

Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Tercera Parte: Manejo de los Trastornos Bipolares en el contexto de situaciones especiales

Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section 3: Bipolar Disorder in the context of special situations

Marcelo Cetkovich-Bakmas¹, Andrea Abadi², Sebastián Camino³, Gerardo García Bonetto⁴, Luis Herbst⁵, Eliana Marengo⁶, Fernando Torrente⁷, Tomás Maresca⁸, Julián Bustin⁹, Carlos Morra¹⁰, Ricardo Corral¹¹, Daniel Sotelo¹², Sergio Strejilevich¹³, Julián Pessio¹⁴, Juan José Vilapriño¹⁵, Manuel Vilapriño¹⁶, Gustavo Vázquez¹⁷, Alejo Corrales¹⁸

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.488>

Resumen

Este documento constituye la tercera y última parte 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 objetivo propuesto por el comité de expertos, en la actual versión del Consenso sobre el manejo de los trastornos bipolares, esta sección está enfocada al abordaje de los Trastornos Bipolares en situaciones especiales. Esto configura una revisión exhaustiva de la evidencia científica sobre: a) el manejo de los trastornos bipolares en pacientes resistentes al tratamiento, b) el manejo de los trastornos bipolares en la mujer en el período perinatal, c) el manejo del trastorno bipolar en la etapa infantojuvenil y d) el manejo de los trastornos bipolares en los adultos mayores.

Palabras clave: Trastornos bipolares - Guías basadas en la evidencia - Consenso de expertos - Estabilizadores del ánimo - Litio - Antidepresivos - Antipsicóticos - Resistencia al tratamiento - Perinatal - Infantojuvenil - Adultos mayores.

RECIBIDO 12/5/23 - ACEPTADO 20/7/23

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

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

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

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

⁵Médico psiquiatra. Buenos Aires, Argentina.

⁶Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA.

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

⁸Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

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

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

¹¹Director 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.

¹²Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

¹³Área, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD.

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

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

¹⁶Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

¹⁷Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá.

¹⁸Magíster 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

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



Abstract

This document constitutes the third and last part of the Third Argentine Consensus on the Management of Bipolar Disorders carried out by the Argentine Association of Biological Psychiatry (AAPB). Continuing with the initial objective, this section of the Consensus on the Management of Bipolar Disorders is focused on the management of bipolar disorders in special populations. This section constitutes a comprehensive review and expert consideration of the scientific evidence on: a) the management of bipolar disorders in treatment-resistant patients; b) the management of bipolar disorder in childhood and adolescence; c) the management of bipolar disorders in women during their perinatal period and, d) the management of bipolar disorders in older adults.

Keywords: Bipolar disorders - Evidence base guidelines - Consensus of experts - Mood stabilizers - Antidepressants - Antipsychotic drugs - Treatment-resistant - Perinatal - Child-Adolescent - Elderly.

I. El trastorno bipolar resistente al tratamiento (TBRT)

I. Introducción

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

Actualmente, la evidencia indica que solo un 40 % de los pacientes con depresión bipolar responde al tratamiento con quetiapina –que es, de hecho, el fármaco propuesto como primera alternativa terapéutica en la última guía CANMAT (Yatham et al., 2018)– luego de 8 semanas, y los resultados son incluso menos favorables que con otros fármacos de primero y segundo nivel de recomendación como el litio, lamotrigina o la combinación olanzapina/fluoxetina (De Fruyt et al., 2012; Geddes et al., 2009; Yatham et al., 2003; Sidor et al., 2011).

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

ción de litio o un anticonvulsivante con un antipsicótico (Tamayo et al., 2010).

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

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

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

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

Tabla 1. Criterios de depresión bipolar resistente al tratamiento

Criterio	
Paciente diagnosticado con TB I/II, de acuerdo con la definición del DSM-5, que cumple criterios para un episodio depresivo mayor moderado/severo y, además, que ha fallado en alcanzar la remisión sintomática luego de 8 semanas o no ha tolerado dos ensayos diferentes durante 8 semanas a dosis adecuadas con:	
a. al menos dos fármacos del grupo A en monoterapia; o bien, b. al menos un fármaco del grupo A en monoterapia y uno del grupo B en combinación con un tratamiento diferente de los que figuran en el grupo B.	
Fármacos del grupo A	Fármacos del grupo B
Olanzapina (10-20 mg/día) y fluoxetina (20-60 mg/día)	Lamotrigina (200-400 mg/día).
Quetiapina (300-600 mg/día)	Valproato (1000-2000 mg/día).
Lurasidona (37-148 mg/día)	Litio (alcanzando una litemia de al menos 0.8 mEq/L)
Lamotrigina (200-400 mg/día)	

2. TBRT-depresión

2.1. Tratamientos farmacológicos

2.1.1. Pramipexol

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

2.1.2. Armodafinilo

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

2.1.3. Modafinilo

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

2.1.4. Ketamina y esketamina

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

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

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

2.2. Tratamientos instrumentales

2.2.1. Terapia electroconvulsiva

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

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

Aunque se ubica en una segunda línea de recomendación en el abordaje de la depresión bipolar, la TEC debería ser considerada como una opción terapéutica prioritaria en casos de depresión severa con riesgo suicida, catatonía o depresión psicótica (Yatham et al., 2018). Pese a la vasta información que da cuenta de su eficacia, su tasa de prescripción varía a lo largo del mundo (Pippard et al., 1992; Hermann et al., 1995), ya sea por cuestiones que erróneamente se atribuyen a su seguridad –y se vinculan particularmente con el desconocimiento por parte de los propios profesionales de la salud– así como por la existencia de un sesgo ideológico que carece de un verdadero sustento científico (Ithman et al., 2018). En efecto, no existen contraindicaciones completas para su utilización y puede ser aplicada en mujeres embarazadas y adultos mayores ya que ha demostrado altos niveles de eficacia (Lambritchs et al., 2022; Rose et al., 2020). No obstante, personas con enfermedades cardíacas descompensadas (infarto, arritmias) o cerebrovasculares (ACV o hemorragia cerebral reciente) o individuos que padecen incremento de la presión intracraneal tienen un riesgo adicional de presentar complicaciones. En estos últimos casos, se requiere una completa

evaluación clínica y neurológica antes de implementar esta terapéutica (Task Force, 2001).

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

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

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

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

2.2.2. Estimulación magnética transcraneal

La eficacia de este tratamiento instrumental no invasivo es aún controversial: mientras que Fitzgerald y colaboradores (Fitzgerald et al., 2016) no han demostrado utilidad de este abordaje terapéutico, se publicó recientemente un estudio –con un tamaño muestral pequeño, de 29 pacientes– que describió a la estimulación magnética transcraneal como un tratamiento seguro y eficaz (Zengin et al., 2022). En este marco, es evidente que se requerirá una mayor cantidad de estudios para alcanzar conclusiones más certeras respecto de la utilidad de esta herramienta.

Tabla 2. Estrategias para la DBPT

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

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

3. TBRT-manía

3.1. Tratamiento farmacológico

3.1.1. Clozapina

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

3.2. Tratamientos instrumentales

3.2.1. Terapia electroconvulsiva

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

Tabla 3. Estrategias para la manía resistente al tratamiento

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

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

I. Introducción

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

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

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

2. Período preconcepcional

La intervención y asesoramiento de los profesionales de la salud en el período previo a la concepción es clave para mejorar y garantizar el estado general de una mujer diagnosticada con TB que proyecta un embarazo y que eventualmente atravesará por un período posparto: la cesación tabáquica y de consumo de sustancias o alcohol, la incorporación de hábitos de vida saludables y la suplementación preconcepcional con ácido fólico son medidas importantes en este período. Como se detallará más adelante, dado que valproato no debe ser usado en el embarazo, para las mujeres

que lo planifiquen y aún estuvieran en tratamiento con este fármaco, es necesario contemplar alternativas terapéuticas de mayor seguridad reproductiva (Medicines Agency, 2018).

La planificación de los embarazos en las mujeres con TB es fundamental. Así, el primer paso consiste en realizar una evaluación detallada del estado actual y conocer los antecedentes clínicos y terapéuticos más relevantes. Con el objetivo de proyectar un tratamiento óptimo para el embarazo y el período posparto, se discutirá con la mujer sobre el perfil de seguridad reproductiva de los fármacos que utiliza, las posibles alternativas terapéuticas, los riesgos de recaída asociados a la discontinuación del tratamiento y sus preferencias como paciente. En este marco, es muy frecuente que las decisiones terapéuticas durante el período perinatal requieran el diálogo y la planificación conjunta con profesionales de otras especialidades médicas vinculadas a la salud maternoinfantil.

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

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

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

2.1. Litio

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

Para las mujeres que logran la eutimia exclusivamente con litio, la reducción cuidadosa de la dosis –tanto en el primer trimestre como en el periparto– puede ser una estrategia terapéutica siempre y cuando estos ajustes no impliquen riesgos significativos de desestabilización de la enfermedad (Fornaro et al., 2020). Además, el litio puede presentar variaciones plasmáticas significativas a lo largo del embarazo (Molenaar et al., 2021; Wesseloo et al., 2017).

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

2.2. Anticonvulsivantes

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

en el neurodesarrollo (por ejemplo, trastornos del desarrollo, dificultades de aprendizaje y menor cociente intelectual) en niños (Bromley et al., 2014; Coste et al., 2020; Cummings et al., 2011; Daugaard et al., 2020).

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

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

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

La evidencia actual no muestra asociación entre el uso de lamotrigina en el primer trimestre y malformaciones mayores (Pariante et al., 2017; Weston et al., 2016). No se han observado síndromes neonatales, complicaciones obstétricas o impacto en el desarrollo psicomotor de los lactantes y niños expuestos *in utero* a este fármaco (Cohen-Israel et al., 2018; Coste et al., 2020; Pariante et al., 2017). Los niveles plasmáticos de lamotrigina pueden disminuir significativamente desde los primeros meses de embarazo por aumento del metabolismo y, en ocasiones, se requiere de la duplicación de las dosis respecto de las utilizadas con anterioridad (Clark et al., 2013). Por tanto, el dosaje de lamotrigina preconcepcional y a lo largo del embarazo tiene valor en el seguimiento clínico perinatal (Besag et al., 2021). Asimismo, se regresará a las dosis pregestacionales luego del nacimiento en aquellas mujeres que requirieron un ajuste de dosis durante el embarazo (Clark y Wisner, 2018).

