

## Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en el adulto\*

Revisión

Hasta hace dos décadas, “tratamiento del trastorno bipolar” era sinónimo de: litio y/o neurolepticos en la fase maníaca, antidepresivos más litio en la fase depresiva, y litio en los períodos libres. En las últimas dos décadas el tratamiento del trastorno bipolar (TB) se ha enriquecido con la llegada de nuevos fármacos, pero además, y fundamentalmente, ha empezado a apoyarse en trabajos de farmacología clínica de creciente calidad metodológica. Mínimamente, debería exigirse que la eficacia de un fármaco se establezca a través del esquema “randomized controlled trial” (RCT). Es indiscutible que estos estudios doble ciego, con un grupo de pacientes recibiendo el fármaco en estudio y el otro un placebo o una droga sólidamente establecida, son un soporte imprescindible para aceptar como útil y como razonablemente inocuo un nuevo medicamento o una nueva indicación. Esto se hace evidente al considerar que la tasa de respuesta al placebo de los pacientes deprimidos o maníacos! es de un 30%<sup>2</sup>. Pero deben ser complementados por estudios que se puedan desarrollar en condiciones más cercanas a la situación del clínico que día a día, habitualmente en la soledad del consultorio, debe tomar decisiones aplicables a cada paciente en particular.

Además, los ensayos RCT suelen ser solventados por las compañías que han desarrollado el fármaco en estudio. Esto no debe ser visto a priori como un hecho negativo: las compañías tienen sus códigos éticos, y deben sortear las exigencias de

las grandes agencias regulatorias, como la FDA en EE. UU. o la EMEA en la Unión Europea. Pero además saben que si promueven una indicación inadecuada de sus productos, al poco tiempo el engaño se convierte en un boomerang. De todos modos, el hecho de que en las comparaciones directas entre fármacos con indicaciones análogas, un fuerte predictor de que el fármaco A será superior al B es que el ensayo clínico esté esponsorado por la compañía que produce A, ha generado la demanda de estudios solventados sin participación de las empresas<sup>3-5</sup>.

Dado el enorme costo que actualmente tiene un estudio que aspire a incluir número de pacientes y metodologías que le den verdadera significación a sus resultados, las únicas instituciones, fuera de las empresas farmacéuticas que pueden costearlos, son los grandes institutos públicos, como el Instituto Nacional de Salud de los EE. UU. Este solventó el estudio “Programa sistemático de profundización en el tratamiento del trastorno bipolar” (STEP-BD, por su sigla en inglés), pensado como un “ensayo clínico práctico” que pretende aunar el rigor metodológico de los estudios en doble ciego con la realidad de las situaciones clínicas. El STEP-BD ingresó 4.361 pacientes, entre 1998 y 2005; analiza los resultados de tratamientos en plazos prolongados (seguimientos por años) y permite extraer mucha información clínica además de la terapéutica: suicidalidad, curso de la enfermedad, comorbilidades, repercusión sobre la calidad de vida de pacientes y cuidadores. Al presente se han

Autor

**Álvaro D’Ottone**

Médico Psiquiatra. Ex Profesor Adjunto de Clínica Psiquiátrica.

\* Los conceptos aquí expresados sintetizan la experiencia y reflexión del autor, así como el estudio de lo que este ha podido abarcar dentro de la profusa bibliografía que se publica sin cesar. La edición 2007 de la monumental obra de Goodwin y Jamison<sup>1</sup> es, a nuestro juicio, la mejor síntesis reflexiva de todo el conocimiento a esa fecha sobre el trastorno bipolar, incluyendo su farmacología clínica. Solo ellos han podido analizar una bibliografía de miles de artículos, fruto de una dedicación de décadas, incluyendo los 17 años que separan las dos ediciones de su tratado. Creemos que una frase de esa obra enmarca todo el tema a abordar: “La toma de decisiones clínicas es el arte de realizar elecciones prudentes basadas en información insuficiente”.

publicado más de 60 artículos basados en los datos del STEP-BD.

