacionado con el artículo que alude al *Prepubertal and Early Adolescent Bipolar disorder Phenotype* (PEA-BP) (Geller et al., 2008; Birmaher et al., 2009), plantean que el diagnóstico de TB se mantiene estable entre los 4 y los 8 años, y que las formas clínicas son muy semejantes a las de los adultos. En comparación con estos últimos, los jóvenes con TB tienen más síntomas mixtos, más cambios en la polaridad del estado de ánimo en breves períodos de tiempo (es decir, ciclaciones ultradianas), son frecuentemente más sintomáticos y parecen tener un peor pronóstico.

El curso, las características clínicas y las comorbilidades del TB en niños y adolescentes son, en muchos aspectos, similares a los de los adultos.

La prevalencia de intentos de suicidio en la población bipolar de inicio infantil es aproximadamente del 20 %. Durante el tiempo que se siguió a los participantes del estudio COBY se constató que aproximadamente el 50 % de los pacientes había tenido pensamientos suicidas o conductas relacionadas. Asimismo, quienes habían cometido intentos de suicidio tenían más probabilidades de historia de consumo comórbido de sustancias, trastorno de pánico, conducta autolesiva no suicida, antecedentes familiares de intento de suicidio, historial de hospitalización e historial de abuso físico y/o sexual (Goldstein et al., 2005).

El grupo de pacientes que inicialmente presentó un curso compatible con TB I resultó permanecer bajo ese fenotipo clínico; sin embargo, un 25 % de los individuos que primeramente se comportaron como TB II viró a TB I con la evolución hacia la adultez. El 38 % de los jóvenes con TB no especificado progresó a un diagnóstico de TB I o TB II (Axelson, 2011).

En la población infantojuvenil, el ciclado rápido se define como cuatro o más

episodios distintos de manía, hipomanía o depresión mayor durante un período de 12 meses, con cada episodio delimitado por una remisión parcial o total durante al menos dos meses, o por un cambio en la polaridad. Tal como plantean Brimaher y Axelson, los ciclos rápidos son comunes en los jóvenes con TB (Birmaher y Axelson, 2022).

Un estudio longitudinal prospectivo que incluyó a jóvenes con TB encontró cambios frecuentes en la polaridad del estado de ánimo y determinó que, contrariamente a los adultos, estos pacientes habían pasado la mayor parte del tiempo del período de seguimiento en ciclos rápidos (Birmaher, 2009).

1.4. Comorbilidades más frecuentes

El TB de inicio infantil suele presentar altos porcentajes de comorbilidad. En tal sentido, es posible plantear una única comorbilidad o bien múltiples cuadros comórbidos (Birmaher, 2020). De hecho, la alta presencia de cuadros comórbidos en la infancia es justamente una de las causas que genera confusión y bajas tasas de diagnóstico en períodos tempranos de la enfermedad.

1.4.1. Trastorno de ansiedad

La tasa de prevalencia general de trastornos de ansiedad comórbidos en la infancia oscila entre el 40 y el 66 % en muestras clínicas. En efecto, la ansiedad suele anteceder al inicio del cuadro bipolar.

Los estudios de TB de inicio en la infancia informaron una mayor comorbilidad de trastorno de ansiedad generalizada (43 %) y de trastorno de ansiedad de separación (46 %), mientras que los estudios de inicio en la adolescencia informaron un mayor trastorno de pánico (20 %) y de ansiedad social (28 %) (Brimaher, 2020; Yapıcı-Eser et al., 2020).

1.4.2. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El 50 % de los pacientes con TBI cursan con TDAH en forma comórbida, y es habitual que estos reciban el diagnóstico de TDAH antes que el de TB. Más aún, la sintomatología comórbida del TDAH antecede a la expresión del TBI.

1.4.3. Trastorno oposicionista desafiante

El trastorno oposicionista desafiante (TOD) es una comorbilidad frecuente que, de hecho, suele motivar la primera consulta familiar al profesional de la salud. En este sentido, el 40 % de los pacientes bipolares presentarán un TOD.

1.4.4. Trastorno de conducta

El trastorno de conducta se presenta con una prevalencia del 30 % en pacientes con TBI.

1.4.5. Abuso de sustancias

El abuso de sustancias suele ser una de las problemáticas comórbidas más frecuentes del TB en adolescentes: en mayores de 13 años, su prevalencia oscila entre el 20 y el 30 %, siendo muchas veces la puerta de entrada al diagnóstico de TB.

Tabla 4. Comorbilidades más frecuentes en la población infantojuvenil diagnosticada con TBs

Patología comórbida	Porcentaje de comorbilidad con TBI	Otras características
Trastorno de ansiedad	40-66 %	Suelen presentarse antes del inicio del TB
TDAH	50 %	Los síntomas de TDAH preceden a los de TBs
TOD	40 %	Suelen ser los síntomas que motivan a los padres a la consulta
Trastorno de conducta	30 %	
Abuso de sustancias	20-30 %	

2. Abordajes terapéuticos

2.1. Generalidades del tratamiento

El abordaje de los niños y los adolescentes con TB suele ser uno de los grandes desafíos para los profesionales de la salud que se especializan en patologías infantojuveniles. El diagnóstico requiere no solo de tiempo sino también de intervenciones interdisciplinarias. En general, la historia natural de estos niños comienza con severos trastornos de conducta, alta interferencia en el funcionamiento escolar y dificultades en el control del comportamiento por parte de los padres, lo que motiva la búsqueda de tratamientos con baja posibilidad de éxito o mejorías pasajeras que, en poco tiempo, fracasan.

El inicio del abordaje comienza en el mismo momento que se comunica el diagnóstico, a través de un enfoque contenedor y fundamentado en la empatía y la psicoeducación.

La psicoeducación familiar ha demostrado ser una estrategia de alto nivel de efectividad en el TBI, incluso en los cuadros que presentan comorbilidades. En relación a estos tratamientos, existen diferentes modelos propuestos con una eficacia demostrada cuando se asocia a otras intervenciones terapéuticas.

Se ha confirmado que la psicoterapia psicoeducativa multifamiliar (MF-PEP, por sus siglas en inglés), mejora los síntomas del estado de ánimo de los niños, aumenta el conocimiento de los padres sobre los síntomas de los trastornos del estado de ánimo, mejora las interacciones familiares y optimiza el uso de los servicios de salud.

Según algunos autores (Fristad y Roley-Robers, 2019), la terapia cognitivo-conductual (TCC) con el paciente mostró una eficacia moderada. Lo propio se puede afirmar de la terapia dialéctico-conductual (TDC) (Fristad y Pherson, 2014).

Las intervenciones psicosociales que involucran a las familias, la psicoeducación y las habilidades de manejo del afecto para el niño pueden ofrecer un beneficio adicional a la farmacoterapia.

2.2. Tratamiento farmacológico

En primer lugar, es importante destacar que la cantidad de estudios vinculados con el tratamiento farmacológico infantojuvenil es muy inferior respecto del volumen de investigaciones sobre el abordaje farmacoterapéutico de adultos bipolares. Por ello, la mayoría de los patrones de tratamiento infantojuveniles se homologan con los de los adultos.

En el abordaje infantojuvenil, se debe considerar la existencia de dos posibilidades: a) el tratamiento agudo; y b) el tratamiento de mantenimiento o a largo plazo.

En muchas situaciones, el inicio del tratamiento específico llega luego de varios tratamientos inespecíficos con antipsicóticos o anticonvulsivantes para controlar síntomas de agresividad o de conducta disruptiva. En efecto, el cuadro agudo suele ser el momento de incorporación del paciente infantojuvenil al tratamiento específico.

Las fases del tratamiento deben seguir algunas premisas:

- Si el niño se encuentra en peligro o con conductas incontrolables, deberá ser hospitalizado. De lo contrario, el esquema seleccionado debe comenzar de forma ambulatoria.
- Primeramente se debe contemplar el tratamiento inicial en monoterapia, estableciendo un tiempo prudencial para aumentar la dosis o sumar un segundo fármaco. No obstante, y debido principalmente a la existencia de cuadros comórbidos, lo más habitual es la combinación de fármacos para lograr el control de los síntomas.
- Es fundamental fortalecer la adherencia farmacoterapéutica en niños y adolescentes ya que la tasa de abandono suele ser alta.

2.2.1. Manejo de la manía aguda

El grupo de fármacos de elección para el tratamiento de la manía aguda en pacientes infantojuveniles son los antipsicóticos atípicos (APAT), tales como aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Estos principios activos han demostrado una alta efectividad y una buena tolerancia en muchos estudios, inclusive en aquellos que incluyen esquemas de diseño aleatorizados y doble ciego (Goldstein et al., 2017).