2.3. Antipsicóticos

La mayor parte de los estudios sobre riesgo de malformaciones congénitas asociados al uso de antipsicóticos atípicos (APAT) no muestran un aumento de riesgo

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

2.4. Terapia electroconvulsiva

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

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

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

3. Embarazo

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

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

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

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

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

4. Posparto

El posparto es un período de riesgo aumentado tanto de recurrencias como de inicio de los TB (Conejo-Galindo et al., 2022; Masters et al., 2022; Wesseloo et al., 2016). Un metaanálisis de 37 estudios estimó un riesgo de recurrencia en el posparto para las mujeres sin tratamiento farmacológico de 66 % y para las mujeres con tratamiento preventivo de 23 % (Wesseloo et al., 2016). La psicosis posparto, una emergencia psiquiátrica, es más frecuente entre las mujeres con TB que en la población general (Sharma et al., 2022). Asimismo, el riesgo de hospitalización psiquiátrica está aumentando en el primer mes posparto (Munk-Olsen et al., 2009, 2012). De hecho, los episodios afectivos ocurren frecuentemente próximos al nacimiento. Se ha observado que el 90 % de episodios maníacos y el 60 % de los episodios depresivos inician en las seis primeras semanas posnatales (di Florio et al., 2013). Las recurrencias puerperales en embarazos subsiguientes alcanzan al 50 % de las mujeres, pero también ocurren en un tercio de las mujeres sin antecedentes de episodios en el posparto (di Florio et al., 2018).

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

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

4.1. Manejo terapéutico de los TB en el posparto

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

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

4.1.1. Tratamiento farmacológico de mantenimiento

El fármaco con más evidencia en la prevención de recurrencias posparto es el litio (Fornaro et al., 2020), mientras que la lamotrigina, la olanzapina y la quetiapina cuentan con evidencia limitada para la pre-

vención de episodios posparto (Uguz, 2020). En este escenario de alto riesgo de recurrencias y de evidencia limitada, el reinicio o la optimización del tratamiento farmacológico que haya sido efectivo anteriormente para una mujer puede constituir una posibilidad clínica razonable (Yatham et al., 2018).

4.1.2. Tratamiento farmacológico de episodios agudos

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

5. Lactancia

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

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

6. Embarazos no planificados en mujeres con TB

Los embarazos no planificados (ENP) son eventos frecuentes en las mujeres con TB (Eroglu y Lus, 2020; Marengo et al., 2015), e incluyen las gestaciones no deseadas y aquellas que ocurren en un tiempo inadecuado

para la persona. Además, se vinculan con distintas consecuencias negativas no solo para la salud mental sino para el embarazo y el desarrollo de los hijos que fueron producto de esas gestaciones (Nelson et al., 2022). En el caso de las mujeres con TB, la ocurrencia de un ENP puede implicar la exposición embriofetal a fármacos de manera involuntaria (Desai et al., 2012) y/o la interrupción de tratamientos (Viguera et al., 2007).

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

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

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

recurrencias, el riesgo asociado a la salud maternoembriofetal y las potenciales estrategias terapéuticas para el manejo de una recurrencia.

7. Salud sexual y reproductiva en las personas con TB

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

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

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

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

III. TB en la etapa infantojuvenil

I. Presentación clínica específica del TB en la etapa infantojuvenil

I.1. Generalidades

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

El TB pediátrico afecta el desarrollo normal y el funcionamiento psicosocial, y aumenta el riesgo de problemas conductuales, académicos, sociales y legales, así como de psicosis, de abuso de sustancias y de suicidio (Goldstein et al., 2017). Estos cambios anímicos, en más o en menos (es decir, manía, hipomanía o depresión), suelen ser excesivos y no corresponden a la etapa evolutiva propia de la edad del niño.

Si bien el DSM-5 establece que los criterios diagnósticos son prácticamente idénticos que en adultos, los grupos de investigación dedicados a la bipolaridad infantil coinciden en concluir que los períodos de oscilación anímica difieren en duración respecto de los de la adultez. Asimismo, la prevalencia del TBI es similar a la de los adultos (esto es, 1 % para el TB y 4 % para el espectro bipolar) (Rizvi et al., 2014). A este respecto, un metaanálisis sobre estudios epidemiológicos a lo largo del mundo ha demostrado que, desde 1985 a 2007, la prevalencia de esta patología es del 1.8 % (n = 16.222, entre individuos de 7 a 21 años) (Van Meter et al., 2011).

Como se mencionó, el DSM-5 y el ICD-11 (International Classification of Diseases 11th Revision) recomiendan la utilización de las mismas definiciones de estados de ánimo y síntomas tanto para el diagnóstico

en la población pediátrica como en la de adultos. Sin embargo, la mayoría de los síntomas del TBI están relacionados fundamentalmente con la desregulación del estado de ánimo, de la conducta y un incremento de los niveles de energía (Kowatch et al., 2002). En efecto, la presentación clínica del TBI no suele ser tan clara y en un gran porcentaje de casos, previamente a arribar al diagnóstico certero de esta patología, los pacientes son diagnosticados con trastorno por déficit de atención (27.2 %), trastorno depresivo (46.5 %) o trastorno de conducta disruptiva (36.7 %) (Olfsson et al., 2009). Lamentablemente, esto se traduce en una postergación en el tiempo para iniciar el abordaje específico.

Sin lugar a dudas, el Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) –que abarcó a 364 pacientes–, es uno de los estudios prospectivos de referencia que evidenció gran parte de las características de la bipolaridad infantojuvenil. Según este documento, los primeros episodios en pacientes mayores de 12 años fueron generalmente depresivos, mientras que aquellos menores de 12 años tenían más probabilidades de presentar síntomas subsindrómicos maníacos/hipomaníacos como cuadro de inicio (Birmaher et al., 2009).

En los últimos años ha habido un aumento sustancial del diagnóstico de los trastornos del ánimo en espacios clínicos. No obstante, respecto de su epidemiología, la prevalencia se mantiene estable. Esto se vincula parcialmente con las características –a veces poco claras– de presentación de los cuadros conductuales infantojuveniles y con la consecuente confusión al momento de diagnosticar.

1.2. Clasificación de los TB en la infancia y en la adolescencia

Del mismo modo que en los adultos, la clasificación de los TB se divide en: a) TB I; b) TB II; c) ciclotimia; d) TB y trastornos relacionados inducidos por sustancias o medicamentos; y e) desorden bipolar no especificado. Por último, en niños y adolescentes, el DSM-5 describe el desorden disruptivo del humor (*disruptive mood dysregulation disorder* o DMDD) dentro del capítulo de trastornos depresivos, cuadro que había sido definido previamente por Ellen Liebenflut como desregulación severa del humor (*severe mental disorder* o SMD).

Un metaanálisis de 20 estudios que incluyó 2.226 jóvenes ha demostrado que los síntomas más frecuentes en la manía pediátrica fueron: a) aumento de energía (79 %); b) irritabilidad (77 %); c) labilidad emocional (76 %); d) distracción (74 %); e) actividad dirigida a un objetivo (72 %); f) estado de ánimo eufórico (64 %); g) taquialia (63 %); h) hiperactividad (62 %); i) pensamientos acelerados (61 %); j) juicio alterado (61

%); k) grandiosidad (57 %); l) risa inapropiada (57 %); m) disminución de la necesidad de dormir (56 %); y n) fuga de ideas (54 %). Además, se concluyó que las tasas de síntomas fueron heterogéneas entre las distintas muestras (Van Meter et al., 2016).

1.3. Curso del TB en niños y adolescentes

Las condiciones del espectro bipolar en los niños generan un alto nivel de deterioro funcional y presentan un elevado riesgo de conversión a TB I y TB II en la evolución. Estudios a largo plazo, tales como el COBY y el relacionado con el artículo que alude al *Prepubertal and Early Adolescent Bipolar disorder Phenotype* (PEA-BP) (Geller et al., 2008; Birmaher et al., 2009), plantean que el diagnóstico de TB se mantiene estable entre los 4 y los 8 años, y que las formas clínicas son muy semejantes a las de los adultos. En comparación con estos últimos, los jóvenes con TB tienen más síntomas mixtos, más cambios en la polaridad del estado de ánimo en breves períodos de tiempo (es decir, cicladiones ultradianas), son frecuentemente más sintomáticos y parecen tener un peor pronóstico.

El curso, las características clínicas y las comorbilidades del TB en niños y adolescentes son, en muchos aspectos, similares a los de los adultos.

La prevalencia de intentos de suicidio en la población bipolar de inicio infantil es aproximadamente del 20 %. Durante el tiempo que se siguió a los participantes del estudio COBY se constató que aproximadamente el 50 % de los pacientes había tenido pensamientos suicidas o conductas relacionadas. Asimismo, quienes habían cometido intentos de suicidio tenían más probabilidades de historia de consumo comórbido de sustancias, trastorno de pánico, conducta autolesiva no suicida, antecedentes familiares de intento de suicidio, historial de hospitalización e historial de abuso físico y/o sexual (Goldstein et al., 2005).

El grupo de pacientes que inicialmente presentó un curso compatible con TB I resultó permanecer bajo ese fenotipo clínico; sin embargo, un 25 % de los individuos que primeramente se comportaron como TB II viró a TB I con la evolución hacia la adultez. El 38 % de los jóvenes con TB no especificado progresó a un diagnóstico de TB I o TB II (Axelson, 2011).

En la población infantojuvenil, el ciclado rápido se define como cuatro o más episodios distintos de manía, hipomanía o depresión mayor durante un período de 12 meses, con cada episodio delimitado por una remisión parcial o total durante al menos dos meses, o por un cambio en la polaridad. Tal como plantean Birmaher y Axelson, los ciclos rápidos son comunes en los jóvenes con TB (Birmaher y Axelson, 2022).

Un estudio longitudinal prospectivo que incluyó a jóvenes con TB encontró cambios frecuentes en la polaridad del estado de ánimo y determinó que, contrariamente a los adultos, estos pacientes habían pasado la mayor parte del tiempo del período de seguimiento en ciclos rápidos (Birmaher, 2009).

1.4. Comorbilidades más frecuentes

El TB de inicio infantil suele presentar altos porcentajes de comorbilidad. En tal sentido, es posible plantear una única comorbilidad o bien múltiples cuadros comórbidos (Birmaher, 2020). De hecho, la alta presencia de cuadros comórbidos en la infancia es justamente una de las causas que genera confusión y bajas tasas de diagnóstico en períodos tempranos de la enfermedad.