En una de sus ramas, se comenzó entrenando a los psiquiatras que iban a realizar el seguimiento de los pacientes en los estándares farmacológicos más aceptados para el TB. Si bien en el inicio del estudio el único fármaco aprobado por la FDA para “profilaxis de manía y depresión en pacientes bipolares” era el litio, la gran aceptación que había alcanzado el valproato para la misma finalidad (expresada en el incremento de su prescripción y en que en muchos consensos y guías terapéuticas se lo ubicara como de primera línea junto con el litio) hizo que junto al litio fueran los dos estabilizadores recomendados. Como antidepresivos, se optó por la paroxetina y el bupropion, basados en los trabajos que los indicaban como de menor riesgo que otros antidepresivos, en particular, los tricíclicos, en cuanto a inversión del humor. El protocolo luego se abrió a ensayos con otros fármacos, y evaluó también el valor de tres tipos de intervenciones psicosociales, la terapia cognitivo-comportamental, la terapia enfocada a la familia y la terapia de los ritmos sociales e interpersonal. El costo del STEP-BD fue de 40 millones de dólares. Otros estudios de este tipo son los de la Stanley Foundation Network, el EMBLEM y el Barcelona Bipolar Disorders Program.

### Importancia del tratamiento

El TB no tratado implica para sus portadores una reducción promedio en las expectativas de vida de 9 años, y de 14 años en productividad laboral. En cambio, el tratamiento limita dicha reducción a 2,5 y 4 años, respectivamente.

Las tendencias actuales en la terapéutica del TB incluyen:

- Énfasis en el uso de estabilizadores.
- Creciente prevención contra el uso liberal de los antidepresivos.
- Novedades terapéuticas consolidadas en los últimos años:
  - ◆ lamotrigina
  - ◆ quetiapina
  - ◆ psicoeducación

El concepto que debe regir la terapéutica del TB es considerarlo como una condición o vulnerabilidad permanente, cuya característica es la inestabilidad del ánimo; por lo tanto, si se puede hablar de un tratamiento de la enfermedad y no sólo de su expresión sintomática más conspicua (las crisis depresivas y maníacas), los estabilizadores constituyen el eje del tratamiento.

¿Qué es un estabilizador? Se puede plantear una definición ideal: es un dispositivo terapéutico que permitiría tres objetivos:

1. Eliminar una crisis actual depresiva (D) o maníaca (M), llevando a la eutimia.
2. Evitar las futuras crisis.
3. Mejorar los “estigmas” intercríticos, como las situaciones subsindrómicas que no clasifican para “episodio” D o M pero generan sufrimiento y repercusión, así como las disfunciones emocionales y cognitivas presentes aun en períodos aparentemente “libres”.

Pero todo clínico sabe que el control perfecto de esta enfermedad se obtiene

muy raramente, y menos utilizando una sola droga, aun en un marco de alianza terapéutica que permita realizar varias intervenciones más, biológicas y no biológicas. Estas últimas incluyen prioritariamente el manejo de los factores precipitantes de episodios, como duelos, estrés, privación de sueño y horarios irregulares, y uso inadecuado de sustancias

Por lo tanto, se puede pasar a una definición más modesta de los estabilizadores, centrada en el punto 2, rediseñándola como: “Espaciar y atenuar las futuras crisis, maníacas y/o depresivas”. De este modo, consideraremos “estabilizadora” la acción de cualquier fármaco que contribuya a la prevención de algún tipo de crisis (acción antirrecurrential) dando menos peso a la eficacia en los episodios agudos\*.

También debemos reconocer que la enfermedad suele escaparse del control por estabilizadores, y exige en las crisis el uso de medidas que implican el riesgo de desestabilización: así ocurre cuando indicamos antidepresivos (o ECT) en la fase depresiva (riesgo de pasaje a la manía o de aceleración de ciclos) o cuando recurrimos a un neuroléptico para “bajar” una manía furiosa sabiendo que aquel puede propiciar el pasaje a la depresión.

