

# Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte B

## Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section 2 B

**Marcelo Cetkovich-Bakmas<sup>1</sup>, Andrea Abadi<sup>2</sup>, Sebastián Camino<sup>3</sup>, Gerardo García Bonetto<sup>4</sup>, Luis Herbst<sup>5</sup>, Eliana Marengo<sup>6</sup>, Fernando Torrente<sup>7</sup>, Tomás Maresca<sup>8</sup>, Julián Bustin<sup>9</sup>, Carlos Morra<sup>10</sup>, Ricardo Corral<sup>11</sup>, Daniel Sotelo<sup>12</sup>, Sergio Strejilevich<sup>13</sup>, Julián Pessio<sup>14</sup>, Juan José Vilapriño<sup>15</sup>, Manuel Vilapriño<sup>16</sup>, Gustavo Vázquez<sup>17</sup>, Alejo Corrales<sup>18</sup>**

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.459>

### Resumen

Este documento constituye la segunda parte B del Tercer Consenso Argentino sobre el Manejo de los Trastornos Bipolares llevada a cabo por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB). Siguiendo con el direccionamiento iniciado en el parte 2A sobre el tratamiento integral de los trastornos bipolares, esta sección se ha enfocado en sintetizar la evidencia más actualizada sobre abordajes terapéuticos para pacientes adultos. El alcance de esta sección es proporcionar recomendaciones terapéuticas para el manejo de los trastornos bipolares en adultos, (i) manía aguda, (ii) depresión bipolar, (iii) estado mixto, (iv) el suicidio en el trastorno bipolar, (v) intervenciones psicológicas. Además, el presente manuscrito aborda la evaluación y el manejo de los efectos secundarios de los tratamientos farmacoterapéuticos.

**Palabras clave:** Trastornos bipolares - Guías basadas en la evidencia - Consenso de expertos - Estabilizadores del ánimo - Litio - Antidepresivos - Antipsicóticos.

RECIBIDO 12/12/22 - ACEPTADO 20/2/23

<sup>1</sup>Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Directora del Departamento de Psiquiatría infanto-juvenil de INECO. Docente de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Hospital "Braulio A. Moyano", Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup>Director GCPS.A. Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

<sup>5</sup>Médico psiquiatra. Buenos Aires, Argentina.

<sup>6</sup>Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA.

<sup>7</sup>Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>8</sup>Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

<sup>9</sup>Institute of Cognitive and Translational Neurosciences (INCYT), Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>10</sup>Director del posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Argentina.

<sup>11</sup>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". Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina.

<sup>12</sup>Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

<sup>13</sup>Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD.

<sup>14</sup>Departamento de Psiquiatría de Instituto de Neurología INECO Cognitiva. Profesor de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

<sup>15</sup>Profesor adjunto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO), Director médico de la Clínica Del Prado. Mendoza, Argentina.

<sup>16</sup>Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

<sup>17</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá.

<sup>18</sup>Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina.

### Autor correspondiente

Alejo Corrales

[alejocorrales@hotmail.com](mailto:alejocorrales@hotmail.com)

Lugar de realización del estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica.



## Abstract

*This document constitutes the second section B of the Third Argentine Consensus on the Management of Bipolar Disorders, focused on synthesizing the most updated evidence on therapeutic approaches for adult patients. The scope of this section is to provide therapeutic recommendations for managing bipolar disorders in adults, (i) acute mania (ii) bipolar depression (iii) mixed states (iv) suicidality and (vi) psychological interventions. In addition, the current manuscript outlines the assessment and management of side effects of pharmacotherapeutic treatments.*

**Keywords:** Bipolar disorders - Evidence base guidelines - Experts consensus - Mood stabilizers - Antidepressants - Antipsychotics.

## I. Tratamiento del episodio maníaco e hipomaníaco

### I.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 (Zimbroy et al., 2007; De Filippis et al., 2013); b) lorazepam IM (Meehan et al., 2001; Zimbroy 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).

### I.2. Tratamiento de la manía aguda

#### I.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 Ne-

twork 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 TB (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).

#### **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 fér-

til 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:

- monoterapia con olanzapina, carbamazepina, ziprasidona o haloperidol (Yildiz et al., 2015);
- terapia combinada con olanzapina más litio o divalproato (Yhatam et al., 2018);

- 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 (Praharaj 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

**Tabla I. Tratamiento del episodio maníaco agudo**

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

Nota: <sup>a</sup>Tratamientos con primer nivel de evidencia, ordenados de mayor a menor nivel de evidencia; <sup>b</sup>Tratamientos con primer nivel de evidencia de efectividad, pero segundo nivel de recomendación por razones de seguridad/tolerabilidad; <sup>c</sup> En la actualidad, no disponible en nuestro país.

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 maniaco 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 anti-depresivos, 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 maniacos 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**

### **I. 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 (MAO), 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 TB (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

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

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

Nota: adj: Tratamiento adjunto

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

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

Nota: adj: Tratamiento adjunto

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).