1.4.1. Trastorno de ansiedad

La tasa de prevalencia general de trastornos de ansiedad comórbidos en la infancia oscila entre el 40 y el 66 % en muestras clínicas. En efecto, la ansiedad suele anteceder al inicio del cuadro bipolar.

Los estudios de TB de inicio en la infancia informaron una mayor comorbilidad de trastorno de ansiedad generalizada (43 %) y de trastorno de ansiedad de separación (46 %), mientras que los estudios de inicio en la adolescencia informaron un mayor trastorno de pánico (20 %) y de ansiedad social (28 %) (Birmaher, 2020; Yapıcı-Eser et al., 2020).

1.4.2. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El 50 % de los pacientes con TBI cursan con TDAH en forma comórbida, y es habitual que estos reciban el diagnóstico de TDAH antes que el de TB. Más aún, la sintomatología comórbida del TDAH antecede a la expresión del TBI.

1.4.3. Trastorno opositorista desafiante

El trastorno opositorista desafiante (TOD) es una comorbilidad frecuente que, de hecho, suele motivar la primera consulta familiar al profesional de la salud. En este sentido, el 40 % de los pacientes bipolares presentarán un TOD.

1.4.4. Trastorno de conducta

El trastorno de conducta se presenta con una prevalencia del 30 % en pacientes con TBI.

1.4.5. Abuso de sustancias

El abuso de sustancias suele ser una de las problemáticas comórbidas más frecuentes del TB en adolescentes: en mayores de 13 años, su prevalencia oscila entre el 20 y el 30 %, siendo muchas veces la puerta de entrada al diagnóstico de TB.

Tabla 4. Comorbilidades más frecuentes en la población infantojuvenil diagnosticada con TB

Patología comórbida	Porcentaje de comorbilidad con TBI	Otras características
Trastorno de ansiedad	40-66 %	Suelen presentarse antes del inicio del TB
TDAH	50 %	Los síntomas de TDAH preceden a los de TB
TOD	40 %	Suelen ser los síntomas que motivan a los padres a la consulta
Trastorno de conducta	30 %	
Abuso de sustancias	20-30 %	

2. Abordajes terapéuticos

2.1. Generalidades del tratamiento

El abordaje de los niños y los adolescentes con TB suele ser uno de los grandes desafíos para los profesionales de la salud que se especializan en patologías infantojuveniles. El diagnóstico requiere no solo de tiempo sino también de intervenciones interdisciplinarias. En general, la historia natural de estos niños comienza con severos trastornos de conducta, alta interferencia en el funcionamiento escolar y dificultades en el control del comportamiento por parte de los padres, lo que motiva la búsqueda de tratamientos con baja posibilidad de éxito o mejorías pasajeras que, en poco tiempo, fracasan.

El inicio del abordaje comienza en el mismo momento que se comunica el diagnóstico, a través de un enfoque contenedor y fundamentado en la empatía y la psicoeducación.

La psicoeducación familiar ha demostrado ser una estrategia de alto nivel de efectividad en el TBI, incluso en los cuadros que presentan comorbilidades. En relación a estos tratamientos, existen diferentes modelos propuestos con una eficacia demostrada cuando se asocia a otras intervenciones terapéuticas.

Se ha confirmado que la psicoterapia psicoeducativa multifamiliar (MF-PEP, por sus siglas en inglés), mejora los síntomas del estado de ánimo de los niños, aumenta el conocimiento de los padres sobre los síntomas de los trastornos del estado de ánimo, mejora las interacciones familiares y optimiza el uso de los servicios de salud.

Según algunos autores (Fristad y Roley-Robers, 2019), la terapia cognitivo-conductual (TCC) con el paciente mostró una eficacia moderada. Lo propio

se puede afirmar de la terapia dialéctico-conductual (TDC) (Fristad y Pherson, 2014).

Las intervenciones psicosociales que involucran a las familias, la psicoeducación y las habilidades de manejo del afecto para el niño pueden ofrecer un beneficio adicional a la farmacoterapia.

2.2. Tratamiento farmacológico

En primer lugar, es importante destacar que la cantidad de estudios vinculados con el tratamiento farmacológico infantojuvenil es muy inferior respecto del volumen de investigaciones sobre el abordaje farmacoterapéutico de adultos bipolares. Por ello, la mayoría de los patrones de tratamiento infantojuveniles se homologan con los de los adultos.

En el abordaje infantojuvenil, se debe considerar la existencia de dos posibilidades: a) el tratamiento agudo; y b) el tratamiento de mantenimiento o a largo plazo.

En muchas situaciones, el inicio del tratamiento específico llega luego de varios tratamientos inespecíficos con antipsicóticos o anticonvulsivantes para controlar síntomas de agresividad o de conducta disruptiva. En efecto, el cuadro agudo suele ser el momento de incorporación del paciente infantojuvenil al tratamiento específico.

Las fases del tratamiento deben seguir algunas premisas:

- Si el niño se encuentra en peligro o con conductas incontrolables, deberá ser hospitalizado. De lo contrario, el esquema seleccionado debe comenzar de forma ambulatoria.
- Primeramente se debe contemplar el tratamiento inicial en monoterapia, estableciendo un tiempo prudencial para aumentar la dosis o sumar un segundo fármaco. No obstante, y debido principalmente a la existencia de cuadros comórbidos, lo más habitual es la combinación de fármacos para lograr el control de los síntomas.
- Es fundamental fortalecer la adherencia farmacoterapéutica en niños y adolescentes ya que la tasa de abandono suele ser alta.

1. Manejo de la manía aguda

El grupo de fármacos de elección para el tratamiento de la manía aguda en pacientes infantojuveniles son los antipsicóticos atípicos (APAT), tales como aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Estos principios activos han demostrado una alta efectividad y una buena tolerancia en muchos estudios, inclusive en aquellos que incluyen esquemas de diseño aleatorizados y doble ciego (Goldstein et al., 2017).

El estudio TEAM (Treatment of Early Age Mania) ha demostrado que la risperidona es superior al litio y al divalproato (68 %, 35 % y 24 %, respectivamente) en el manejo de la manía aguda (Walkup et al., 2015).

En función de algunos estudios aleatorizados se puede esperar una reducción de los síntomas iniciales de manía aguda en más del 50 % de los pacientes y una remisión que oscila entre el 25 y el 70 % (Axelson, 2021).

2. Manejo de la manía resistente

Si no hubiera respuesta luego de dos o tres intervenciones con diferentes antipsicóticos, se sugiere la utilización de litio. Este principio activo ha demostrado efectividad en un estudio doble ciego contra placebo y una importante superioridad en el control de los síntomas de la manía aguda (Findling et al., 2015).

Por otro lado, si la respuesta a los antipsicóticos ha sido parcial, se sumará el litio al esquema establecido. Finalmente, en aquellos que han demostrado baja o nula respuesta a los APAT, Axelson sugiere disminuir su dosis en el término de una o dos semanas y suspender el litio mientras se suspende el antipsicótico.

Los ensayos colaborativos de litio (Collaborative Lithium Trials o CoLT), un proyecto patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, por sus siglas en inglés), se diseñaron para examinar las estrategias de dosificación, la farmacocinética y la seguridad, así como la eficacia a corto y largo plazo del litio en jóvenes cuya edad oscilaba entre 7 y 17 años (Findling et al., 2008). El grupo de investigadores del CoLT informó que en un ensayo a corto plazo de 8 semanas, el litio fue más efectivo que el placebo para reducir los síntomas maníacos en pacientes infantojuveniles con TBI que experimentaron episodios mixtos o maníacos (Findling et al., 2008).

El litio está aprobado por la FDA para niños a partir de los 12 años. La dosis inicial debe ser de 30 mg/kg/día, dividido en dos o tres tomas diarias. Otra opción sería: a) comenzar con 300 mg, dos veces al día, en niños de menos de 30 kg; o b) comenzar con 300 mg, tres veces al día, en niños de más de 30 kg en situaciones de urgencia. Si la situación no es urgente, se sugiere iniciar con 150 mg por la noche y luego incrementar la dosis entre 150-300 mg, según tolerancia y situación clínica (Axelson, 2021; Geller et al., 1998; Kowatch et al., 2000).

Las concentraciones séricas de litio se cuantifican después de la primera semana de tratamiento y las dosis se deberían aumentar a 300 mg/día, cada cuatro a siete días, según la respuesta, la tolerabilidad y

la litemia del paciente. A este último respecto, la concentración sérica objetivo debería oscilar entre 0.6-1.4 mEq/L (es decir, entre 0.6-1.4 mmol/L).

3. Pacientes con manía refractarios

Se define de este modo a los pacientes que no respondieron a la monoterapia con antipsicóticos ni a la monoterapia con litio. En estas situaciones particulares, es necesario combinar el litio con un APAT y, en general, se buscará aquel antipsicótico que mejor respuesta dio en el primer intento. En aquellos pacientes que han recibido combinación de litio con un antipsicótico con respuesta insuficiente, este Consenso recomienda la sustitución del APAT, bajando paulatinamente la dosis de uno y subiendo la del nuevo.

En el estudio TEAM (Walkup et al., 2015) se demostró que la combinación de risperidona con litio fue más beneficiosa que la de risperidona con divalproato o litio más divalproato.

Otras combinaciones que han demostrado ser exitosas (Axelson, 2021) son: a) antipsicótico más antiepiléptico (divalproato o lamotrigina); y b) litio más antiepiléptico (divalproato, lamotrigina o carbamazepina).

Cabe destacar que quetiapina ha demostrado ser un fármaco efectivo y aprobado por la FDA para el tratamiento de la manía bipolar pediátrica en niños de 10-18 años, en una dosis de 400-800 mg (Srinivas et al., 2020; Pathak et al., 2013). Por último, en una muestra de adolescentes, se evaluó también la combinación de litio-quetiapina y litio-risperidona, y la información obtenida sugiere que ambos esquemas fueron igualmente efectivos para reducir los síntomas maníacos y los episodios mixtos en niños y adolescentes (Habibi et al., 2017).

4. Manía mixta

La manía mixta suele ser la presentación más frecuente en niños y, ante esta situación clínica, la FDA ha aprobado en 2018 la utilización de litio y los APAT como risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y asenapina para el tratamiento de estados maníacos y/o mixtos en adolescentes con TB (Findling y Chang, 2018).