Los textos de farmacología agrupan a la mayoría de los fármacos de uso psiquiátrico en cuatro grandes grupos: antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores (litio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina y lamotrigina) y el grupo de los ansiolíticos, sedantes e hipnóticos. Pero los nombres con que se agrupan estos fármacos no tienen que “embretar” nuestra visión sobre ellos, en cuanto a sus acciones reales en el TB. Debemos, en cambio, preguntarnos qué fármacos tienen, en el TB, acción estabilizadora, acción antidepresiva, o

acción antimaníaca y la respuesta no se correlaciona totalmente con el nombre del grupo al cual pertenecen.

En concreto, tienen acción estabilizadora los cinco fármacos así nombrados, pero corresponde agregar a la lista:

- a. Varios antipsicóticos que han demostrado una acción antirrecurrential, al menos en algún tipo de situación clínica (especialmente: olanzapina, quetiapina, haloperidol).
- b. Los antidepresivos, en el pequeño número de pacientes bipolares que los necesitan a permanencia para no recaer en depresión.
- c. De algún modo, merecen el nombre de estabilizadores (al menos, de coadyuvantes) los sedantes e hipnóticos que mejoran la resiliencia del paciente frente a la acción desestabilizadora de la ansiedad situacional y de la desregulación del sueño.

También corresponde hacer una extensión del concepto de “antidepresivo” (abreviador de la duración de un episodio depresivo) a fármacos que no se rotulan bajo ese nombre.

Por ejemplo, el litio y la lamotrigina han demostrado cierta eficacia en tratamiento monodroga para rescatar a pacientes de una fase depresiva ya instalada. Lo mismo puede decirse de la quetiapina.

Los antipsicóticos son todos útiles en el control de los síntomas maníacos.

Dado que el litio, valproato, carbamazepina y oxcarbazepina son útiles como antimaníacos, se puede pensar que otro estabilizador, la lamotrigina, puede ser útil en la manía; sin embargo, esto no se ha demostrado.

\* En 1990 Goodwin proponía una definición que incluía los puntos 1 y 2; años después, tanto Bowden como Sachs proponían “activo contra M y/o D y/o recurrencia” (bastaba pues con una sola acción) y en 2001 Ghaemi planteaba una intermedia (eficaz contra recurrencia y contra M y/o D). En 2007 Goodwin se centra en el punto 2.

Finalmente, si por acción “antipsicótica” en sentido estricto entendemos la capacidad de mejorar los síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones, extravagancias del comportamiento), entonces los fármacos que normalizando el humor maníaco o depresivo llevan a una mejoría de aquellos, merecerían ese nombre en el campo de la bipolaridad.

Se abordará a continuación el tratamiento de las tres fases del TB. Se revisará las características farmacoclinicas de cada droga cuando se las estudie en la fase de estabilización.

### **Tratamiento de la manía, la hipomanía y los episodios mixtos**

El manejo farmacológico de la manía, la hipomanía y los episodios mixtos no tiene diferencias sustanciales, excepto en que por su menor intensidad sintomática, la hipomanía raramente exige medidas muy contundentes. Por tal razón, en este párrafo el término “manía” engloba las tres clases de cuadros antedichos. Aunque parezca obvio, se debe recordar que los síntomas depresivos presentes en los episodios mixtos no deben ser tratados con antidepresivos, que suelen empeorarlos; su mejoría se producirá en la medida que el cuadro agudo se controle con el tratamiento estándar de la manía.

El abordaje farmacológico de la manía requiere, para seguridad del paciente y abreviación de las latencias terapéuticas, distintos pasos y combinaciones.