El estudio TEAM (Treatment of Early Age Mania) ha demostrado que la risperidona es superior al litio y al divalproato (68 %, 35 % y 24 %, respectivamente) en el manejo de la manía aguda (Walkup et al., 2015).

En función de algunos estudios aleatorizados se puede esperar una reducción de los síntomas iniciales de manía aguda en más del 50 % de los pacientes y una remisión que oscila entre el 25 y el 70 % (Axelson, 2021).

2.2.2. Manejo de la manía resistente

Si no hubiera respuesta luego de dos o tres intervenciones con diferentes antipsicóticos, se sugiere la utilización de litio. Este principio activo ha demostrado

efectividad en un estudio doble ciego contra placebo y una importante superioridad en el control de los síntomas de la manía aguda (Findling et al., 2015).

Por otro lado, si la respuesta a los antipsicóticos ha sido parcial, se sumará el litio al esquema establecido. Finalmente, en aquellos que han demostrado baja o nula respuesta a los APAT, Axelson sugiere disminuir su dosis en el término de una o dos semanas y superponer el litio mientras se suspende el antipsicótico.

Los ensayos colaborativos de litio (Collaborative Lithium Trials o CoLT), un proyecto patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, por sus siglas en inglés), se diseñaron para examinar las estrategias de dosificación, la farmacocinética y la seguridad, así como la eficacia a corto y largo plazo del litio en jóvenes cuya edad oscilaba entre 7 y 17 años (Findling et al., 2008). El grupo de investigadores del CoLT informó que en un ensayo a corto plazo de 8 semanas, el litio fue más efectivo que el placebo para reducir los síntomas maníacos en pacientes infantojuveniles con TBI que experimentaron episodios mixtos o maníacos (Findling et al., 2008).

El litio está aprobado por la FDA para niños a partir de los 12 años. La dosis inicial debe ser de 30 mg/kg/día, dividido en dos o tres tomas diarias. Otra opción sería: a) comenzar con 300 mg, dos veces al día, en niños de menos de 30 kg; o b) comenzar con 300 mg, tres veces al día, en niños de más de 30 kg en situaciones de urgencia. Si la situación no es urgente, se sugiere iniciar con 150 mg por la noche y luego incrementar la dosis entre 150-300 mg, según tolerancia y situación clínica (Axelson, 2021; Geller et al., 1998; Kowatch et al., 2000).

Las concentraciones séricas de litio se cuantifican después de la primera semana de tratamiento y las dosis se deberían aumentar a 300 mg/día, cada cuatro a siete días, según la respuesta, la tolerabilidad y la litemia del paciente. A este último respecto, la concentración sérica objetivo debería oscilar entre 0.6-1.4 mEq/L (es decir, entre 0.6-1.4 mmol/L).

2.2.3. Pacientes con manía refractarios

Se define de este modo a los pacientes que no respondieron a la monoterapia con antipsicóticos ni a la monoterapia con litio. En estas situaciones particulares, es necesario combinar el litio con un APAT y, en general, se buscará aquel antipsicótico que mejor respuesta dio en el primer intento. En aquellos pacientes que han recibido combinación de litio con un antipsicótico con respuesta insuficiente, este Consenso recomienda la sustitución del APAT, bajando paulatinamente la dosis de uno y subiendo la del nuevo.

En el estudio TEAM (Walkup et al., 2015) se demostró que la combinación de risperidona con litio fue más beneficiosa que la de risperidona con divalproato o litio más divalproato.

Otras combinaciones que han demostrado ser exitosas (Axelson, 2021) son: a) antipsicótico más antiepiléptico (divalproato o lamotrigina); y b) litio más antiepiléptico (divalproato, lamotrigina o carbamazepina).

Cabe destacar que quetiapina ha demostrado ser un fármaco efectivo y aprobado por la FDA para el tratamiento de la manía bipolar pediátrica en niños de 10-18 años, en una dosis de 400-800 mg (Srinivas et al., 2020; Pathak et al., 2013). Por último, en una muestra de adolescentes, se evaluó también la combinación de litio-quetiapina y litio-risperidona, y la información obtenida sugiere que ambos esquemas fueron igualmente efectivos para reducir los síntomas maníacos y los episodios mixtos en niños y adolescentes (Habibi et al., 2017).

2.2.4. Manía mixta

La manía mixta suele ser la presentación más frecuente en niños y, ante esta situación clínica, la FDA ha aprobado en 2018 la utilización de litio y los APAT como risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y asenapina para el tratamiento de estados maníacos y/o mixtos en adolescentes con TB (Findling y Chang, 2018).

2.2.5. Cicladores rápidos

A aquellos pacientes que presenten ciclación rápida –lo cual constituye una situación bastante frecuente en niños– se les debe prescribir, en primer lugar, APAT (tales como risperidona u olanzapina), que han demostrado efectividad en estos casos (National Collaboration Centre for Mental Health, 2014).

2.2.6. Manejo de la depresión bipolar aguda

Si bien la FDA y otras guías reconocidas sugieren como tratamiento de primera línea la combinación de fluoxetina con olanzapina, el grupo de expertos de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD) en niños y adolescentes propone, como segunda opción, la utilización de lurasidona. En efecto, este fármaco está disponible en nuestro país, a diferencia de la combinación fluoxetina-olanzapina (Goldstein et al., 2017).

En cambio, Axelson y colaboradores concluyen que lurasidona está en la primera línea de tratamiento de la depresión bipolar aguda. La monoterapia con este principio activo se inicia con una dosis de 20 mg/día, administrada por la noche junto con la comida, durante una semana. Según su eficacia y tolerabilidad, lurasidona se titula –por ejemplo, 20 mg/día cada semana– hasta que el paciente responde o alcanza la dosis máxima de 80 mg/día (Axelson, 2021).

Si la respuesta a lurasidona no fuera satisfactoria, se recomienda la administración simultánea de un APAT (por ejemplo, aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona) con un IRSS (es decir, escitalopram, fluoxetina o sertralina). Por otro lado, Axelson sugiere que, ante una respuesta parcial a lurasidona, es posible potenciar su efecto con un IRSS.

Si bien en algún momento se pensó que la quetiapina en monoterapia podría ser una opción para tratar la depresión bipolar, varios estudios han demostrado que este fármaco no resultó ser superior al placebo en la población adolescente (Maneeton et al., 2017; Srinivas et al., 2020).

Finalmente, este Consenso establece que nunca deberá utilizarse un IRSS en

monoterapia en el abordaje de la depresión bipolar. Sin embargo, su uso combinado con un estabilizador del humor sí está recomendado.

2.2.7. Fase de mantenimiento

Existen pocos estudios del tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares, de modo que, para la población infantojuvenil, la mayoría de las intervenciones se extrapolan de los estudios de adultos. Por lo tanto, es difícil proponer un fármaco de elección para el largo plazo. La lógica plantea que si un paciente se estabilizó con un tipo de fármaco en particular, este es el que debería sostenerse a largo plazo y en la menor dosis posible.

Una interesante revisión sobre el tema llevada a cabo en 2019 por Caitlin y colaboradores –que incluyó 1.773 sujetos, la mayoría con diagnóstico de TBI I (94,4 %), con una edad promedio de 12.4 años, en su mayoría de sexo masculino (61,9 %) y comórbidos con TDAH (71,6 %)– concluye que si bien los datos y la heterogeneidad de los estudios dificultan una comparación robusta y estadísticamente significativa, es notable que la combinación de fármacos (tales como litio o anticonvulsivante más APAT) resultó más eficiente que los tratamientos basados en monoterapia en el período de mantenimiento (combinación de fármacos 82.9 % versus anticonvulsivante en monoterapia 54.5 % o litio en monoterapia 52.6 % o APAT en monoterapia 56.2 %).

Por último, resulta importante destacar que si bien el litio ha sido históricamente poco utilizado y aún genera cierto temor por parte de los especialistas que tratan patologías infantojuveniles, la evidencia demuestra que este principio activo es efectivo y seguro a largo plazo y que, además, cuenta con la aprobación por parte de la FDA para utilizarlo a partir de los 12 años de edad (Findling et al., 2019).

Tabla 5. Fármacos utilizados en el tratamiento del TBI (Stepanova y Findling, 2017)

Fármaco	Fase del TB	Edad de aprobación	Rango de dosis diaria (mg/día)
Litio	Manía/manía mixta	12-17	300-2400
Risperidona	Manía/manía mixta	10-17	0.25-2.5
Olanzapina	Manía/manía mixta	13-17	2.5-20
Aripiprazol	Manía/manía mixta	10-17	2-30
Quetiapina	Manía/manía mixta	10-17	50-600

Tabla 6. Eficacia y seguridad del tratamiento de los TBI

Manía aguda	Los APAT tales como aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona resultaron superiores al placebo.
Depresión bipolar	Lurasidona y olanzapina + fluoxetina resultaron superiores al placebo. Quetiapina no fue superior al placebo. La terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia dialéctico-comportamental (TDC) y la terapia familiar focalizada redujeron la depresión bipolar en jóvenes.