5. Cicladores rápidos

A aquellos pacientes que presenten ciclación rápida – lo cual constituye una situación bastante frecuente en niños– se les debe prescribir, en primer lugar, APAT (tales como risperidona u olanzapina), que han demostrado efectividad en estos casos (National Collaboration Centre for Mental Health, 2014).

6. Manejo de la depresión bipolar aguda

Si bien la FDA y otras guías reconocidas sugieren como tratamiento de primera línea la combinación de fluoxetina con olanzapina, el grupo de expertos de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD) en niños y adolescentes propone, como segunda opción, la utilización de lurasidona. En efecto, este fármaco está disponible en nuestro país, a diferencia de la combinación fluoxetina-olanzapina (Goldstein et al., 2017).

En cambio, Axelson y colaboradores concluyen que lurasidona está en la primera línea de tratamiento de la depresión bipolar aguda. La monoterapia con este principio activo se inicia con una dosis de 20 mg/día, administrada por la noche junto con la comida, durante una semana. Según su eficacia y tolerabilidad, lurasidona se titula –por ejemplo, 20 mg/día cada semana– hasta que el paciente responde o alcanza la dosis máxima de 80 mg/día (Axelson, 2021).

Si la respuesta a lurasidona no fuera satisfactoria, se recomienda la administración simultánea de un APAT (por ejemplo, aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona) con un IRSS (es decir, escitalopram, fluoxetina o sertralina). Por otro lado, Axelson sugiere que, ante una respuesta parcial a lurasidona, es posible potenciar su efecto con un IRSS.

Si bien en algún momento se pensó que la quetiapina en monoterapia podría ser una opción para tratar la depresión bipolar, varios estudios han demostrado que este fármaco no resultó ser superior al placebo en la población adolescente (Maneeton et al., 2017; Srinivas et al., 2020).

Finalmente, este Consenso establece que nunca deberá utilizarse un IRSS en monoterapia en el abordaje de la depresión bipolar. Sin embargo, su uso combinado con un estabilizador del humor sí está recomendado.

2.2.7. Fase de mantenimiento

Existen pocos estudios del tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares, de modo que, para la población infantojuvenil, la mayoría de las intervenciones se extrapolan de los estudios de adultos. Por lo tanto, es difícil proponer un fármaco de elección para el largo plazo. La lógica plantea que si un paciente se estabilizó con un tipo de fármaco en particular, este es el que debería sostenerse a largo plazo y en la menor dosis posible.

Una interesante revisión sobre el tema llevada a cabo en 2019 por Caitlin y colaboradores –que incluyó 1.773 sujetos, la mayoría con diagnóstico de TBI I (94,4 %), con una edad promedio de 12.4 años, en su mayoría de sexo masculino (61,9 %) y comórbidos

con TDAH (71,6 %)– concluye que si bien los datos y la heterogeneidad de los estudios dificultan una comparación robusta y estadísticamente significativa, es notable que la combinación de fármacos (tales como litio o anticonvulsivante más APAT) resultó más eficiente que los tratamientos basados en monoterapia en el período de mantenimiento (combinación de fármacos 82.9 % versus anticonvulsivante en monoterapia 54.5 % o litio en monoterapia 52.6 % o APAT en monoterapia 56.2 %).

Por último, resulta importante destacar que si bien el litio ha sido históricamente poco utilizado y aún genera cierto temor por parte de los especialistas que tratan patologías infantojuveniles, la evidencia demuestra que este principio activo es efectivo y seguro a largo plazo y que, además, cuenta con la aprobación por parte de la FDA para utilizarlo a partir de los 12 años de edad (Findling et al., 2019).

Tabla 5. Fármacos utilizados en el tratamiento del TBI (Stepanova y Findling, 2017)

Fármaco	Fase del TB	Edad de aprobación	Rango de dosis diaria (mg/día)
Litio	Manía/manía mixta	12-17	300-2400
Risperidona	Manía/manía mixta	10-17	0.25-2.5
Olanzapina	Manía/manía mixta	13-17	2.5-20
Aripiprazol	Manía/manía mixta	10-17	2-30
Quetiapina	Manía/manía mixta	10-17	50-600

Tabla 6. Eficacia y seguridad del tratamiento de los TBI

Manía aguda	Los APAT tales como aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona resultaron superiores al placebo.
Depresión bipolar	Lurasidona y olanzapina + fluoxetina resultaron superiores al placebo. Quetiapina no fue superior al placebo. La terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia dialéctico-comportamental (TDC) y la terapia familiar focalizada redujeron la depresión bipolar en jóvenes.

IV. Manejo del TB en el adulto mayor

I. Generalidades

En la mayor parte de la literatura científica, se define a los adultos mayores con TB (AMTB) como aquellos en donde la patología está presente en personas mayores de 60 años (Hirschfeld et al., 2003). Sin embargo, la última *task force* de la International Society for Bipolar Disorder (ISBD, por sus siglas en inglés) recomienda que se defina los 50 años como la edad de comienzo, con el objetivo particular de lograr una mejor comprensión de esta población, sobre todo si se tienen presentes los datos emergentes de los nuevos estudios que aluden a ciertas comorbilidades médicas (Sajatovic et al., 2015). En este sentido, la prevalencia en la población general es del 1-2 % y representan cerca del 25 % de las personas con TB. De ellas, el 70 % son mujeres (Depp y Jeste, 2004; Sajatovic y Kessing, 2010; Yatham et al., 2018). Además, debido a un aumento en la expectativa de vida, se estima que, en el 2030, los AMTB constituirán el 50 % de los pacientes diagnosticados con TB.

Si bien el DSM-5 y la ICD-11 plantean idénticos criterios diagnósticos tanto para los adultos como para los adultos mayores, los grupos de trabajo especializados en AMTB coinciden en que estos últimos constituyen una población heterogénea y que lo más atinado sería clasificarlos en TB de comienzo temprano (TBCtemp, antes de los 50 años) y TB de comienzo tardío (TBCtard, después de los 50 años) (Hirschfeld et al., 2003; Yassa et al., 1988; Yatham et al., 2018). No obstante, la ISBD recomienda que se defina los 40 años como la edad de comienzo para las personas con TBCtard con el fin de poder analizar y comprender mejor las particularidades de esta población (Sajatovic et al., 2015). Entre el 5-10 % de los AMTB tienen TBCtard (Hirschfeld et al., 2003; Yassa et al., 1988; Yatham et al., 2018).

Esta clasificación es sumamente valiosa debido a que involucra no solo diferentes mecanismos patogénicos sino también un curso clínico distinto (Sajatovic et al., 2015). En efecto, en los adultos mayores con TBCtard, el principal mecanismo patogénico está vinculado con la enfermedad cerebrovascular (Subramaniam et al., 2007).

Comparados con los adultos, los AMTB tienen mayores comorbilidades clínicas, mayores episodios depresivos, mayor disfunción cognitiva y menor número de comorbilidades psiquiátricas (Oostervink et al., 2009; Lala y Sajatovic, 2012; Yatham et al., 2018). De hecho, los AMTB tienen, en promedio, entre tres y cua-

tro comorbilidades médicas, y entre las más frecuentes se encuentran la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, la artritis y las enfermedades endocrinológicas (Lala y Sajatovic, 2012). También, más del 30 % de los pacientes que pertenecen a esta población especial presentan un déficit significativo en las funciones cognitivas, incluso en períodos de eutimia (Tsai et al., 2009).

Todo esto contribuye a una disminución de la expectativa de vida de aproximadamente 10 años en los AMTB comparado con los adultos mayores que no lo padecen (Westman et al., 2013). Debido a esto, es fundamental que en la valoración de todo paciente AMTB se deba incluir, además de la evaluación psiquiátrica y obtener información confirmatoria de terceros, un minucioso examen físico y neurológico, análisis bioquímicos de sangre, cribaje cognitivo y neuroimágenes del cerebro (Kilbourne et al., 2013).

2. Tratamiento

El tratamiento integral, coordinado e interdisciplinario es especialmente importante en esta población. Por un lado, no se debe desestimar nunca el impacto de los diferentes tratamientos sobre la salud de los adultos mayores. Por el otro, es necesario siempre intentar disminuir los factores de riesgo modificables, estimulando las funciones cognitivas, el ejercicio físico, una dieta saludable y la actividad social (Westman et al., 2013; Kilbourne et al., 2013; Yatham et al., 2018).

2.1. Tratamiento farmacológico

2.1.1. Generalidades

Debido a la gran cantidad de comorbilidades médicas, junto con los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados al envejecimiento y a la alta prevalencia de la polimedicación en esta población, es necesario prestar particular atención y monitorear regularmente tanto las interacciones como los efectos adversos de los distintos tratamientos farmacoterapéuticos (Yatham et al., 2018). Dicho de otro modo, en los AMTB, la tolerancia y el perfil de efectos adversos serán variables determinantes en la decisión de la implementación de los tratamientos farmacológicos. Por ejemplo, se deben desestimar los fármacos con efecto anticolinérgico que empeoren las funciones cognitivas.

A este respecto, es importante subrayar que los Beers criteria de la American Geriatric Society constituyen una referencia muy valiosa para la prescripción adecuada de medicamentos en los adultos mayores (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

La evidencia científica para el adecuado tratamiento farmacológico en esta población es sorprendentemente escasa: se cuenta con un único estudio aleatorizado y controlado, denominado GERI-BD, que compara el litio con divalproato de sodio para el tratamiento de la manía (Young et al., 2017). Sin embargo, también se cuenta con estudios abiertos, naturalísticos y análisis *post hoc* de estudios aleatorizados y controlados que demuestran que los medicamentos eficaces para el TB en adultos también lo serían en esta población (Yatham et al., 2018).

Algunas consideraciones específicas para ciertos fármacos o grupos de fármacos se mencionan a continuación.