En el inicio, el manejo de emergencia suele necesitar el uso de neurolepticos intramusculares para combatir la agitación de un paciente que además suele negarse a la medicación oral. En nuestro país usamos el clásico haloperidol, y/o los

neurolepticos sedativos (no disponemos de ziprasidona ni olanzapina inyectables, que en tanto más inofensivas en cuanto a reacciones extrapiramidales, serían en principio preferibles a los neurolepticos). Si la situación no exige el neuroleptico inyectable, puede recurrirse a benzodiazepinas a dosis altas, orales o inyectables, para mejorar la agitación inicial con menos impregnación neuroleptica.

El tratamiento de fondo del episodio puede basarse en monoterapia con litio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina o un antipsicótico, típico o atípico. Sin embargo, en especial en pacientes con un cuadro severo, o que no tienen una clara historia anterior de buena respuesta a este enfoque monodroga, el clínico se inclinará por una combinación de un antipsicótico con 1 ó 2 estabilizadores (litio y/o anticomitial). Se considera que la respuesta al valproato y a los antipsicóticos suele ser más rápida que la obtenida con el litio.

Todos los antipsicóticos atípicos han demostrado eficacia contra la manía, y han obtenido la aprobación de la FDA para este uso<sup>6</sup>. Parece preferible, cuando se puede prescindir de la vía inyectable, utilizar un antipsicótico atípico en vez de un neuroleptico –pero esto no es una regla invariable–. La olanzapina y la quetiapina tienen mayor acción sedativa propia que la risperidona, aripiprazol y ziprasidona. La olanzapina, a nuestro juicio, permite una escalada más rápida de dosis que la quetiapina, al generar menos riesgo de hipotensión ortostática.

Las dosis de los antipsicóticos para el tratamiento de la manía suelen estar en la mitad superior del rango usual en esquizofrenia: en mg/día, 7,5 a 15 mg para el haloperidol, 15 a 30 para olanzapina, 400 a 800 para quetiapina, 4 a 6 para risperidona, 120 a 160 para ziprasidona, 15 a 30 para aripiprazol.



Es totalmente desaconsejable iniciar el tratamiento con una inyección de neuroleptico de depósito, debido al riesgo de desencadenar una acatisia o un síndrome neuroleptico maligno que no podrá ser combatido con la retirada del fármaco. Primero debe probarse por vía oral o inyectable no depot la tolerancia del paciente, a la dosis equivalente a la de depósito que se piensa utilizar, y hacerlo por tiempo suficiente (no menos de un mes). Una ampolla de decanoato de haloperidol de 200 mg (4 mL) equivale a una dosis diaria de 10 mg de haloperidol oral o 6,5 mg de inyectable de eliminación rápida.

En cuanto a las dosis de litio, debería alcanzarse aproximadamente 1,0 a 1,2 mEq/L de litemia, lo cual puede requerir dosis altas, dado que en fase maníaca la excreción de litio está acelerada. Se recomienda en esta fase repartir la dosis diaria en tres tomas, inicialmente de 300 a 450 ó 500 mg cada una, ajustando luego si es necesario, basados en la evolución, la tolerancia y la litemia. Los controles paraclínicos usuales previos al tratamiento con litio son: test de embarazo, ECG en mayores de 40 años o con trastornos del ritmo cardíaco, hemograma, evaluación de la función renal (examen de orina y de creatininemia) y de la función tiroidea. Solo los dos primeros son imprescindibles; el resto se puede realizar días después de comenzado el tratamiento.

El valproato (VAL) en monoterapia por instalación rápida se ha mostrado tan velozmente eficaz como el haloperidol o la olanzapina en algunos estudios<sup>7-9</sup>. Esta forma de instalación comienza con 20 mg por kg de peso corporal (tres tomas diarias de 500 mg para una persona de 75 kg). La alternativa clásica de instalación es comenzar por 250 mg cada 8 horas. El nivel sanguíneo a alcanzar no debería

ser menor de 70 microgramos /mL, ni mayor a 120. Debe descartarse embarazo antes de utilizarlo. Antes o enseguida del comienzo, deberá realizarse un funcional hepático.