### 3. Uso de antidepressivos en la depresión bipolar

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

En la actualidad, los antidepressivos 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

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

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

Nota: adj: Tratamiento adjunto

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 antidepresivos 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 antidepresivos previene las recaídas en la gran mayoría de los casos. Por el contrario, en el TB,

el uso prolongado de los fármacos antidepresivos podría estar asociado con un viraje tardío hacia la manía (El-Mallakh et al., 2015) y en algunos casos –especialmente con la utilización de antidepresivos 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 antidepresivos 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 antidepresivos, 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 antidepresivos en el largo plazo sigue siendo una práctica habitual, incluso en nuestro medio (Lorenzo et al., 2012) (ver Tabla 5).

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

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

Nota: adj: Tratamiento adjunto

#### 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., 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 TB 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:

- el riesgo suicida es mayor que en otros episodios anímicos;
- 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;
- 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;
- 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
- 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 cicladores 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 contra-

rio, 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 TB (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

### I. 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 maníaco-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-4.

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 maníaco o hipomaníaco– 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 maníacos y maníacos 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 maníacos 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 apoya 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 tolerabili-

dad y sus efectos secundarios (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 anti-depresiva 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).

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:

- 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-4, 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.

- 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

<b>Primera línea</b>	No determinado
<b>Segunda línea</b>	Cariprazina
	Lurasidona
	Quetiapina XR
<b>Tercera línea</b>	Olanzapina
	Olanzapina o fluoxetina
	Lamotrigina
	Divalproato

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

<b>Primera línea</b>	No determinado
<b>Segunda línea</b>	Asenapina
	Cariprazina
	Divalproato
	Aripiprazol
	Quetiapina XR
<b>Tercera línea</b>	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 gru-

po 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 inten-

tos 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 cursando 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 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

**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	

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 tratamiento 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 anti-maniaca en el corto plazo, y algunos poseen eficacia en la prevención de nuevos episodios en el largo plazo 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 testada 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 TB

### I. 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.

### 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).

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

<b>Nivel 0</b>	No presenta efectos adversos de este tipo.
<b>Nivel 1</b>	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.
<b>Nivel 2</b>	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.
<b>Nivel 3</b>	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.

**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	Temblores finos Aturdimiento Debilidad	Temblores finos 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

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 insu-

ficiencia 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 creatinemia 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 genera-

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

<b>Neuromusculares</b>	Temblor
	Hiperirritabilidad muscular (fasciculaciones, espasmos, movimientos clónicos de miembros completos)
	Ataxia
	Movimientos coreoatetóticos
	Reflejos tendinosos profundos hiperactivos
<b>Sistema nervioso central</b>	Desvanecimientos
	Ataques epileptiformes
	Dificultad para hablar
	Mareos y vértigo
	Incontinencia de orina o heces
	Somnolencia
	Retraso psicomotor
	Inquietud
	Confusión
	Estupor
	Coma
	Distonía aguda
Nistagmo	
<b>Cardiovasculares</b>	Arritmia cardíaca
	Hipotensión
	Colapso circulatorio periférico
	Disfunción del nodo sinusal con bradicardia severa (que puede resultar en síncope)
	Desenmascaramiento del síndrome de Brugada
<b>Neurológicos</b>	Pseudotumor cerebral (aumento de la presión intracraneal y papiledema)
<b>Gastrointestinales</b>	Anorexia
	Náuseas y vómitos
	Diarrea
<b>Genitourinarios</b>	Albuminuria
	Oliguria
	Poliuria
	Glucosuria
<b>Dermatológicos</b>	Sequedad y adelgazamiento del cabello
	Anestesia de la piel
	Foliculitis crónica
	Xerosis cutis
	Alopecia
Exacerbación de la psoriasis	
<b>Sistema nervioso autónomo</b>	Visión borrosa
	Boca seca
<b>Anomalías de la glándula tiroides</b>	Bocio eutiroideo y/o hipotiroidismo (incluyendo mixedema), acompañado de niveles de T3 y T4 más bajos. Paradójicamente, se han informado casos raros de hipertiroidismo.
<b>Cambios en el electroencefalograma (EEG)</b>	Aplanamiento reversible
	Isoelectricidad o inversión de ondas T
<b>Misceláneas</b>	Fatiga
	Letargo
	Escotomas transitorios
	Deshidratación
	Pérdida de peso
	Tendencia a dormir

les para el tratamiento de los eventos adversos pueden resumirse en la *Tabla 12*.

### 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 antidepressivos 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; Yarar 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 típicos (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).