- **Antipsicóticos atípicos:** su utilización en adultos mayores es controversial por el aumento de la morbimortalidad debido a eventos cardiovasculares o cerebrovasculares en pacientes con demencia (Jeste et al., 2008). Además, los adultos mayores con TB tienen más movimientos anormales como efectos adversos de los antipsicóticos que las personas más jóvenes, y esto suele manifestarse particularmente con temblor u otros síntomas extrapiramidales (Sajatovic et al., 2015).
- **Carbamazepina:** no es un fármaco de primera elección para el TB en adultos mayores por su autoinducción metabólica e interacciones frecuentes. Además, sus efectos adversos neurotóxicos (visión borrosa, diplopía, nistagmo y confusión), hematológicos (agranulocitosis y anemia aplásica), del medio interno (hiponatremia) y urinarios (retención urinaria) pueden ocurrir con más frecuencia que con otros estabilizadores del estado de ánimo (Grunze, 2006).
- **Divalproato de sodio:** la buena tolerancia es uno de los aspectos que justificaría la gran utilización de este principio activo en la población de adultos mayores. Los efectos adversos neurológicos (temblores, alteraciones de la marcha y encefalopatía por hiperamonemia), hematológicos (plaquetopenia) y del sistema digestivo (insuficiencia hepática y pancreatitis) deben ser monitoreados regularmente (Ljubic et al., 2021).
- **Lamotrigina:** debido a su buena tolerabilidad y perfil de seguridad, este principio activo aparece como una opción atractiva para el tratamiento de los adultos mayores con TB (Bowden et al., 2004).
- **Litio:** en adultos mayores, los valores de litemia recomendada como mantenimiento oscila entre 0,4 mEq/L y 0,6 mEq/L, y en episodios agudos entre 0,6 mEq/L y 0,8 mEq/L. Por razones de seguridad, los valores de litemia recomendados para esta po-

blación son menores que en adultos. En los AMTB puede haber un aumento de los efectos adversos neurológicos y renales. También hay mayores fluctuaciones de los niveles de litemia debido a las distintas modificaciones asociadas al envejecimiento de tipo farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como también las interacciones farmacológicas tanto como medioambientales (por ejemplo, transpiración y termorregulación) (Ljubic et al., 2021). La utilización del litio está vinculada con una disminución de los trastornos cognitivos en AMTB (Kessing et al., 2008).

2.2. Manía aguda

A partir del estudio GERI-BD, el litio y el divalproato de sodio representan la primera elección de tratamiento para el episodio maníaco en el TB. Ambos principios activos resultaron eficaces y bien tolerados. Luego de nueve semanas de tratamiento, el litio tuvo una mayor disminución en los síntomas maníacos que el divalproato de sodio (Young et al., 2017). La quetiapina puede ser considerada como segunda línea de tratamiento (Sajatovic et al., 2008). Por su parte, la asenapina, el aripiprazol, la risperidona y la carbamazepina constituyen la tercera línea de tratamiento. Para episodios de manía resistentes, la clozapina y la TEC también deben ser consideradas (Yatham et al., 2018).

Tabla 7. Niveles de evidencia para el tratamiento de los adultos mayores con manía

Nivel 2	Divalproato de sodio Litio
Nivel 3	Quetiapina
Nivel 4	Aripiprazol Asenapina Carbamazepina Clozapina Olanzapina Risperidona TEC

Tabla 8. Niveles de recomendación para el tratamiento de los adultos mayores con manía

Nivel 1	Divalproato de sodio Litio
Nivel 2	Quetiapina
Nivel 3	Aripiprazol Asenapina Carbamazepina Clozapina Olanzapina Risperidona TEC

2.3. Depresión bipolar

Teniendo en cuenta los resultados positivos en análisis *post hoc* de estudios aleatorizados y controlados, la primera opción de tratamiento en adultos mayores para la depresión bipolar son lurasidona y quetiapina (Sajatovic et al., 2016). Sin embargo, debido a las preocupaciones mencionadas en relación a la seguridad de los antipsicóticos atípicos en esta población, también se debería considerar como primera opción de tratamiento a lamotrigina y el litio por su eficacia en adultos, a pesar de contar con evidencia limitada específicamente en adultos mayores (Robillard y Conn, 2002; Sajatovic et al., 2011).

Tabla 9. Niveles de evidencia para el tratamiento de los adultos mayores con depresión bipolar

Nivel 2	Lurasidona Quetiapina
Nivel 4	Aripiprazol Carbamazepina Divalproato de sodio Lamotrigina Litio TEC

Tabla 10. Niveles de recomendación para el tratamiento de los adultos mayores con depresión bipolar

Nivel 1	Lamotrigina Litio Lurasidona Quetiapina
Nivel 2	Aripiprazol Carbamazepina Divalproato de sodio TEC

La segunda opción de tratamiento queda representada por divalproato de sodio, aripiprazol y carbamazepina. La TEC podría constituir una opción fundamental para ser considerada en pacientes con depresión bipolar resistentes al tratamiento, ideación suicida o aquellos que no están ingiriendo adecuados niveles de líquidos o alimentos (Yatham et al., 2018).

Por último, no hay ninguna evidencia específica que sustente la administración de antidepresivos en esta población, razón por la que, en este Consenso, no se realizará ninguna recomendación al respecto.

2.4. Mantenimiento

La primera opción de tratamiento recomendada para el mantenimiento de los AMTB son el litio (en pacientes con polaridad predominantemente maníaca)

y la lamotrigina (en pacientes con polaridad predominantemente depresiva) (Sajatovic et al., 2005). El divalproato de sodio representaría la segunda opción de tratamiento (BALANCE investigators and collaborators, 2010; Yatham et al., 2018).

Tabla 11. Niveles de evidencia para el tratamiento de mantenimiento en los adultos mayores

Nivel 2	Lamotrigina Litio
Nivel 3	Divalproato de sodio

Tabla 12. Niveles de recomendación para el tratamiento de mantenimiento en los adultos mayores

Nivel 1	Lamotrigina Litio
Nivel 2	Divalproato de sodio

3. Tratamientos psicosociales

La mayor parte de la información proveniente de la literatura sobre intervenciones psicosociales en AMTB se extrapola de estudios en edades mixtas o se basa en estudios de adultos mayores con enfermedades mentales graves en general. En un ensayo aleatorizado de dos años que comparó la efectividad del programa Helping Older People Experience Success (HOPES, por sus siglas en inglés) con el tratamiento habitual en adultos mayores con enfermedades mentales severas, se pudo comprobar que el primero mejoró las habilidades sociales, el funcionamiento comunitario y la sensación de autoeficacia (Mueser et al., 2010). Además, el programa HOPES combina la capacitación en habilidades sociales y la intervención en la autogestión de la salud (Bartels et al., 2014; Bartels y Pratt, 2009).

Otro foco de intervención psicosocial es la adherencia al tratamiento farmacológico. A este respecto, un pequeño estudio denominado MAST-BD demostró mejorar la adherencia al tratamiento y algunos índices de calidad de vida (Depp et al., 2007). Dado el déficit cognitivo que se observa en los AMTB, se necesitan estrategias específicas para mejorar el rendimiento intelectual en esta población. Hasta el presente, no se cuenta con evidencia para ningún tratamiento específico en el marco cognitivo (Sajatovic et al., 2015).

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 Cetko-

vich-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 Aarhus, 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, Boehringer Ingelheim, John Wyeth, Roche, Gador, Casasco, Bagó, Chobet, Baliarda 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, Lundbeck, 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 Bago; Manuel Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador y Montpellier.

Agradecimientos: los autores agradecen especialmente a la Mgtr. Amalia Beatriz Dellamea y al Dr. Diego Canseco, por sus aportes como editores científicos.

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Electronic Resource]: DSM-5. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *The American Journal of Psychiatry*, 159(Suppl):1-59.
- Andrade, C. (2022). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, and Other Neurodevelopmental Outcomes Associated With Antipsychotic Drug Exposure During Pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(3). <https://doi.org/10.4088/jcp.22f14529>
- Axelson, D. A., Birmaher, B., Strober, M. A., Goldstein, B. I., Ha, W., Gill, M. K., Goldstein, T. R., Yen, S., Hower, H., Hunt, J. I., Liao, F., Iyengar, S., Dickstein, D., Kim, E., Ryan, N. D., Frankel, E., & Keller, M. B. (2011). Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(10), 1001-16.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.07.005>.