La carbamazepina (CBZ) ha sido extensamente probada como antimaníaco<sup>10, 11</sup>, pese a lo cual no cuenta aún con la aprobación de la FDA para esta indicación. Se afirma<sup>12</sup> que la CBZ cuenta con un volumen de datos como antimaníaco superior al que tenía el litio cuando la FDA lo aprobó para este uso. Su principal dificultad en la práctica tiene que ver con las interacciones que puede tener con otros fármacos, dado que es un inductor del metabolismo de múltiples drogas, incluso el de ella misma.

Usado como monodroga, la CBZ se instala en una dosis inicial de 400 a 800 mg/día, dividida en cuatro tomas si es de liberación inmediata, o en dos si es de tipo liberación controlada. La dosis diaria se aumenta en 200 mg cada 2 a 4 días. La dosis objetivo varía entre 800 y 1.600 mg diarios. Esta instalación gradual evita los frecuentes síntomas de neurotoxicidad (obnubilación, diplopía, ataxia) mientras se llega en aproximadamente un mes a un equilibrio entre el aumento de concentración sanguínea por aumento y acumulación de la droga, versus el aumento de su eliminación por autoinducción<sup>13-15</sup>. Test de embarazo (por ser altamente teratógena) y ECG en mayores de 40 (contraindicada en los bloqueos aurícula-ventriculares de grado 2 y 3) son obligatorios previamente al inicio. También debe obtenerse en los primeros días hemograma y funcional hepático para base de ulterior comparación, porque puede provocar leucopenia y disfunción hepática. Las personas con ancestros de raza amarilla tienen cierta propensión al síndrome de Stevens-Johnson

por CBZ (ver la descripción del síndrome en el párrafo sobre lamotrigina, en Tratamiento de mantenimiento).

La oxcarbazepina (OXC) es un fármaco análogo a la carbamazepina, prácticamente la misma fórmula estructural pero con un oxígeno más. En el primer paso metabólico, la carbamazepina se oxida a un metabolito activo, y la OXC se reduce, también a un metabolito activo. En el paso siguiente ambas desembocan en el mismo metabolito inactivo. La gran diferencia con la CBZ es que no tiene autoinducción, y tiene muchas menos interacciones. Solo se consideran de importancia clínica la inducción del metabolismo de la lamotrigina, el clonazepam, los anticonceptivos orales, con riesgo de ineficacia, y de los calcioantagonistas dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina). Por otra parte, su metabolismo no es bloqueado por el valproato. Otra diferencia es que no se ha comprobado que produzca leucopenia.

No tiene por ahora (mientras se la está estudiando) un cuerpo de estudios controlados que hagan aconsejable su uso en monoterapia antimaniaca, aunque puede ser un buen coadyuvante<sup>16-18</sup>. No se conocen correlaciones útiles entre nivel plasmático y resultados terapéuticos<sup>19</sup>.

### **El problema de las interacciones en la terapia combinada de la manía**

Mientras el conjunto de fármacos elegidos no incluya la carbamazepina, el problema de las interacciones entre aquellos no es muy relevante.

El litio no tiene interacciones farmacocinéticas con los demás psicofármacos. Su interacción farmacodinámica más temida es el síndrome neurotóxico que se ha descrito para la combinación litio más

neurolépticos, especialmente haloperidol. Este síndrome es en definitiva análogo al producido por intoxicación con litio, sólo que apareciendo con litemias dentro del rango. No parece tener una frecuencia que deba llevar a evitar la asociación, pero el clínico deberá estar alerta si aparece un cuadro de confusión mental u otros indicadores de encefalopatía aguda. Se ha recomendado que cuando se usa esta combinación, la litemia no pase de 1,0 y el neuroléptico se use a dosis moderadas. Si el tratamiento farmacológico no se muestra eficaz y se decide añadir electroconvulsoterapia, también debe reducirse la litemia, por riesgo incrementado de neurotoxicidad.