IV. Manejo del TB en el adulto mayor

1. Generalidades

En la mayor parte de la literatura científica, se define a los adultos mayores con TB (AMTB) como aquellos en donde la patología está presente en personas mayores de 60 años (Hirschfeld et al., 2003). Sin embargo, la última *task force* de la International Society for Bipolar Disorder (ISBD, por sus siglas en inglés) recomienda que se defina los 50 años como la edad de comienzo, con el objetivo particular de lograr una mejor comprensión de esta población, sobre todo si se tienen presentes los datos emergentes de los nuevos estudios que aluden a ciertas comorbilidades médicas (Sajatovic et al., 2015). En este sentido, la prevalencia en la población general es del 1-2 % y representan cerca del 25 % de las personas con TB. De ellas, el 70 % son mujeres (Depp y Jeste, 2004; Sajatovic y Kessing, 2010; Yatham et al., 2018). Además, debido a un aumento en la expectativa de vida, se estima que, en el 2030, los AMTB constituirán el 50 % de los pacientes diagnosticados con TB.

Si bien el DSM-5 y la ICD-11 plantean idénticos criterios diagnósticos tanto para los adultos como para los adultos mayores, los grupos de trabajo especializados en AMTB coinciden en que estos últimos constituyen una población heterogénea y que lo más atinado sería clasificarlos en TB de comienzo temprano (TBCtemp, antes de los 50 años) y TB de comienzo tardío (TBCtard, después de los 50 años) (Hirschfeld et al., 2003; Yassa et al., 1988; Yatham et al., 2018). No obstante, la ISBD recomienda que se defina los 40 años como la edad de comienzo para las personas con TBCtard con el fin de poder analizar y comprender mejor las particularidades de esta población (Sajatovic et al., 2015). Entre el 5-10 % de los AMTB tienen TBCtard (Hirschfeld et al., 2003; Yassa et al., 1988; Yatham et al., 2018).

Esta clasificación es sumamente valiosa debido a que involucra no solo diferentes mecanismos patogénicos sino también un curso clínico distinto (Sajatovic et al., 2015). En efecto, en los adultos mayores con TBCtard, el principal mecanismo patogénico está vinculado con la enfermedad cerebrovascular (Subramaniam et al., 2007).

Comparados con los adultos, los AMTB tienen mayores comorbilidades clínicas, mayores episodios depresivos, mayor disfunción cognitiva y menor número de comorbilidades psiquiátricas (Oostervink et al., 2009; Lala y Sajatovic, 2012; Yatham et al., 2018). De hecho, los AMTB tienen, en promedio, entre tres y cuatro comorbilidades médicas, y entre las más frecuentes se encuentran la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, la artritis y las enfermedades endocrinológicas (Lala y Sajatovic, 2012). También, más del 30 % de los pacientes que pertenecen a esta población especial presentan un déficit significativo en las funciones cognitivas, incluso en períodos de eutimia (Tsai et al., 2009).

Todo esto contribuye a una disminución de la expectativa de vida de aproximadamente 10 años en los AMTB comparado con los adultos mayores que no lo padecen (Westman et al., 2013). Debido a esto, es fundamental que en la

valoración de todo paciente AMTB se deba incluir, además de la evaluación psiquiátrica y obtener información confirmatoria de terceros, un minucioso examen físico y neurológico, análisis bioquímicos de sangre, cribaje cognitivo y neuroimágenes del cerebro (Kilbourne et al., 2013).

2. Tratamiento

El tratamiento integral, coordinado e interdisciplinario es especialmente importante en esta población. Por un lado, no se debe desestimar nunca el impacto de los diferentes tratamientos sobre la salud de los adultos mayores. Por el otro, es necesario siempre intentar disminuir los factores de riesgo modificables, estimulando las funciones cognitivas, el ejercicio físico, una dieta saludable y la actividad social (Westman et al., 2013; Kilbourne et al., 2013; Yatham et al., 2018).

2.1. Tratamiento farmacológico

2.1.1. Generalidades

Debido a la gran cantidad de comorbilidades médicas, junto con los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados al envejecimiento y a la alta prevalencia de la polimedicación en esta población, es necesario prestar particular atención y monitorear regularmente tanto las interacciones como los efectos adversos de los distintos tratamientos farmacoterapéuticos (Yatham et al., 2018). Dicho de otro modo, en los AMTB, la tolerancia y el perfil de efectos adversos serán variables determinantes en la decisión de la implementación de los tratamientos farmacológicos. Por ejemplo, se deben desestimar los fármacos con efecto anticolinérgico que empeoren las funciones cognitivas.

A este respecto, es importante subrayar que los Beers criteria de la American Geriatric Society constituyen una referencia muy valiosa para la prescripción adecuada de medicamentos en los adultos mayores (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

La evidencia científica para el adecuado tratamiento farmacológico en esta población es sorprendentemente escasa: se cuenta con un único estudio aleatorizado y controlado, denominado GERI-BD, que compara el litio con divalproato de sodio para el tratamiento de la manía (Young et al., 2017). Sin embargo, también se cuenta con estudios abiertos, naturalísticos y análisis *post hoc* de estudios aleatorizados y controlados que demuestran que los medicamentos eficaces para el TB en adultos también lo serían en esta población (Yatham et al., 2018).

Algunas consideraciones específicas para ciertos fármacos o grupos de fármacos se mencionan a continuación.

- **Antipsicóticos atípicos:** su utilización en adultos mayores es controversial por el aumento de la morbimortalidad debido a eventos cardiovasculares

o cerebrovasculares en pacientes con demencia (Jeste et al., 2008). Además, los adultos mayores con TB tienen más movimientos anormales como efectos adversos de los antipsicóticos que las personas más jóvenes, y esto suele manifestarse particularmente con temblor u otros síntomas extrapiramidales (Sajatovic et al., 2015).

- **Carbamazepina:** no es un fármaco de primera elección para el TB en adultos mayores por su autoinducción metabólica e interacciones frecuentes. Además, sus efectos adversos neurotóxicos (visión borrosa, diplopía, nistagmo y confusión), hematológicos (agranulocitosis y anemia aplásica), del medio interno (hiponatremia) y urinarios (retención urinaria) pueden ocurrir con más frecuencia que con otros estabilizadores del estado de ánimo (Grunze, 2006).
- **Divalproato de sodio:** la buena tolerancia es uno de los aspectos que justificaría la gran utilización de este principio activo en la población de adultos mayores. Los efectos adversos neurológicos (temblores, alteraciones de la marcha y encefalopatía por hiperamonemia), hematológicos (plaquetopenia) y del sistema digestivo (insuficiencia hepática y pancreatitis) deben ser monitoreados regularmente (Ljubic et al., 2021).
- **Lamotrigina:** debido a su buena tolerabilidad y perfil de seguridad, este principio activo aparece como una opción atractiva para el tratamiento de los adultos mayores con TB (Bowden et al., 2004).
- **Litio:** en adultos mayores, los valores de litemia recomendada como mantenimiento oscila entre 0,4 mEq/L y 0,6 mEq/L, y en episodios agudos entre 0,6 mEq/L y 0,8 mEq/L. Por razones de seguridad, los valores de litemia recomendados para esta población son menores que en adultos. En los AMTB puede haber un aumento de los efectos adversos neurológicos y renales. También hay mayores fluctuaciones de los niveles de litemia debido a las distintas modificaciones asociadas al envejecimiento de tipo farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como también las interacciones farmacológicas tanto como medioambientales (por ejemplo, transpiración y termorregulación) (Ljubic et al., 2021). La utilización del litio está vinculada con una disminución de los trastornos cognitivos en AMTB (Kessing et al., 2008).

2.2. Manía aguda

A partir del estudio GERI-BD, el litio y el divalproato de sodio representan la primera elección de tratamiento para el episodio maníaco en el TB. Ambos principios activos resultaron eficaces y bien tolerados. Luego de nueve semanas de tratamiento, el litio tuvo una mayor disminución en los síntomas maníacos que el divalproato de sodio (Young et al., 2017). La quetiapina puede ser considerada como segunda línea de tratamiento (Sajatovic et al., 2008). Por su parte, la asepapina, el aripiprazol, la risperidona y la carbamazepina constituyen la tercera línea de tratamiento. Para episodios de manía resistentes, la clozapina y la TEC también deben ser consideradas (Yatham et al., 2018).