- Axelson, D. (2021). Pediatric bipolar disorder: Overview of choosing treatment. UpToDate.com.
- Bahji, A., Vazquez, G. H., Zarate, C. A. Jr. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 278:542-555. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071> Erratum in: *J Affect Disord*. 2020 Nov 20; PMID: 33022440; PMCID: PMC7704936.
- Bailine, S., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Husain, M. M., Rasmussen, K., Sampson, S., Mueller, M., McClintock, S. M., Tobias, K. G., Kellner, C. H. (2010). Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*, 121(6):431-6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01493.x>.
- Bartels, S. J., Pratt, S. I., Mueser, K. T., Forester, B. P., Wolfe, R., Cather, C., Xie, H., McHugo, G. J., Bird, B., Aschbrenner, K. A., Naslund, J. A., & Feldman, J. (2014). Long-term outcomes of a randomized trial of integrated skills training and preventive healthcare for older adults with serious mental illness. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1251-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.013>
- Bartels, S. J., & Pratt, S. I. (2009). Psychosocial rehabilitation and quality of life for older adults with serious mental illness: recent findings and future research directions. *Current opinion in psychiatry*, 22(4), 381-385. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832c9234>
- Batt, M. M., Olsavsky, A. K., Dardar, S., St John-Larkin, C., Johnson, R. L., & Sammel, M. D. (2022). Course of Illness and Treatment Updates for Bipolar Disorder in the Perinatal Period. *Current Psychiatry Reports*, 24(2), 111-120. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01323-6>
- Birmaher, B., Axelson, D. (2022) Pediatric bipolar disorder: Clinical manifestations and course of illness. UpToDate.com
- Birmaher, B. (2020) Pediatric bipolar disorder: Comorbidity. UpToDate.com.
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., Houck, P., Ha, W., Iyengar, S., Kim, E., Yen, S., Hower, H., Esposito-Smythers, C., Goldstein, T., Ryan, N., & Keller, M. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *The American journal of psychiatry*, 166(7), 795-804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569>
- Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M. K., Yang, M., Ryan, N., Goldstein, B., Hunt, J., Esposito-Smythers, C., Iyengar, S., Goldstein, T., Chiapetta, L., Keller, M., & Leonard, H. (2009). Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar disorders*, 11(1), 52-62. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00659.x>
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., Houck, P., Ha, W., Iyengar, S., Kim, E., Yen, S., Hower, H., Esposito-Smythers, C., Goldstein, T., Ryan, N., Keller, M. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*, 166(7):795-804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569>.
- Birmaher B. (2007). Longitudinal course of pediatric bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(4), 537-539. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.4.537>
- Bowden, C. L., Asnis, G. M., Ginsberg, L. D., Bentley, B., Leadbetter, R., & White, R. (2004). Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug safety*, 27(3), 173-184. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427030-00002>
- Calabrese, J. R., Ketter, T. A., Youakim, J. M., Tiller, J. M., Yang, R., Frye, M. A. (2010). Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*, 71(10):1363-70. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05900gry>.
- Clark, C. T., Klein, A. M., Perel, J. M., Helsel, J., & Katherine Wisner, B. L. (2013). Lamotrigine Dosing for Pregnant Patients with Bipolar Disorder. In *Am J Psychiatry*, 170(11):1240-7. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010006>.
- Clark, C. T., Newmark, R. L., Wisner, K. L., Stika, C., & Avram, M. J. (2022). Lithium Pharmacokinetics in the Perinatal Patient with Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 62(11):1385-1392. <https://doi.org/10.1002/jcph.2089>.
- Clark, C. T., & Wisner, K. L. (2018). Treatment of Peripartum Bipolar Disorder. In *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (Vol. 45, Issue 3, pp. 403-417). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.05.002>
- Conejo-Galindo, J., Sanz-Giancola, A., Álvarez-Mon, M. Á., Ortega, M. Á., Gutiérrez-Rojas, L., & Lahera, G. (2022). Postpartum Relapse in Patients with Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 3979. <https://doi.org/10.3390/jcm11143979>
- Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., Molero, P., Manji, H., Drevets, W. C., Singh, J. B. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 76(9):893-903. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019>
- De Fruyt, J., Deschepper, E., Audenaert, K., Constant, E., Floris, M., Pitschot, W., Sienaert, P., Souery, D., Claes, S. (2012). Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 26(5):603-17. <https://doi.org/10.1177/0269881111408461>
- Depp, C. A., & Jeste, D. V. (2004). Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar disorders*, 6(5), 343-367. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00139.x>
- Depp, C. A., Lebowitz, B. D., Patterson, T. L., Lacro, J. P., & Jeste, D. V. (2007). Medication adherence skills training for middle-aged and elderly adults with bipolar disorder: development and pilot study. *Bipolar disorders*, 9(6), 636-645. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00397.x>
- Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N. E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., Kammerer, W. A., Quezado, Z., Luckenbaugh, D. A., Salvadore, G., Machado-Vieira, R., Manji, H. K., Zarate, C. A. Jr. (2020). A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67(8):793-802. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.90>.
- Di Florio, A., Forty, L., Gordon-Smith, K., Heron, J., Jones, L., Craddock, N., & Jones, I. (2013). Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry*, 70(2), 168-175. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.279>
- Di Florio, A., Gordon-Smith, K., Forty, L., Kosorok, M. R., Fraser, C., Perry, A., Bethell, A., Craddock, N., Jones, L., & Jones, I. (2018). Stratification of the risk of bipolar disorder recurrences in pregnancy and postpartum. *British Journal of Psychiatry*, 213(3), 542-547. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.92>
- Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674-694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Findling, R. L., Chang, K. D. (2018). Improving the diagnosis and treatment of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 79(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.su17023ah3c>
- Findling, R., Frazier, J. A., Kafantaris, V., Kowatch, R., McClellan, J., Pavuluri, M., Taylor-Zapata, P. (2008). The Collaborative Lithium Trials (CoLT): specific aims, methods, and implementation. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2(21). <https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-21>.
- Findling, R. L., Robb, A., McNamara, N. K., Pavuluri, M. N., Kafantaris, V., Scheffer, R., Frazier, J. A., Rynn, M., DelBello, M., Kowatch, R. A., Rowles, B. M., Lingler, J., Martz, K., Anand, R., Clemons, T. E., & Taylor-Zapata, P. (2015). Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics*, 136(5), 885-894. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0743>

- Findling, R. L., McNamara, N. K., Pavuluri, M., Frazier, J. A., Rynn, M., Scheffer, R., Kafantaris, V., Robb, A., DelBello, M., Kowatch, R. A., Rowles, B. M., Lingler, J., Zhao, J., Clemons, T., Martz, K., Anand, R., & Taylor-Zapata, P. (2019). Lithium for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(2), 287–296.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.07.901>
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Elliot, D., McQueen, S., Wambeek, L. E., Daskalakis, Z. J. (2016). A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord.*, 198:158-62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.052>.
- Fornaro, M., Carvalho, A. F., Fusco, A., Anastasia, A., Solmi, M., Berk, M., Sim, K., Vieta, E., de Bartolomeis, A. (2020). The concept and management of acute episodes of treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.*, 276:970-983. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.109>.
- Fornaro, M., Maritan, E., Ferranti, R., Zaninotto, L., Miola, A., Anastasia, A., Murru, A., Solé, E., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Serretti, A., Vieta, E., Fusar-Poli, P., McGuire, P., Young, A. H., Dazzan, P., Vigod, S. N., Correll, C. U., & Solmi, M. (2020). Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 177(1), 76-92. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030228>
- Fristad, M. A., Ackerman, J. P., & Nick, E. A. (2018). Adaptation of Multi-Family Psychoeducational Psychotherapy (MF-PEP) for Adolescents with Mood Disorders: Preliminary Findings. *Evidence-based practice in child and adolescent mental health*, 3(4), 252–262. <https://doi.org/10.1080/23794925.2018.1509031>
- Fristad, M. A., & MacPherson, H. A. (2014). Evidence-based psychosocial treatments for child and adolescent bipolar spectrum disorders. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, American Psychological Association, Division 53, 43(3), 339–355. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.822309>
- Fristad, M., Roley-Robers, M. (2019). Bipolar Disorder. En Mitchell J. Prinstein, Eric A. Youngstrom, Eric J. Mash, and Russell A. Barkley. *Treatment of disorders in childhood and adolescence*. Fourth Edition (281-310). The Guilford Press.
- Frye, M. A., Grunze, H., Suppes, T., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, Walden, J., Leverich, G. S., Altschuler, L. L., Nakelsky, S., Hwang, S., Mintz, J., & Post, R. M. (2007). A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 164(8), 1242–1249. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06060981>
- Fu, D. J., Ionescu, D. F., Li, X., Lane, R., Lim, P., Sanacora, G., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., & Canuso, C. M. (2020). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *The Journal of clinical psychiatry*, 81(3), 19m13191. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m13191>
- Geddes, J. R., Calabrese, J. R., Goodwin, G. M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*, 194(1):4-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048504>.
- Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Rendell, J., Azorin, J. M., Cipriani, A., Osthacher, M. J., Morriss, R., Alder, N., & Juszczak, E. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, 375(9712), 385–395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61828-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61828-6)
- Geller, B., Tillman, R., Bolhofner, K., & Zimmerman, B. (2008). Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1125–1133. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1125>
- Geller, B., Cooper, T. B., Sun, K., Zimmerman, B., Frazier, J., Williams, M., & Heath, J. (1998). Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(2), 171–178. <https://doi.org/10.1097/00004583-199802000-00009>
- Goldberg, J. F., Burdick, K. E., Endick, C.J. (2004). Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 161(3):564-6. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.564>.
- Goldstein, T. R., Birmaher, B., Axelson, D., Ryan, N. D., Strober, M. A., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., Leonard, H., Hunt, J., Bridge, J. A., Brent, D. A., & Keller, M. (2005). History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar disorders*, 7(6), 525–535. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00263.x>
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorita, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*, 19(7), 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorita, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*, 19(7), 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
- Grunze, H. Carbamazepine, other anticonvulsants and augmenting agents. In: Akiskal, H. S., Tohen, M. (Eds.). (2006). *Bipolar psychopharmacotherapy: caring for the patient*. Wiley; p. 63-8.
- Habibi, N., Dodangi, N., & Nazeri, A. (2017). Comparison of the effect of lithium plus quetiapine with lithium plus risperidone in children and adolescents with bipolar I disorder: a randomized clinical trial. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 31, 16. <https://doi.org/10.18869/mjiri.31.16>
- Hermann, R. C., Dorwart, R. A., Hoover, C. W., & Brody, J. (1995). Variation in ECT use in the United States. *The American journal of psychiatry*, 152(6), 869–875. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.869>
- Heinonen, E., Tötterman, K., Bäck, K., Sarman, I., Svendenkrans, J., & Forsberg, L. (2022). Lithium use during breastfeeding was safe in healthy full-term infants under strict monitoring. *Acta Paediatrica*, 111:1891-1898. <https://doi.org/10.1111/apa.16444>
- Hidalgo-Mazzei, D., Berk, M., Cipriani, A., Cleare, A. J., Florio, A. D., Dietch, D., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Grunze, H., Hayes, J. F., Jones, I., Kasper, S., Macritchie, K., McAllister-Williams, R. H., Morriss, R., Nayrouz, S., Pappa, S., Soares, J. C., Smith, D. J., Suppes, T., ... Stokes, P. R. A. (2019). Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 214(1), 27–35. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.257>
- Hirschfeld, R. M., Calabrese, J. R., Weissman, M. M., Reed, M., Davies, M. A., Frye, M. A., Keck, P. E., Jr, Lewis, L., McElroy, S. L., McNulty, J. P., & Wagner, K. D. (2003). Screening for bipolar disorder in the community. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(1), 53–59. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0111>
- Husain, M. M., Rush, A. J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., Biggs, M. M., O'Connor, K., Rasmussen, K., Litle, M., Zhao, W., Bernstein, H. J., Smith, G., Mueller, M., McClintock, S. M., Bailine, S. H., & Kellner, C. H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(4), 485–491. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0406>
- Huybrechts, K. F., Hernández-Díaz, S., Paterno, E., Desai, R. J., Mogun, H., Dejene, S. Z., Cohen, J. M., Panchaud, A., Cohen, L., & Bateman, B. T. (2016). Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*, 73(9), 938–946. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>