La combinación del litio con valproato puede aumentar la sedación y el temblor que cada uno es capaz de producir. Hay reportes aislados de neurotoxicidad por la asociación del litio con carbamazepina

Si el paciente estaba recibiendo lamotrigina y se va a utilizar valproato, hay que recordar que este eleva sustancialmente el nivel sanguíneo de la primera. Esto puede llevar a una situación análoga a la de un aumento brusco de dosis, y precipitar un síndrome de Stevens-Johnson. Por lo tanto, en el momento de introducir el valproato deberá reducirse a la mitad la dosis de lamotrigina.

La carbamazepina disminuye las concentraciones plasmáticas de haloperidol y todos los atípicos; del valproato, la lamotrigina, el clonazepam, el midazolam, y probablemente otras benzodiazepinas, así como el bupropion, el citalopram y los tricíclicos.

Con el valproato las interacciones farmacocinéticas son de ida y vuelta, ya que el valproato inhibe el metabolismo de la CBZ en varios puntos de su cadena metabólica, tanto algunos donde se trans-

forma en metabolitos activos pero más tóxicos, como inactivos. Y esto puede no reflejarse en la concentración sérica total de la carbamazepina.

En términos prácticos, cuando se combina con valproato, lo aconsejable es monitorear más estrechamente las enzimas hepáticas y utilizar una dosis menor de CBZ de la que se usaría en monoterapia.

Con el litio las interacciones de la CBZ son farmacodinámicas. Son aditivos sus efectos de neurotoxicidad leve. Se oponen en varios niveles: el litio, que es mieloes-timulante, suele compensar la discreta disminución de la leucocitosis que la CBZ suele generar (no así la rara pero grave aplasia medular por CBZ). El litio compensa y sobrepasa el efecto antidiurético de la CBZ, protegiendo contra la hiponatremia que esta puede producir.

En síntesis, de no existir razones para proceder de otro modo, olanzapina sola, u olanzapina más litio podría ser la primera aproximación terapéutica en una manía típica. Se considera que a los 10 días de tratamiento debería obtenerse respuesta (no hablamos de remisión, que sólo se consigue en uno o dos meses).

Si transcurridos 10 días no hay respuesta, debe maximizarse las dosis de los medicamentos; si en una semana no ha comenzado una mejoría, se cambiará el antipsicótico y/o se agregará valproato, carbamazepina u oxcarbazepina. De ser posible, los agregados o los cambios deben hacerse de a uno por vez, para poder evaluar su repercusión.

En cuadros con intensa agitación o delirio puede hacerse necesario comenzar con (o llegar en pocos días a utilizar) haloperidol y la combinación de litio + VAL, CBZ u OXC. Lo mismo puede decirse de las manías que irrumpen en pacientes

que venían cumpliendo efectivamente con un tratamiento estabilizador.

Al igual que en la depresión, hay un porcentaje no despreciable de pacientes que se muestran refractarios (pasan a una manía o hipomanía subcrónica) cuya mejoría demora de 2 a 6 meses. A veces no resulta claro si el paciente finalmente mejoró gracias al (ineludible) tesón terapéutico del psiquiatra, o a la evolución natural del proceso.

Está de más recordar que a partir de cierto momento (a veces, desde el principio) la severidad o la mala evolución del cuadro –o su presentación en el primer trimestre del embarazo–, deben llevar a plantear la electroconvulsoterapia. Faltan estudios RCT que avalen el uso de ECT en manía. Ello puede deberse a varias razones; la siguiente no es la menor: “el efecto es a menudo tan dramático que realizar estudios controlados parece innecesario” (Goodwin & Jamison). No está sólidamente establecida la pauta a seguir en cuanto a aplicación uni o bilateral de electrodos (aunque hay reportes de falta de eficacia en uso unilateral). Tampoco cuántas sesiones son el número estándar.

Parece lógico que si un paciente está bajo anticomiciales y/o benzodiazepinas (en particular, el clonazepam), se utilice un estímulo más potente o se reduzca la dosis de aquellos para asegurar la eficacia de la aplicación. En los pacientes bajo litio, debe evitarse litemias mayores a 1,0 para que la ECT no favorezca la neurotoxicidad de este ion.