Tabla 7. Niveles de evidencia para el tratamiento de los adultos mayores con manía

Nivel 2	Divalproato de sodio Litio
Nivel 3	Quetiapina
Nivel 4	Aripiprazol Asenapina Carbamazepina Clozapina Olanzapina Risperidona TEC

Tabla 8. Niveles de recomendación para el tratamiento de los adultos mayores con manía

Nivel 1	Divalproato de sodio Litio
Nivel 2	Quetiapina
Nivel 3	Aripiprazol Asenapina Carbamazepina Clozapina Olanzapina Risperidona TEC

2.3. Depresión bipolar

Teniendo en cuenta los resultados positivos en análisis *post hoc* de estudios aleatorizados y controlados, la primera opción de tratamiento en adultos mayores para la depresión bipolar son lurasidona y quetiapina (Sajatovic et al., 2016). Sin embargo, debido a las preocupaciones mencionadas en relación a la seguridad de los antipsicóticos atípicos en esta población, también se debería considerar como primera opción de tratamiento a lamotrigina y el litio por su eficacia en adultos, a pesar de contar con evidencia limitada específicamente en adultos mayores (Robillard y Conn, 2002; Sajatovic et al., 2011).

La segunda opción de tratamiento queda representada por divalproato de sodio, aripiprazol y carbamazepina. La TEC podría constituir una opción fundamental para ser considerada en pacientes con depresión bipolar resistentes al tratamiento, ideación suicida o aquellos que no están ingiriendo adecuados niveles de líquidos o alimentos (Yatham et al., 2018).

Por último, no hay ninguna evidencia específica que sustente la administración de antidepresivos en esta población, razón por la que, en este Consenso, no se realizará ninguna recomendación al respecto.

2.4. Mantenimiento

La primera opción de tratamiento recomendada para el mantenimiento de los AMTB son el litio (en pacientes con polaridad predominantemente maníaca) y la lamotrigina (en pacientes con polaridad predominantemente depresiva) (Saja-

tovic et al., 2005). El divalproato de sodio representaría la segunda opción de tratamiento (BALANCE investigators and collaborators, 2010; Yatham et al., 2018).

Tabla 9. Niveles de evidencia para el tratamiento de los adultos mayores con depresión bipolar

Nivel 2	Lurasidona Quetiapina
Nivel 4	Aripiprazol Carbamazepina Divalproato de sodio Lamotrigina Litio TEC

Tabla 10. Niveles de recomendación para el tratamiento de los adultos mayores con depresión bipolar

Nivel 1	Lamotrigina Litio Lurasidona Quetiapina
Nivel 2	Aripiprazol Carbamazepina Divalproato de sodio TEC

Tabla 11. Niveles de evidencia para el tratamiento de mantenimiento en los adultos mayores

Nivel 2	Lamotrigina Litio
Nivel 3	Divalproato de sodio

Tabla 12. Niveles de recomendación para el tratamiento de mantenimiento en los adultos mayores

Nivel 1	Lamotrigina Litio
Nivel 2	Divalproato de sodio

3. Tratamientos psicosociales

La mayor parte de la información proveniente de la literatura sobre intervenciones psicosociales en AMTB se extrapola de estudios en edades mixtas o se basa en estudios de adultos mayores con enfermedades mentales graves en general. En un ensayo aleatorizado de dos años que comparó la efectividad del programa Helping Older People Experience Success (HOPES, por sus siglas en inglés) con el tratamiento habitual en adultos mayores con enfermedades mentales severas, se pudo comprobar que el primero mejoró las habilidades sociales, el funcionamiento comunitario y la sensación de autoeficacia (Mueser et al., 2010). Además, el programa HOPES combina la capacitación en ha-

bilidades sociales y la intervención en la autogestión de la salud (Bartels et al., 2014; Bartels y Pratt, 2009).

Otro foco de intervención psicosocial es la adherencia al tratamiento farmacológico. A este respecto, un pequeño estudio denominado MAST-BD demostró mejorar la adherencia al tratamiento y algunos índices de calidad de vida (Depp et al., 2007). Dado el déficit cognitivo que se observa en los AMTB, se necesitan estrategias específicas para mejorar el rendimiento intelectual en esta población. Hasta el presente, no se cuenta con evidencia para ningún tratamiento específico en el marco cognitivo (Sajatovic et al., 2015).

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Electronic Resource]: DSM-5. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *The American Journal of Psychiatry*, 159(Suppl):1-59.
- Andrade, C. (2022). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, and Other Neurodevelopmental Outcomes Associated With Antipsychotic Drug Exposure During Pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(3). <https://doi.org/10.4088/jcp.22f14529>
- Axelson, D. A., Birmaher, B., Strober, M. A., Goldstein, B. I., Ha, W., Gill, M. K., Goldstein, T. R., Yen, S., Hower, H., Hunt, J. I., Liao, F., Iyengar, S., Dickstein, D., Kim, E., Ryan, N. D., Frankel, E., & Keller, M. B. (2011). Course of sub-threshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(10), 1001-16.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.07.005>.
- Axelson, D. (2021). Pediatric bipolar disorder: Overview of choosing treatment. UpToDate.com.
- Bahji, A., Vazquez, G. H., Zarate, C. A. Jr. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.*, 278:542-555. [doi: 10.1016/j.jad.2020.09.071](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071). Erratum in: *J Affect Disord.* 2020 Nov 20: PMID: 33022440; PMCID: PMC7704936.
- Bailine, S., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Husain, M. M., Rasmussen, K., Sampson, S., Mueller, M., McClintock, S. M., Tobias, K. G., Kellner, C. H. (2010). Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.*, 121(6):431-6. [doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01493.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01493.x).
- Batt, M. M., Olsavsky, A. K., Dardar, S., St John-Larkin, C., Johnson, R. L., & Sammel, M. D. (2022). Course of Illness and Treatment Updates for Bipolar Disorder in the Perinatal Period. *Current Psychiatry Reports*, 24(2), 111-120. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01323-6>
- Bartels, S. J., Pratt, S. I., Mueser, K. T., Forester, B. P., Wolfe, R., Cather, C., Xie, H., McHugo, G. J., Bird, B., Aschbrenner, K. A., Naslund, J. A., & Feldman, J. (2014). Long-term outcomes of a randomized trial of integrated skills training and preventive healthcare for older adults with serious mental illness. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1251-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.013>
- Bartels, S. J., & Pratt, S. I. (2009). Psychosocial rehabilitation and quality of life for older adults with serious mental illness: recent findings and future research directions. *Current opinion in psychiatry*, 22(4), 381-385. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832c9234>
- Birmaher, B., Axelson, D. (2022) *Pediatric bipolar disorder: Clinical manifestations and course of illness*. [UpToDate.com](https://www.uptodate.com)
- Birmaher, B. (2020) *Pediatric bipolar disorder: Comorbidity*. [UpToDate.com](https://www.uptodate.com).
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., Houck, P., Ha, W., Iyengar, S., Kim, E., Yen, S., Hower, H., Esposito-Smythers, C., Goldstein, T., Ryan, N., & Keller, M. (2009). Four-year longitudinal course

of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *The American journal of psychiatry*, 166(7), 795–804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569>

Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M. K., Yang, M., Ryan, N., Goldstein, B., Hunt, J., Esposito-Smythers, C., Iyengar, S., Goldstein, T., Chiapetta, L., Keller, M., & Leonard, H. (2009). Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar disorders*, 11(1), 52–62. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00659.x>

Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., Houck, P., Ha, W., Iyengar, S., Kim, E., Yen, S., Hower, H., Esposito-Smythers, C., Goldstein, T., Ryan, N., Keller, M. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*, 166(7):795-804. doi: [10.1176/appi.ajp.2009.08101569](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569).

Birmaher B. (2007). Longitudinal course of pediatric bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(4), 537–539. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.4.537>

Bowden, C. L., Asnis, G. M., Ginsberg, L. D., Bentley, B., Leadbetter, R., & White, R. (2004). Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug safety*, 27(3), 173–184. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427030-00002>

Calabrese, J. R., Ketter, T. A., Youakim, J. M., Tiller, J. M., Yang, R., Frye, M. A. (2010). Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*, 71(10):1363-70. doi: [10.4088/JCP.09m05900gry](https://doi.org/10.4088/JCP.09m05900gry).

Clark, C. T., Klein, A. M., Perel, J. M., Helsel, J., & Katherine Wisner, B. L. (2013). Lamotrigine Dosing for Pregnant Patients with Bipolar Disorder. *In Am J Psychiatry*, 170(11):1240-7. doi: [10.1176/appi.ajp.2013.13010006](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010006).