- Ifteni, P., Correll, C. U., Nielsen, J., Burtea, V., Kane, J. M., Manu, P. (2014). Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord.*, 166: 168-72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.020>.
- Imaz, M. L., Langohr, K., Torra, M., Soy, D., García-Esteve, L., & Martín-Santos, R. (2021). Neonatal Feeding Trajectories in Mothers with Bipolar Disorder Taking Lithium: Pharmacokinetic Data. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.752022>
- Ionescu, D. F., Fu, D. J., Qiu, X., Lane, R., Lim, P., Kasper, S., Hough, D., Drevets, W. C., Manji, H., Canuso, C. M. (2021). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol.*, 24(1):22-31. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>.
- Ithman, M., O'Connell, C., Ogunleye, A., Lee, S., Chamberlain, B., Ramalingam, A. (2018). Pre- and Post-Clerkship Knowledge, Perceptions, and Acceptability of Electroconvulsive Therapy (ECT) in 3rd Year Medical Students. *Psychiatr Q.*, 89(4):869-880. <https://doi.org/10.1007/s1126-018-9585-4>.
- Jeste, D. V., Blazer, D., Casey, D., Meeks, T., Salzman, C., Schneider, L., Tariot, P., & Yaffe, K. (2008). ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(5), 957-970. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301492>
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Current psychiatry reports*, 5(6), 417-418. <https://doi.org/10.1007/s11920-003-0077-2>
- Kessing, L. V., Søndergård, L., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2008). Lithium treatment and risk of dementia. *Archives of general psychiatry*, 65(11), 1331-1335. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1331>
- Kilbourne, A. M., Goodrich, D. E., Lai, Z. S., et al. (2013). Randomized controlled trial to assess reduction of cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder: the self-management addressing heart risk trial (SMAHRT). *J Clin Psychiatry*, 74(7):e-655-e-662. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08082>.
- Kowatch, R. A., Suppes, T., Carmody, T. J., Bucci, J. P., Hume, J. H., Kromelis, M., Emslie, G. J., Weinberg, W. A., & Rush, A. J. (2000). Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(6), 713-720. <https://doi.org/10.1097/00004583-200006000-00009>
- Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A., & Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar disorders*, 7(6), 483-496. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00261.x>
- Lala, S. V., & Sajatovic, M. (2012). Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 25(1), 20-25. <https://doi.org/10.1177/0891988712436683>
- Lambrichts, S., Wagenmakers, M. J., Vansteelandt, K., Obbels, J., Schouws, S. N. T. M., Verwijk, E., van Exel, E., Bouckaert, F., Vandenbulcke, M., Schrijvers, D., Veltman, D. J., Beekman, A. T. F., Oudega, M. L., Sienaert, P., & Dols, A. (2022). Long-term Outcome Following Electroconvulsive Therapy for Late-Life Depression: Five-Year Follow-up Data From the MODECT Study. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 30(12), 1283-1294. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2022.05.010>
- Ljubic, N., Ueberberg, B., Grunze, H., & Assion, H. J. (2021). Treatment of bipolar disorders in older adults: a review. *Annals of general psychiatry*, 20(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00367-x>
- Madero, S., Anmella, G., Sagué-Vilavella, M., Pons, M. T., Giménez, A., Murru, A., Gómez-Ramiro, M., Gil-Badenes, J., Rios, J., Bioque, M., Vieta, E., Benabarre, A. (2022). Evaluating maintenance electroconvulsive therapy in Bipolar Disorders: 3-year mirror-image study. *J Affect Disord.*, 298(Pt A):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.052>.
- Maneeton, B., Putthiris, S., Maneeton, N., Woottituk, P., Suttajit, S., Charansil, C., & Srisurapanont, M. (2017). Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 1023-1032. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121517>
- Masters, G. A., Hugunin, J., Xu, L., Ulbricht, C. M., Moore Simas, T. A., Ko, J. Y., & Byatt, N. (2022). Prevalence of Bipolar Disorder in Perinatal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(5): 21r14045. <https://doi.org/10.4088/JCP.21r14045>
- Medda, P., Perugi, G., Zanello, S., Ciuffa, M., & Cassano, G. B. (2009). Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *Journal of affective disorders*, 118(1-3), 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.014>
- Medicines Agency, E. (2018). Important Patient Safety Information Approved by HPR Valproate (Epilim ▼): NEW restrictions on use PREGNANCY PREVENTION PROGRAMME to be put in place. www.epilepsyregister.ie
- Molenaar, N. M., Poels, E. M. P., Robakis, T., Wesseloo, R., & Bergink, V. (2021). Management of lithium dosing around delivery: An observational study. *Bipolar Disorders*, 23(1), 49-54. <https://doi.org/10.1111/bdi.12955>
- Mueser, K. T., Pratt, S. I., Bartels, S. J., Swain, K., Forester, B., Cather, C., & Feldman, J. (2010). Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *Journal of consulting and clinical psychology*, 78(4), 561-573. <https://doi.org/10.1037/a0019629>
- Munk-Olsen, T., Laursen, T. M., Meltzer-Brody, S., Mortensen, P. B., & Jones, I. (2012). Psychiatric disorders with postpartum onset: Possible early manifestations of bipolar affective disorders. In *Archives of General Psychiatry*, 69, (Issue 4):428-434. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.157>
- Munk-Olsen, T., Munk-Laursen, T., Mendelson, T., Pedersen, C. B., Mors, O., Preben, Mortensen, P. B. (2009). Risks and Predictors of Readmission for a Mental Disorder during the Postpartum Period. In *Arch Gen Psychiatry*, 66(2):189-95. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.528>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. *Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care*. September 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG185> (Accessed on November 18, 2014).
- Nielsen, J., Kane, J. M., Correll, C. U. (2012). Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord.*, 14(8):863-9. <https://doi.org/10.1111/bdi.12018>.
- Olsson, M., Crystal, S., Gerhard, T., Huang, C. S., & Carlson, G. A. (2009). Mental health treatment received by youths in the year before and after a new diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 60(8), 1098-1106. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.8.1098>
- Oostervink, F., Boomsma, M. M., Nolen, W. A., & EMBLEM Advisory Board (2009). Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *Journal of affective disorders*, 116(3), 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.012>
- Pacchiarotti, I., León-Caballero, J., Murru, A., Verdolini, N., Furio, M. A., Pancheri, C., Valentí, M., Samalin, L., Roigé, E. S., González-Pinto, A., Montes, J. M., Benabarre, A., Crespo, J. M., de Dios Perrino, C., Goikolea, J. M., Gutiérrez-Rojas, L., Carvalho, A. F., Vieta, E. (2016). Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. In *European Neuropsychopharmacology*, 26(Issue 10):1562-1578. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.008>
- Pathak, S., Findling, R. L., Earley, W. R., Acevedo, L. D., Stankowski, J., & Delbello, M. P. (2013). Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(1), e100-e109. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07424>
- Petrides, G., Tobias, K. G., Kellner, C. H., Rudorfer, M. V. (2011). Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology*, 64(3):129-40. <https://doi.org/10.1159/000328943>.

- Pippard, J. (1992). Audit of electroconvulsive treatment in two national health service regions. *Br J Psychiatry*, 160: 621-37. <https://doi.org/10.1192/bjp.160.5.621>.
- Poels, E. M. P., Kamperman, A. M., Vreeker, A., Gilden, J., Boks, M. P., Kahn, R. S., Ophoff, R. A., & Bergink, V. (2020). Lithium use during pregnancy and the risk of miscarriage. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1-5. <https://doi.org/10.3390/jcm9061819>
- Poels, E. M. P., Schrijver, L., White, T. J. H., Roza, S. J., Zarchev, M. G., Bijma, H., Honig, A., van Kamp, I. L., Hoogendijk, W. J. G., Kamperman, A. M., & Bergink, V. (2022). The effect of prenatal lithium exposure on the neuropsychological development of the child. *Bipolar Disorders*, 24(3), 310-319. <https://doi.org/10.1111/bdi.13133>
- Poon, S. H., Sim, K., Sum, M. Y., Kuswanto, C. N., & Baldessarini, R. J. (2012). Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar disorders*, 14(6), 573-584. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x>
- Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., Singh, J. B. (2019). Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*, 176(6):428-438. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>.
- Post, R. M. (2005). The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 5:5-10. PMID: 16038596.
- Rizvi, S. H., Ong, M.-L.; Youngstrom, E. (2014). Bipolar disorder in children and adolescents: an update on diagnosis. *Clin. Pract.*, 11(6): 665-676. <http://dx.doi.org/10.2217/CPR.14.76>
- Robillard, M., & Conn, D. K. (2002). Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 47(8), 767-770. <https://doi.org/10.1177/070674370204700808>
- Rogers, A., Obst, S., Teague, S. J., Rossen, L., Spry, E. A., MacDonald, J. A., Sunderland, M., Olsson, C. A., Youssef, G., & Hutchinson, D. (2020). Association between Maternal Perinatal Depression and Anxiety and Child and Adolescent Development: A Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 174(11), 1082-1092. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2910>
- Rose, S., Dotters-Katz, S. K., & Kuller, J. A. (2020). Electroconvulsive Therapy in Pregnancy: Safety, Best Practices, and Barriers to Care. *Obstetrical & gynecological survey*, 75(3), 199-203. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000763>
- Rusner, M., Berg, M., & Begley, C. (2016). Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: A systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1):331. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1127-1>
- Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L., Friedman, E. S., Bowden, C. L., Fossey, M. D., Ostacher, M. J., Ketter, T. A., Patel, J., Hauser, P., Rapport, D., Martinez, J. M., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Dennehy, E. B., Thase, M. E. (2007). Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med.*, 356(17):1711-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064135>.
- Salim, M., Sharma, V., & Anderson, K. K. (2018). Recurrence of bipolar disorder during pregnancy: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 21(4), 475-479. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0831-4>
- Sajatovic, M., Calabrese, J. R., Mullen, J. (2008). Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord.*, 10:662-7.
- Sajatovic, M., Calabrese, J. R., & Mullen, J. (2008). Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar disorders*, 10(6), 662-671. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00614.x>
- Sajatovic, M., Gildengers, A., Al Jurdi, R. K., Gyulai, L., Cassidy, K. A., Greenberg, R. L., Bruce, M. L., Mulsant, B. H., Ten Have, T., & Young, R. C. (2011). Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar disorders*, 13(3), 294-302. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00923.x>
- Sajatovic, M., Gyulai, L., Calabrese, J. R., Thompson, T. R., Wilson, B. G., White, R., & Evoniuk, G. (2005). Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 13(4), 305-311. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.4.305>
- Sajatovic, M.; Kessing, L. Bipolar disorder in older adults: a critical review. In: Yatham, L. N. M. M. (Ed.). (2010). *Bipolar Disorder - Clinical and Neurobiological Foundations*. Markono Print Media.
- Sajatovic, M., Streljevic, S. A., Gildengers, A. G., Dols, A., Al Jurdi, R. K., Forester, B. P., Kessing, L. V., Beyer, J., Manes, F., Rej, S., Rosa, A. R., Schouws, S. N., Tsai, S. Y., Young, R. C., & Shulman, K. I. (2015). A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar disorders*, 17(7), 689-704. <https://doi.org/10.1111/bdi.12331>
- Schoeyen, H. K., Kessler, U., Andreassen, O. A., Auestad, B. H., Bergsholm, P., Malt, U. F., Morken, G., Oedegaard, K. J., Vaaler, A. (2015). Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry*, 172(1):41-51. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111517>.
- Sharma, V., Mazmanian, D., Palagini, L., & Bramante, A. (2022). Postpartum psychosis: Revisiting the phenomenology, nosology, and treatment. *Journal of Affective Disorders Reports*, 10, 100378. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100378>
- Sharma, V., Mustaq, K., & Christina Sommerdyk. (2015). Quetiapine in the Acute Treatment of Bipolar Postpartum Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(6), 733-735. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000415>
- Sharma, V., Sharma, P., & Sharma, S. (2020). Managing bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period: a critical review of current practice. In *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(Issue 4):373-383). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1743684>
- Sidor, M. M., Macqueen, G. M. (2011). Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 72(2):156-67. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05385gre>.
- Sienaert, P., Vansteelandt, K., Demyttenaere, K., & Peuskens, J. (2009). Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar disorders*, 11(4), 418-424. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00702.x>
- Skriptshak, C., Reich, A. (2021). (2021). Intranasal esketamine use in bipolar disorder: A case report. *Ment Health Clin.*, 11(4):259-262. <https://doi.org/10.9740/mhc.2021.07.259>.
- Sprague, J., Wisner, K. L., & Bogen, D. L. (2020). Pharmacotherapy for depression and bipolar disorder during lactation: A framework to aid decision making. In *Seminars in Perinatology*, 44(Issue 3). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151224>
- Srinivas, S., Parvataneni, T., Makani, R., & Patel, R. S. (2020). Efficacy and Safety of Quetiapine for Pediatric Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus*, 12(6), e8407. <https://doi.org/10.7759/cureus.8407>
- Stahl, S. (2019) *Guía del prescriptor. Niños y adolescentes*. 1era. ed. Aula Médica.
- Stepanova, E., & Findling, R. L. (2017). Psychopharmacology of Bipolar Disorders in Children and Adolescents. *Pediatric clinics of North America*, 64(6), 1209-1222. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.002>
- Straub, L., Hernández-Díaz, S., Bateman, B. T., Wisner, K. L., Gray, K. J., Pennell, P. B., Lester, B., McDougle, C. J., Suarez, E. A., Zhu, Y., Zakoul, H., Mogun, H., & Huybrechts, K. F. (2022). Association of Antipsychotic Drug Exposure in Pregnancy with Risk of Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Internal Medicine*, 182(5), 522. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0375>
- Subramaniam, H., Dennis, M. S., & Byrne, E. J. (2007). The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(8), 733-737. <https://doi.org/10.1002/gps.1730>
- Suppes, T., Webb, A., Paul, B., Carmody, T., Kraemer, H., Rush, A. J. (1999). Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*, 156(8):1164-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1164>.