**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 antidotos para efectos secundarios específicos
Cambiar la medicación por un estabilizador del estado de ánimo diferente	

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 propranolol 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,

**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: $\geq 35$ pulgadas
Triglicéridos	$\geq 150$ 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	$\geq 130$ mm Hg de presión arterial sistólica o $\geq 85$ mm Hg de presión arterial diastólica o recibe tratamiento con medicamentos antihipertensivos
Glucosa en ayunas	$\geq 100$ mg/dL o recibe tratamiento para glucosa elevada

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 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 insulinoresistencia o diabetes, que se puede estudiar con análisis de glucemia e insulinemia, 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/mm<sup>3</sup>; b) neutropenia a la reducción de los neutrófilos por debajo de un valor total de 1.500 por mm<sup>3</sup>; y c) agranulocitosis a la disminución del recuento total de neutrófilos por debajo de los 500 por mm<sup>3</sup> (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 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

**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 <sup>3</sup> y/o neutrófilos 2.000-1.500/mm <sup>3</sup> .
	Se recomienda la realización de hemograma bisemanal sin suspensión de clozapina.
Leucopenia/ granulocitopenia moderada	Recuento leucocitario total de 3.000-2.000/mm <sup>3</sup> y/o neutrófilos 1.500-1.000/mm <sup>3</sup> .
	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 <sup>3</sup> y/o neutrófilos menor a 1.000/mm <sup>3</sup> .
	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 <sup>3</sup> .
	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.

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 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).

**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

**Conflicto de intereses:** los autores declaran haber recibido honorarios como consultores, investigadores o conferencistas con el siguiente detalle, Andrea Abadi de Tecnofarma-Asofarma-Raffo; Julián Bustin de Megalabs; Sebastián Camino no refiere; Marcelo Cetkovich-Bakmas, de Abbott, Janssen-Cilag, Pfizer, Raffo, Tecnofarma, Novo-Nordisk, Gador, Lundbeck y GSK; Ricardo Corral Speaker o consultor de Lilly, Novartis, GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Indeco, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Servier, Bagó, Sanofy Aventis, Pharmastar, Chobet, Baliarda, Lunbeck, Teva y Casasco; Alejo Corrales de Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco y honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aharus, Dinamarca; Gerardo Garcia Bonetto de Janssen, Lunbeck, Pfizer, Boehringer, Sunovion, Otsuka, Baliarda, Teva y Sunovion. Luis Herbst de Janssen, Astra, Raffo y Gador; Eliana Marengo de Elea; Tomás Maresca de Lilly, Gador, Abbott, Pfizer, Casasco y Novo Nordisk; Carlos Morra de Abbot, Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, Bristol Myers Squibb, Astrazeneca, Pfizer, GSK, Servier, Lunbeck, Boeringer Ingelheim, Lilly, Novartis, GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Bagó, Chobet, Baliarda, Lunbeck y Teva; Juan Pessio no refiere; Daniel Sotelo de Janssen, GSK y Baliarda; Sergio Strejilevich de Baliardia, Elea, TEVA, GSK, Janssen; Fernando Torrente no refiere; Gustavo Vázquez de AbbVie, Allergan, CANMAT, Elea/Phoenix, Eurofarma, Gador, Janssen, Lund-

beck, NeonMind Biosciences, Tecnofarma, Raffo, Otsuka, Psicofarma y Sunovion, y subvenciones para investigación de CAN-BIND, CIHR, PCH, KHSC y Queen's University; Juan José Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador, Pfizer, Pharmadorf y Bagó; Manuel Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador y Montpellier.

## Referencias bibliográficas

- Alphs, L. D., & Anand, R. (1999). Clozapine: the commitment to patient safety. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 12, 39–42.
- Altshuler, 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., Crocamo, 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., Mazzotta, J. C., & Whybrow, P. C. (2005). Supraphysiologic 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.09m05900grv>
- Calabrese, J. R., Kimmel, S. E., Woynshville, 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., Spinelli, 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., Piazzi, 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., Forgiione, 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](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.10123colc>
- 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 laeger*, 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., Bow, A., & Agius, M. (2019). Pharmacological Therapies in Bipolar Disorder: a Review of Current Treatment Options. *Psychiatra Danubiana*, 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., Woynshville, 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., Hatanoto, 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., Riesenberger, 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., Fagioli, 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

- ty 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., Zanello, 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.0b013e3181b00ffe>
- 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., Morris, 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., Valttonen, 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., Succi, 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.jpsc.2019.10.015>
- Post, R. M., Leverich, G. S., Nolen, W. A., Kupka, R. W., Altschuler, 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 tranquillisation 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., Siomouli, 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., Vidoitto, 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., Zaratigui, R., Vilapriño, J. J., Herbst, L., Silva, A., Lupo, C., & Cetkovich-Bakmas, M. (2010a). [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Vertex 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., Silveti, 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., Strejilevich, S., García Bonetto, G., Cetkovich-Bakmas, M., Zaratigui, R., Lagomarsino, A., Goldchluk, 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., Rosenblat, J. D., Rodrigues, N. B., Carvalho, L., Lui, L. M. W., Gill, H., Narsi, F., Mansur, 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., 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>
- 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>