Clark, C. T., Newmark, R. L., Wisner, K. L., Stika, C., & Avram, M. J. (2022). Lithium Pharmacokinetics in the Perinatal Patient with Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 62(11):1385-1392. doi: [10.1002/jcph.2089](https://doi.org/10.1002/jcph.2089).

Clark, C. T., & Wisner, K. L. (2018). Treatment of Peripartum Bipolar Disorder. In *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (Vol. 45, Issue 3, pp. 403-417). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.002>

Conejo-Galindo, J., Sanz-Giancola, A., Álvarez-Mon, M. Á., Ortega, M. Á., Gutiérrez-Rojas, L., & Lahera, G. (2022). Postpartum Relapse in Patients with Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 3979. <https://doi.org/10.3390/jcm11143979>

Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., Moler, P., Manji, H., Drevets, W. C., Singh, J. B. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 76(9):893-903. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2019.1189](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189).

De Fruyt, J., Deschepper, E., Audenaert, K., Constant, J. E., Floris, M., Pitchot, W., Sienaert, P., Souery, D., Claes, S. (2012). Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 26(5):603-17. doi: [10.1177/0269881111408461](https://doi.org/10.1177/0269881111408461).

Depp, C. A., & Jeste, D. V. (2004). Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar disorders*, 6(5), 343–367. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00139.x>

Depp, C. A., Lebowitz, B. D., Patterson, T. L., Lacro, J. P., & Jeste, D. V. (2007). Medication adherence skills training for middle-aged and elderly adults with bipolar disorder: development and pilot study. *Bipolar disorders*, 9(6), 636–645. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00397.x>

Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>

Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N. E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., Kammerer, W. A., Quezado, Z., Luckenbaugh, D. A., Salvatore, G., Machado-Vieira, R., Manji, H. K., Zarate, C. A. Jr. (2020). A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67(8):793-802. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.90](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.90).

Di Florio, A., Forty, L., Gordon-Smith, K., Heron, J., Jones, L., Craddock, N., & Jones, I. (2013). Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry*, 70(2), 168-175. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.279>

Di Florio, A., Gordon-Smith, K., Forty, L., Kosorok, M. R., Fraser, C., Perry, A., Bethell, A., Craddock, N., Jones, L., & Jones, I. (2018). Stratification of the risk of bipolar disorder recurrences in pregnancy and postpartum. *British Journal of Psychiatry*, 213(3), 542-547. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.92>

Findling, R. L., Chang, K. D. (2018). Improving the diagnosis and treatment of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 79(2). [doi:10.4088/JCP.su17023ah3c](https://doi.org/10.4088/JCP.su17023ah3c)

Findling, R., Frazier, J. A., Kafantaris, V., Kowatch, R., McClellan, J., Pavuluri, M., Taylor-Zapata, P. (2008). The Collaborative Lithium Trials (CoLT): specific aims, methods, and implementation. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2(21). [doi:10.1186/1753-2000-2-21](https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-21)

Findling, R. L., Robb, A., McNamara, N. K., Pavuluri, M. N., Kafantaris, V., Scheffer, R., Frazier, J. A., Rynn, M., Del-Bello, M., Kowatch, R. A., Rowles, B. M., Lingler, J., Martz, K., Anand, R., Clemons, T. E., & Taylor-Zapata, P. (2015). Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics*, 136(5), 885-894. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0743>

Findling, R. L., McNamara, N. K., Pavuluri, M., Frazier, J. A., Rynn, M., Scheffer, R., Kafantaris, V., Robb, A., Del-Bello, M., Kowatch, R. A., Rowles, B. M., Lingler, J., Zhao, J., Clemons, T., Martz, K., Anand, R., & Taylor-Zapata, P. (2019). Lithium for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(2), 287-296. e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.07.901>

Fristad, M. A., Ackerman, J. P., & Nick, E. A. (2018). Adaptation of Multi-Family Psychoeducational Psychotherapy (MF-PEP) for Adolescents with Mood Disorders: Preliminary Findings. *Evidence-based practice in child and adolescent mental health*, 3(4), 252-262. <https://doi.org/10.1080/23794925.2018.1509031>

Fristad, M. A., & MacPherson, H. A. (2014). Evidence-based psychosocial treatments for child and adolescent bipolar spectrum disorders. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, American Psychological Association, *Division 53*, 43(3), 339-355. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.822309>

Fristad, M., Roley-Robers, M. (2019). Bipolar Disorder. En Mitchell J. Prinstein, Eric A. Youngstrom, Eric J. Mash, and Russell A. Barkley. *Treatment of disorders in childhood and adolescence. Fourth Edition* (281-310). The Guilford Press.

Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Elliot, D., McQueen, S., Wambeck, L. E., Daskalakis, Z. J. (2016). A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord.*, 198:158-62. [doi:10.1016/j.jad.2016.03.052](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.052)

Fornaro, M., Carvalho, A. F., Fusco, M., Anastasia, A., Solmi, M., Berk, M., Sim, K., Vieta, E., de Bartolomeis, A. (2020). The concept and management of acute episodes of treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.*, 276:970-983. [doi:10.1016/j.jad.2020.07.109](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.109)

Fornaro, M., Maritan, E., Ferranti, R., Zaninotto, L., Miola, A., Anastasia, A., Murru, A., Solé, E., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Serretti, A., Vieta, E., Fusar-Poli, P., McGuire, P., Young, A. H., Dazzan, P., Vigod, S. N., Correll, C. U., & Solmi, M. (2020). Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 177(1), 76-92. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030228>

Frye, M. A., Grunze, H., Suppes, T., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, Walden, J., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Nakelsky, S., Hwang, S., Mintz, J., & Post, R. M. (2007). A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 164(8), 1242-1249. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06060981>

Fu, D. J., Ionescu, D. F., Li, X., Lane, R., Lim, P., Sanacora, G., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., & Canuso, C. M. (2020). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *The Journal of clinical psychiatry*, 81(3), 19m13191. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m13191>

Geddes, J. R., Calabrese, J. R., Goodwin, G. M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*, 194(1):4-9. [doi:10.1192/bjp.bp.107.048504](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048504)

- Geller, B., Cooper, T. B., Sun, K., Zimmerman, B., Frazier, J., Williams, M., & Heath, J. (1998). Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(2), 171–178. <https://doi.org/10.1097/00004583-199802000-00009>
- Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Rendell, J., Azorin, J. M., Cipriani, A., Ostacher, M. J., Morriss, R., Alder, N., & Juszczak, E. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, 375(9712), 385–395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61828-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61828-6)
- Geller, B., Tillman, R., Bolhofner, K., & Zimmerman, B. (2008). Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1125–1133. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1125>
- Goldstein, T. R., Birmaher, B., Axelson, D., Ryan, N. D., Strober, M. A., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., Leonard, H., Hunt, J., Bridge, J. A., Brent, D. A., & Keller, M. (2005). History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar disorders*, 7(6), 525–535. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00263.x>
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorta, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*, 19(7), 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorta, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*, 19(7), 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
- Goldberg, J. F., Burdick, K. E., Endick, C. J. (2004). Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 161(3):564-6. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.564.
- Grunze, H. Carbamazepine, other anticonvulsants and augmenting agents. In: Akiskal, H. S., Tohen, M. (Eds.). (2006). *Bipolar psychopharmacotherapy: caring for the patient*. Wiley; p. 63-8.
- Hirschfeld, R. M., Calabrese, J. R., Weissman, M. M., Reed, M., Davies, M. A., Frye, M. A., Keck, P. E., Jr, Lewis, L., McElroy, S. L., McNulty, J. P., & Wagner, K. D. (2003). Screening for bipolar disorder in the community. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(1), 53–59. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0111>
- Hermann, R. C., Dorwart, R. A., Hoover, C. W., & Brody, J. (1995). Variation in ECT use in the United States. *The American journal of psychiatry*, 152(6), 869–875. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.869>
- Heinonen, E., Tötterman, K., Bäck, K., Sarman, I., Svedenkrans, J., & Forsberg, L. (2022). Lithium use during breastfeeding was safe in healthy full-term infants under strict monitoring. *Acta Paediatrica*, 111:1891-1898. <https://doi.org/10.1111/apa.16444>
- Hidalgo-Mazzei, D., Berk, M., Cipriani, A., Cleare, A. J., Florio, A. D., Dietch, D., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Grunze, H., Hayes, J. F., Jones, I., Kasper, S., Macritchie, K., McAllister-Williams, R. H., Morriss, R., Nayrouz, S., Pappa, S., Soares, J. C., Smith, D. J., Suppes, T., ... Stokes, P. R. A. (2019). Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 214(1), 27–35. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.257>
- Husain, M. M., Rush, A. J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., Biggs, M. M., O'Connor, K., Rasmussen, K., Little, M., Zhao, W., Bernstein, H. J., Smith, G., Mueller, M., McClintock, S. M., Bailine, S. H., & Kellner, C. H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(4), 485–491. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0406>
- Huybrechts, K. F., Hernández-Díaz, S., Patorno, E., Desai, R. J., Mogun, H., Dejene, S. Z., Cohen, J. M., Panchaud, A., Cohen, L., & Bateman, B. T. (2016). Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*, 73(9), 938–946. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>