- Tamayo, J. M., Zarate, C. A. Jr., Vieta, E., Vázquez, G., Tohen, M. (2010). Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 13(6):813-32. <https://doi.org/10.1017/S1461145709991246>.
- Task Force on Electroconvulsive Therapy (2001). *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging*. 2nd. ed. American Psychiatric Publishing.
- Tsai, S. Y., Kuo, C. J., Chung, K. H., Huang, Y. L., Lee, H. C., & Chen, C. C. (2009). Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1004–1011. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b7ef2a>
- Uguz, F. (2020). Pharmacological prevention of mood episodes in women with bipolar disorder during the perinatal period: A systematic review of current literature. *Asian Journal of Psychiatry*, 52. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102145>
- Uygun, Ö. F., & Uygun, H. (2019). Neurodevelopmental and growth follow-up of the baby exposed to antipsychotics during pregnancy and lactation: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(4):744-747. <https://doi.org/10.1080/24750573.2019.1627695>
- Van Meter, A. R., Burke, C., Kowatch, R. A., Findling, R. L., & Youngstrom, E. A. (2016). Ten-year updated meta-analysis of the clinical characteristics of pediatric mania and hypomania. *Bipolar disorders*, 18(1), 19–32. <https://doi.org/10.1111/bdi.12358>
- Van Meter, A. R., Moreira, A. L., & Youngstrom, E. A. (2011). Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(9), 1250–1256. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06290>
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., Baldessarini, R. J. (2013). Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 16(7):1673-85. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000023>.
- Viguera, A. C., Freeman, M. P., Góez-Mogollón, L., Sosinsky, A. Z., McElheny, S. A., Church, T. R., Young, A. v., Caplin, P. S., Chitayat, D., Hernández-Díaz, S., & Cohen, L. S. (2021). Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 82(4). <https://doi.org/10.4088/jcp.20m13745>
- Viguera, A. C., Nonacs, R., Cohen, L. S., Tondo, L., Murray, A., & Baldessarini, R. J. (2000). Regular Articles Risk of Recurrence of Bipolar Disorder in Pregnant and Nonpregnant Women After Discontinuing Lithium Maintenance. *In Am J Psychiatry*, 157(2):179-84. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.179>.
- Viguera, A. C., Whitfield, T., Ross Baldessarini, S. J., Jeffrey Newport, D., Stowe, Z., Reminick, A., Amanda Zurick, B., & Lee Cohen, B. S. (2007). Risk of Recurrence in Women With Bipolar Disorder During Pregnancy: Prospective Study of Mood Stabilizer Discontinuation. *In Am J Psychiatry*, 164(12):1817-24; quiz 1923. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06101639.
- Walkup, J. T., Wagner, K. D., Miller, L., Yenokyan, G., Luby, J. L., Joshi, P. T., Axelson, D. A., Robb, A., Salpekar, J. A., Wolf, D., Sanyal, A., Birmaher, B., Vitiello, B., & Riddle, M. A. (2015). Treatment of Early-Age Mania: Outcomes for Partial and Nonresponders to Initial Treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(12), 1008–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.09.015>
- Westman, J., Hällgren, J., Wahlbeck, K., Erlinge, D., Alfreðsson, L., & Osby, U. (2013). Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ open*, 3(4), e002373. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002373>
- Wesseloo, R., Kamperman, A. M., Munk-Olsen, T., Pop, V. J. M., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2016). Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis. *In American Journal of Psychiatry*, 173(2):117-127. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010124>
- Wesseloo, R., Wierdsma, A. I., van Kamp, I. L., Munk-Olsen, T., Hoogendijk, W. J. G., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2017). Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *British Journal of Psychiatry*, 211(1), 31–36. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.192799>
- Westin, A. A., Brekke, M., Molden, E., Skogvoll, E., Castberg, I., & Spigset, O. (2018). Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 103(3), 477–484. <https://doi.org/10.1002/cpt.770>
- Wolfschlag, M., Håkansson, A. (2021). Increased risk for developing gambling disorder under the treatment with pramipexole, ropinirole, and aripiprazole: A nationwide register study in Sweden. *PLoS One*, 16(6):e0252516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252516>.
- Yakuwa, N., Takahashi, K., Anzai, T., Ito, N., Goto, M., Koinuma, S., Uno, C., Suzuki, T., Watanabe, O., Yamatani, A., & Murashima, A. (2022). Pregnancy Outcomes With Exposure to Second-Generation Antipsychotics During the First Trimester. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(4):21m14081. <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14081>
- Yapıcı-Eser, H., Taşkıran, A. S., Ertinmaz, B., Mutluer, T., Kılıç, Ö., Özcan Morey, A., Necef, I., Yalçınay İnan, M., & Öngür, D. (2020). Anxiety disorders comorbidity in pediatric bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(4), 327–339. <https://doi.org/10.1111/acps.13146>
- Yashima, K., Obara, T., Matsuzaki, F., Suzuki, C., Saeki, M., Koyama, M., Hosono, M., Noda, A., Kikuchi, S., Hoshiai, T., Sato, S., Saito, M., Hanita, T., & Mano, N. (2021). Evaluation of the Safety of Taking Lamotrigine During Lactation Period. *Breastfeeding Medicine*, 16(5), 432–438. <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0210>
- Yassa, R., Nair, N. P., & Iskandar, H. (1988). Late-onset bipolar disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 11(1), 117–131.
- Yatham, L.N., Chakrabarty, T., Bond, D.J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J. M., Kauer-Sant'Anna, M., Malhi, G., Suppes, T., Vieta, E., Kapczinski, F., Kanba, S., Lam, R. W., Kennedy, S. H., Calabrese, J., Berk, M., Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord.*, 23(8):767-788. <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>.
- Yatham, L. N., Calabrese, J. R., Kusumakar, V. (2003). Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord.*, 5(2):85-97. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00019.x>.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R. S., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yee, C. S., Hawken, E. R., Baldessarini, R. J., & Vázquez, G. H. (2019). Maintenance Pharmacological Treatment of Juvenile Bipolar Disorder: Review and Meta-Analyses. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 22(8), 531–540. <https://doi.org/10.1093/ijnpp/pyz034>
- Young, R. C., Mulsant, B. H., Sajatovic, M., Gildengers, A. G., Gyulai, L., Al Jurdi, R. K., Beyer, J., Evans, J., Banerjee, S., Greenberg, R., Marino, P., Kunik, M. E., Chen, P., Barrett, M., Schulberg, H. C., Bruce, M. L., Reynolds, C. F., Alexopoulos, G. S., & GERI-BD Study Group (2019). GERI-BD: A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Lithium and Divalproex in the Treatment of Mania in Older Patients With Bipolar Disorder. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 17(3), 314–321. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.17308>

Zarate, C. A. Jr., Brutsche, N. E., Ibrahim, L., Franco-Chaves, J., Diazgranados, N., Cravchik, A., Selter, J., Marquardt, C. A., Liberty, V., Luckenbaugh, D. A. (2012). Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*, 71(11):939-46. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>.

Zarate, C. A. Jr., Payne, J. L., Singh, J., Quiroz, J. A., Luckenbaugh, D. A., Denicoff, K. D., Charney, D. S., Manji, H. K. (2004). Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, 56(1):54-60. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.013>.

Zengin, G., Topak, O. Z., Atesci, O., & Culha Atesci, F. (2022). The Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Psychiatria Danubina*, 34(2), 236-244. <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.236>

Zhang, J., Wang, G., Yang, X., Gao, K. (2021). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy plus medication versus medication alone in acute mania: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.*, 302: 114019.

volver al índice