- Ifteni, P., Correll, C. U., Nielsen, J., Burtea, V., Kane, J. M., Manu, P. (2014). Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord.*, 166: 168-72. doi: [10.1016/j.jad.2014.04.020](https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.020).
- Imaz, M. L., Langohr, K., Torra, M., Soy, D., García-Esteve, L., & Martin-Santos, R. (2021). Neonatal Feeding Trajectories in Mothers with Bipolar Disorder Taking Lithium: Pharmacokinetic Data. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.752022>
- Masters, G. A., Hugunin, J., Xu, L., Ulbricht, C. M., Moore Simas, T. A., Ko, J. Y., & Byatt, N. (2022). Prevalence of Bipolar Disorder in Perinatal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(5): 21r14045. <https://doi.org/10.4088/JCP.21r14045>
- Medicines Agency, E. (2018). Important Patient Safety Information Approved by HPRA Valproate (Epilim ▼): NEW restrictions on use PREGNANCY PREVENTION PROGRAMME to be put in place. www.epilepsypregnancyregister.ie
- Ionescu, D. F., Fu, D. J., Qiu, X., Lane, R., Lim, P., Kasper, S., Hough, D., Drevets, W. C., Manji, H., Canuso, C. M. (2021). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol.*, 24(1):22-31. doi: [10.1093/ijnp/pyaa068](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068).
- Ithman, M., O'Connell, C., Ogunleye, A., Lee, S., Chamberlain, B., Ramalingam, A. (2018). Pre- and Post-Clerkship Knowledge, Perceptions, and Acceptability of Electroconvulsive Therapy (ECT) in 3rd Year Medical Students. *Psychiatr Q.*, 89(4):869-880. doi: [10.1007/s11126-018-9585-4](https://doi.org/10.1007/s11126-018-9585-4). PMID: 29804233.
- Jeste, D. V., Blazer, D., Casey, D., Meeks, T., Salzman, C., Schneider, L., Tariot, P., & Yaffe, K. (2008). ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(5), 957-970. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301492>
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Current psychiatry reports*, 5(6), 417-418. <https://doi.org/10.1007/s11920-003-0077-2>
- Kessing, L. V., Søndergård, L., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2008). Lithium treatment and risk of dementia. *Archives of general psychiatry*, 65(11), 1331-1335. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1331>
- Kilbourne, A. M., Goodrich, D. E., Lai, Z. S., et al. (2013). Randomized controlled trial to assess reduction of cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder: the self-management addressing heart risk trial (SMAHRT). *J Clin Psychiatry*, 74(7):e-655-e-662. doi: [10.4088/JCP.12m08082](https://doi.org/10.4088/JCP.12m08082).
- Kowatch, R. A., Suppes, T., Carmody, T. J., Bucci, J. P., Hume, J. H., Kromelis, M., Emslie, G. J., Weinberg, W. A., & Rush, A. J. (2000). Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(6), 713-720. <https://doi.org/10.1097/00004583-200006000-00009>
- Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A., & Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar disorders*, 7(6), 483-496. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00261.x>
- Lala, S. V., & Sajatovic, M. (2012). Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 25(1), 20-25. <https://doi.org/10.1177/0891988712436683>
- Lambrichts, S., Wagenmakers, M. J., Vansteelandt, K., Obbels, J., Schouws, S. N. T. M., Verwijk, E., van Exel, E., Bouckaert, F., Vandenbulcke, M., Schrijvers, D., Veltman, D. J., Beekman, A. T. F., Oudega, M. L., Sienaert, P., & Dols, A. (2022). Long-term Outcome Following Electroconvulsive Therapy for Late-Life Depression: Five-Year Follow-up Data From the MODECT Study. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 30(12), 1283-1294. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2022.05.010>
- Ljubic, N., Ueberberg, B., Grunze, H., & Assion, H. J. (2021). Treatment of bipolar disorders in older adults: a review. *Annals of general psychiatry*, 20(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00367-x>
- Madero, S., Anmella, G., Sagué-Vilavella, M., Pons, M. T., Giménez, A., Murru, A., Gómez-Ramiro, M., Gil-Badenes, J., Rios, J., Bioque, M., Vieta, E., Benabarre, A. (2022). Evaluating maintenance electroconvulsive therapy in Bipolar Disorders: 3-year mirror-image study. *J Affect Disord.*, 298(Pt A):58-64. doi: [10.1016/j.jad.2021.10.052](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.052).

- Maneeton, B., Putthisri, S., Maneeton, N., Woottikul, P., Suttajit, S., Charnsil, C., & Srisurapanont, M. (2017). Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 1023–1032. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121517>
- Medda, P., Perugi, G., Zanello, S., Ciuffa, M., & Cassano, G. B. (2009). Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *Journal of affective disorders*, 118(1-3), 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.014>
- Molenaar, N. M., Poels, E. M. P., Robakis, T., Wesseloo, R., & Bergink, V. (2021). Management of lithium dosing around delivery: An observational study. *Bipolar Disorders*, 23(1), 49–54. <https://doi.org/10.1111/bdi.12955>
- Mueser, K. T., Pratt, S. I., Bartels, S. J., Swain, K., Forester, B., Cather, C., & Feldman, J. (2010). Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *Journal of consulting and clinical psychology*, 78(4), 561–573. <https://doi.org/10.1037/a0019629>
- Munk-Olsen, T., Laursen, T. M., Meltzer-Brody, S., Mortensen, P. B., & Jones, I. (2012). Psychiatric disorders with postpartum onset: Possible early manifestations of bipolar affective disorders. In *Archives of General Psychiatry*, 69(Issue 4):428-434. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.157>
- Munk-Olsen, T., Munk-Laursen, T., Mendelson, T., Pedersen, C. B., Mors, O., Preben, Mortensen, P. B. (2009). Risks and Predictors of Readmission for a Mental Disorder during the Postpartum Period. In *Arch Gen Psychiatry*, 66(2):189-95. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.528
- Habibi, N., Dodangi, N., & Nazeri, A. (2017). Comparison of the effect of lithium plus quetiapine with lithium plus risperidone in children and adolescents with bipolar I disorder: a randomized clinical trial. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 31, 16. <https://doi.org/10.18869/mjiri.31.16>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. September 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG185> (Accessed on November 18, 2014).
- Nielsen, J., Kane, J. M., Correll, C. U. (2012). Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord.*, 14(8):863-9. doi: 10.1111/bdi.12018.
- Olfson, M., Crystal, S., Gerhard, T., Huang, C. S., & Carlson, G. A. (2009). Mental health treatment received by youths in the year before and after a new diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 60(8), 1098–1106. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.8.1098>
- Oostervink, F., Boomsma, M. M., Nolen, W. A., & EMBLEM Advisory Board (2009). Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *Journal of affective disorders*, 116(3), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.012>
- Robillard, M., & Conn, D. K. (2002). Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 47(8), 767–770. <https://doi.org/10.1177/070674370204700808>
- Pacchiarotti, I., León-Caballero, J., Murru, A., Verdolini, N., Furio, M. A., Pancheri, C., Valentí, M., Samalin, L., Roigé, E. S., González-Pinto, A., Montes, J. M., Benabarre, A., Crespo, J. M., de Dios Perrino, C., Goikolea, J. M., Gutiérrez-Rojas, L., Carvalho, A. F., Vieta, E. (2016). Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. In *European Neuropsychopharmacology*, 26(Issue 10):1562-1578. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.008>
- Pathak, S., Findling, R. L., Earley, W. R., Acevedo, L. D., Stankowski, J., & Delbello, M. P. (2013). Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(1), e100–e109. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07424>
- Petrides, G., Tobias, K. G., Kellner, C. H., Rudorfer, M. V. (2011). Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology*, 64(3):129-40. doi: 10.1159/000328943.
- Pippard, J. (1992). Audit of electroconvulsive treatment in two national health service regions. *Br J Psychiatry*, 160: 621-37. doi: 10.1192/bjp.160.5.621. PMID: 1591572.

- Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., Singh, J. B. (2019). Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*, 176(6):428-438. doi: [10.1176/appi.ajp.2019.19020172](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172).
- Poon, S. H., Sim, K., Sum, M. Y., Kuswanto, C. N., & Baldessarini, R. J. (2012). Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar disorders*, 14(6), 573–584. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x>
- Poels, E. M. P., Kamperman, A. M., Vreker, A., Gilden, J., Boks, M. P., Kahn, R. S., Ophoff, R. A., & Bergink, V. (2020). Lithium use during pregnancy and the risk of miscarriage. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1-5. <https://doi.org/10.3390/jcm9061819>
- Poels, E. M. P., Schrijver, L., White, T. J. H., Roza, S. J., Zarchev, M. G., Bijma, H., Honig, A., van Kamp, I. L., Hoogendijk, W. J. G., Kamperman, A. M., & Bergink, V. (2022). The effect of prenatal lithium exposure on the neuropsychological development of the child. *Bipolar Disorders*, 24(3), 310-319. <https://doi.org/10.1111/bdi.13133>
- Post, R. M. (2005). The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 5:5-10. PMID: 16038596.
- Rizvi, S. H., Ong, M-L.; Youngstrom, E. (2014). Bipolar disorder in children and adolescents: an update on diagnosis. *Clin. Pract.*, 11(6): 665-676. <http://dx.doi.org/10.2217/CPR.14.76>
- Stahl, S. *Guía del prescriptor. Niños y adolescentes*. (2019). 1era. ed. Aula Médica.
- Rogers, A., Obst, S., Teague, S. J., Rossen, L., Spry, E. A., MacDonald, J. A., Sunderland, M., Olsson, C. A., Youssef, G., & Hutchinson, D. (2020). Association between Maternal Perinatal Depression and Anxiety and Child and Adolescent Development: A Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 174(11), 1082-1092. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2910>
- Rose, S., Dotters-Katz, S. K., & Kuller, J. A. (2020). Electroconvulsive Therapy in Pregnancy: Safety, Best Practices, and Barriers to Care. *Obstetrical & gynecological survey*, 75(3), 199–203. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000763>
- Rusner, M., Berg, M., & Begley, C. (2016). Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: A systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1):331. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1127-1>
- Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L., Friedman, E. S., Bowden, C. L., Fossey, M. D., Ostacher, M. J., Ketter, T. A., Patel, J., Hauser, P., Rapport, D., Martinez, J. M., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Dennehy, E. B., Thase, M. E. (2007). Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*, 356(17):1711-22. doi: [10.1056/NEJMoa064135](https://doi.org/10.1056/NEJMoa064135).
- Sharma, V., Mazmanian, D., Palagini, L., & Bramante, A. (2022). Postpartum psychosis: Revisiting the phenomenology, nosology, and treatment. *Journal of Affective Disorders Reports*, 10, 100378. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100378>
- Sharma, V., Mustaq, K., & Christina Sommerdyk. (2015). Quetiapine in the Acute Treatment of Bipolar Postpartum Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(6), 733-735. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000415>
- Sharma, V., Sharma, P., & Sharma, S. (2020). Managing bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period: a critical review of current practice. In *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(Issue 4):373-383). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1743684>
- Salim, M., Sharma, V., & Anderson, K. K. (2018). Recurrence of bipolar disorder during pregnancy: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 21(4), 475-479. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0831-4>
- Sajatovic, M., Calabrese, J. R., Mullen, J. (2008). Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord.*, 10:662-7.
- Sajatovic, M., Calabrese, J. R., & Mullen, J. (2008). Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar disorders*, 10(6), 662–671. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00614.x>
- Sajatovic, M., Gildengers, A., Al Jurdi, R. K., Gyulai, L., Cassidy, K. A., Greenberg, R. L., Bruce, M. L., Mulsant, B. H., Ten Have, T., & Young, R. C. (2011). Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar disorders*, 13(3), 294–302. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00923.x>

- Sajatovic, M., Gyulai, L., Calabrese, J. R., Thompson, T. R., Wilson, B. G., White, R., & Evoniuk, G. (2005). Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 13(4), 305–311. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.4.305>
- Sajatovic, M.; Kessing, L. Bipolar disorder in older adults: a critical review. In: Yatham, L. N. M. M. (Ed.). (2010). *Bipolar Disorder - Clinical and Neurobiological Foundations*. Markono Print Media.
- Sajatovic, M., Strejilevich, S. A., Gildengers, A. G., Dols, A., Al Jurdi, R. K., Forester, B. P., Kessing, L. V., Beyer, J., Manes, F., Rej, S., Rosa, A. R., Schouws, S. N., Tsai, S. Y., Young, R. C., & Shulman, K. I. (2015). A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar disorders*, 17(7), 689–704. <https://doi.org/10.1111/bdi.12331>
- Sidor, M. M., Macqueen, G. M. (2011). Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 72(2):156-67. doi: 10.4088/JCP.09r05385gre.
- Sienaert, P., Vansteelandt, K., Demyttenaere, K., & Peuskens, J. (2009). Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar disorders*, 11(4), 418–424. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00702.x>
- Schoeyen, H. K., Kessler, U., Andreassen, O. A., Auestad, B. H., Bergsholm, P., Malt, U. F., Morken, G., Oedegaard, K. J., Vaaler, A. (2015). Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry*, 172(1):41-51. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111517.
- Skriptshak, C., Reich, A. (2021). (2021). Intranasal esketamine use in bipolar disorder: A case report. *Ment Health Clin.*, 11(4):259-262. doi: 10.9740/mhc.2021.07.259.
- Srinivas, S., Parvataneni, T., Makani, R., & Patel, R. S. (2020). Efficacy and Safety of Quetiapine for Pediatric Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus*, 12(6), e8407. <https://doi.org/10.7759/cureus.8407>
- Stepanova, E., & Findling, R. L. (2017). Psychopharmacology of Bipolar Disorders in Children and Adolescents. *Pediatric clinics of North America*, 64(6), 1209–1222. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.002>
- Subramaniam, H., Dennis, M. S., & Byrne, E. J. (2007). The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(8), 733–737. <https://doi.org/10.1002/gps.1730>
- Suppes, T., Webb, A., Paul, B., Carmody, T., Kraemer, H., Rush, A. J. (1999). 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*, 156(8):1164-9. doi: 10.1176/ajp.156.8.1164.
- Sprague, J., Wisner, K. L., & Bogen, D. L. (2020). Pharmacotherapy for depression and bipolar disorder during lactation: A framework to aid decision making. *In Seminars in Perinatology*, 44(Issue 3). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151224>
- Straub, L., Hernández-Díaz, S., Bateman, B. T., Wisner, K. L., Gray, K. J., Pennell, P. B., Lester, B., McDougle, C. J., Suarez, E. A., Zhu, Y., Zakoul, H., Mogun, H., & Huybrechts, K. F. (2022). Association of Antipsychotic Drug Exposure in Pregnancy with Risk of Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Internal Medicine*, 182(5), 522. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0375>
- Tamayo, J. M., Zarate, C. A. Jr., Vieta, E., Vázquez, G., Tohen, M. (2010). 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.*, 13(6):813-32. doi: 10.1017/S1461145709991246.
- Task Force on Electroconvulsive Therapy (2001). *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging*. 2nd. ed. American Psychiatric Publishing.
- Tsai, S. Y., Kuo, C. J., Chung, K. H., Huang, Y. L., Lee, H. C., & Chen, C. C. (2009). Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1004–1011. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b7ef2a>
- Uguz, F. (2020). Pharmacological prevention of mood episodes in women with bipolar disorder during the perinatal period: A systematic review of current literature. *Asian Journal of Psychiatry*, 52. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102145>

- Uygur, Ö. F., & Uygur, H. (2019). Neurodevelopmental and growth follow-up of the baby exposed to antipsychotics during pregnancy and lactation: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(4):744-747. <https://doi.org/10.1080/24750573.2019.1627695>
- Van Meter, A. R., Burke, C., Kowatch, R. A., Findling, R. L., & Youngstrom, E. A. (2016). Ten-year updated meta-analysis of the clinical characteristics of pediatric mania and hypomania. *Bipolar Disorders*, 18(1), 19–32. <https://doi.org/10.1111/bdi.12358>
- Van Meter, A. R., Moreira, A. L., & Youngstrom, E. A. (2011). Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(9), 1250–1256. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06290>
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., Baldessarini, R. J. (2013). Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 16(7):1673-85. [doi: 10.1017/S1461145713000023](https://doi.org/10.1017/S1461145713000023).
- Viguera, A. C., Freeman, M. P., Góez-Mogollón, L., Sosinsky, A. Z., McElheny, S. A., Church, T. R., Young, A. v., Caplin, P. S., Chitayat, D., Hernández-Díaz, S., & Cohen, L. S. (2021). Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 82(4). <https://doi.org/10.4088/jcp.20m13745>
- Viguera, A. C., Nonacs, R., Cohen, L. S., Tondo, L., Murray, A., & Baldessarini, R. J. (2000). Regular Articles Risk of Recurrence of Bipolar Disorder in Pregnant and Nonpregnant Women After Discontinuing Lithium Maintenance. *In Am J Psychiatry*, 157(2):179-84. [doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.179](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.179).
- Viguera, A. C., Whitfield, T., Ross Baldessarini, S. J., Jeffrey Newport, D., Stowe, Z., Reminick, A., Amanda Zurick, B., & Lee Cohen, B. S. (2007). Risk of Recurrence in Women With Bipolar Disorder During Pregnancy: Prospective Study of Mood Stabilizer Discontinuation. *In Am J Psychiatry*, 164(12):1817-24; quiz 1923. [doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06101639](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06101639).
- Westman, J., Hällgren, J., Wahlbeck, K., Erlinge, D., Alfredsson, L., & Osby, U. (2013). Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ open*, 3(4), e002373. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002373>
- Wesseloo, R., Kamperman, A. M., Munk-Olsen, T., Pop, V. J. M., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2016). Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis. *In American Journal of Psychiatry*, 173(2):117-127. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010124>
- Wesseloo, R., Wierdsma, A. I., van Kamp, I. L., Munk-Olsen, T., Hoogendijk, W. J. G., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2017). Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *British Journal of Psychiatry*, 211(1), 31–36. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.192799>
- Westin, A. A., Brekke, M., Molden, E., Skogvoll, E., Castberg, I., & Spigset, O. (2018). Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 103(3), 477-484. <https://doi.org/10.1002/cpt.770>
- Wolfschlag, M., Håkansson, A. (2021). Increased risk for developing gambling disorder under the treatment with pramipexole, ropinirole, and aripiprazole: A nationwide register study in Sweden. *PLoS One*, 16(6):e0252516. [doi: 10.1371/journal.pone.0252516](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252516).
- Yapıcı Eser, H., Taşkıran, A. S., Ertinmaz, B., Mutluer, T., Kılıç, Ö., Özcan Morey, A., Necef, I., Yalçınay İnan, M., & Öngür, D. (2020). Anxiety disorders comorbidity in pediatric bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(4), 327–339. <https://doi.org/10.1111/acps.13146>
- Walkup, J. T., Wagner, K. D., Miller, L., Yenokyan, G., Luby, J. L., Joshi, P. T., Axelson, D. A., Robb, A., Salpekar, J. A., Wolf, D., Sanyal, A., Birmaher, B., Vitiello, B., & Riddle, M. A. (2015). Treatment of Early-Age Mania: Outcomes for Partial and Nonresponders to Initial Treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(12), 1008–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.09.015>
- Yatham, L.N., Chakrabarty, T., Bond, D.J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J. M., Kauer-Sant'Anna, M., Malhi, G., Suppes, T., Vieta, E., Kapczinski, F., Kanba, S., Lam, R. W., Kennedy, S. H., Calabrese, J., Berk, M., Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord.*, 23(8):767-788. [doi: 10.1111/bdi.13135](https://doi.org/10.1111/bdi.13135).
- Yatham, L. N., Calabrese, J. R., Kusumakar, V. (2003). Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord.*, 5(2):85-97. [doi: 10.1034/j.1399-5618.2003.00019.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00019.x).

- Yassa, R., Nair, N. P., & Iskandar, H. (1988). Late-onset bipolar disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 11(1), 117–131.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R. S., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yakuwa, N., Takahashi, K., Anzai, T., Ito, N., Goto, M., Koinuma, S., Uno, C., Suzuki, T., Watanabe, O., Yamatani, A., & Murashima, A. (2022). Pregnancy Outcomes With Exposure to Second-Generation Antipsychotics During the First Trimester. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(4):21m14081. <https://doi.org/10.4088/JCP21m14081>
- Yashima, K., Obara, T., Matsuzaki, F., Suzuki, C., Saeki, M., Koyama, M., Hosono, M., Noda, A., Kikuchi, S., Hoshiai, T., Sato, S., Saito, M., Hanita, T., & Mano, N. (2021). Evaluation of the Safety of Taking Lamotrigine During Lactation Period. *Breastfeeding Medicine*, 16(5), 432-438. <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0210>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yee, C. S., Hawken, E. R., Baldessarini, R. J., & Vázquez, G. H. (2019). Maintenance Pharmacological Treatment of Juvenile Bipolar Disorder: Review and Meta-Analyses. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 22(8), 531–540. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz034>
- Young, R. C., Mulsant, B. H., Sajatovic, M., Gildengers, A. G., Gyulai, L., Al Jurdi, R. K., Beyer, J., Evans, J., Banerjee, S., Greenberg, R., Marino, P., Kunik, M. E., Chen, P., Barrett, M., Schulberg, H. C., Bruce, M. L., Reynolds, C. F., Alexopoulos, G. S., & GERI-BD Study Group (2019). GERI-BD: A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Lithium and Divalproex in the Treatment of Mania in Older Patients With Bipolar Disorder. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 17(3), 314–321. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.17308>
- Zarate, C. A. Jr., Brutsche, N. E., Ibrahim, L., Franco-Chaves, J., Diazgranados, N., Cravchik, A., Selter, J., Marquardt, C. A., Liberty, V., Luckenbaugh, D. A. (2012). Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*, 71(11):939-46. [doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010).
- Zarate, C. A. Jr., Payne, J. L., Singh, J., Quiroz, J. A., Luckenbaugh, D. A., Denicoff, K. D., Charney, D. S., Manji, H. K. (2004). Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, 56(1):54-60. [doi: 10.1016/j.biopsych.2004.03.013](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.013). PMID: 15219473.
- Zengin, G., Topak, O. Z., Atesci, O., & Culha Atesci, F. (2022). The Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Psychiatria Danubina*, 34(2), 236–244. <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.236>
- Zhang, J., Wang, G., Yang, X., Gao, K. (2021). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy plus medication versus medication alone in acute mania: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.*, 302: 114019. [doi: 10.1016/j.psychres.2021.114019](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114019).



Línea
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA
COMPLETA LÍNEA DE **ANTIDEPRESIVOS**

Atenix[®]

SERTRALINA 25/50/100 mg

Sertralina

25 mg x 30 comp. recub.
50 mg x 30 y 60 comp. ran.
100 mg x 30 comp. ran.

PAMI **IOMA** **ppp**



Foxpris[®]

DESVENLAFAXINA 50 -100 mg

Desvenlafaxina

50 - 100 mg
x 30 comp. recubiertos.

PAMI **IOMA** **ppp**



Odranal[®]

Bupropion 150 mg
Liberación Controlada

Bupropion

150 mg x 30 y 60 comp. recub.
de liberación controlada

PAMI



MIRTAZAPINA 30 mg
COMENTER[®]

Mirtazapina

30 mg x 30 comp. ran.

PAMI



Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100**
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Coia. de Bs. As.

WWW.RAFFO.COM.AR



CONSIV[®] (1-4)

METILFENIDATO 18-27-36-54 mg

Enfocados día a día

Tratamiento de primera línea en el **TDAAH en adultos**.

Mejora significativamente la atención y reduce los síntomas disejecutivos.

Mejora el control de los impulsos y reduce la ansiedad derivada de la hiperactividad motora.

Mejora la funcionalidad general del paciente, su memoria de trabajo y funciones ejecutivas.

La forma de **liberación prolongada** asegura un inicio de acción suave, un efecto duradero y sostenido hasta 12 hs.

Tiene un perfil de efectos adversos favorable y que suelen remitir con la administración continuada.



TAMBIÉN PARA ADULTOS

REFERENCIAS 1. Canadian adhd practice guidelines. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA), 4TH EDITION, 2018. ISBN: 978-0-9738168-2-2. 2. Stahl, Stephen. Guía del Prescriptor. Séptima Edición. Grupo Aula Médica. 2021. ISBN: 978-84-7885-685-5. Original: Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide. Cambridge University Press 2021). 3. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X and Casas M. Efficacy of Methylphenidate for Adults with Attention-Hyperactivity Disorder A meta Regression Analysis. CNS Drugs 2011; 25(2): 157-169 4. Ramos-Quiroga J A, Chalita PJ, Vidal R, Bosch R., Palomar G, Prats L, Casas M. Diagnóstico y tratamiento del Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 1):S105-15

Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffa: Tel (011)4509-7100**
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.

WWW.RAFFO.COM.AR