Al igual que en la depresión, el uso de ECT en manía no es de primera elección por los efectos amnesiantes que luego de obtenida la eutimia, dilatan la reintegración a la vida normal.

Se ha planteado que la aplicación de ECT en la manía aumenta la probabili-

dad de que los episodios futuros (M o D) sean de mayor severidad (concretamente, mayor número de hospitalizaciones). Pero en la discusión de sus datos, Winokur et al. se preguntan si no será por la eficacia que demuestra la hospitalización (cuando durante ella se realiza ECT) que los pacientes, sus médicos y sus familiares luego se inclinan más rápidamente a solicitarla<sup>20, 21</sup>.

La clozapina se ha utilizado en manías refractarias, con o sin síntomas psicóticos, bajo la modalidad “add-on” (agregada a los fármacos que el paciente venía recibiendo) o tras una retirada en 10 días de toda la medicación anterior. Al igual que ocurre en la esquizofrenia, cerca de la mitad de los pacientes con manía refractaria mejora significativamente con esta droga. Cuando se la ha agregado al tratamiento previo, se ha utilizado a dosis menores de 300 mg diarios<sup>22</sup>; cuando ha sustituido al tratamiento anterior, se ha llegado a 550 mg<sup>23</sup>.

Existe el reporte de un caso que no respondió al tratamiento estándar, ni a ECT, ni a clozapina; cuando se asociaron estos dos últimos, se registró mejoría sustancial<sup>24</sup>.

### Tratamiento de la depresión

La depresión da cuenta de la mayor parte del tiempo en que los pacientes bipolares se encuentran fuera de la eutimia. Puede entrar en depresión el paciente que estaba en eutimia, o el que acaba de estar maníaco; a menudo no se configura, en ninguno de los dos casos, un cuadro sindromático completo, pero el “malestar” anímico de tono gris hace múltiples, pequeñas irrupciones en un marco de supuesta eutimia, o tiñe continuamente la vida cotidiana del paciente “compensado”.

El tratamiento farmacológico de las depresiones en el TB (tipos I y II) tiene menor base de estudios controlados que el tratamiento de la manía y el de mantenimiento. Los tratamientos biológicos no farmacológicos incluyen ECT, estimulación magnética transcraneal, privación del sueño, fototerapia y ejercicio físico. La psicoterapia también es considerada una herramienta contra la depresión.

La decisión de modificar el tratamiento previo ante la irrupción de síntomas depresivos no debe apresurarse ni demorarse. Algunos síntomas de humor apagado se dan a la salida de un cuadro maníaco, tanto como expresión de una “convalecencia”, como por efecto de la medicación (especialmente neuroléptica) y pueden manejarse sin agregados farmacológicos –e incluso ajustando a la baja alguna carga que pueda ser excesiva–. Lo mismo puede decirse de ciertas oscilaciones de pequeña amplitud que algunos pacientes suelen tener. Por el contrario, cuando lo que comienza a instalarse es el síntoma diana que otras veces ha anunciado la entrada en depresión, una pronta respuesta permite mejores resultados.

Se elegirá el marco de tratamiento atendiendo al riesgo suicida, a la historia de abuso de sustancias, a la confiabilidad de los allegados para cuidar globalmente del paciente, y al tipo de tratamiento que se piensa indicar. En cuanto a este, no debe olvidarse que con mayor razón que en la manía, la ECT no debe ser “el último recurso” y a menudo es el más sensato como primera opción. En lo farmacológico, se dispone de tres tipos de abordaje para tratar la depresión en los bipolares. Ellos son:

- Apostar al efecto antidepresivo de los estabilizadores, instalándolos o aumentándolos.



- Utilizar (como monoterapia o agregado) quetiapina.
- Recurrir a los antidepresivos –la opción que debe manejarse con mayor avaricia.

Cuando hay una historia previa de uso exitoso de tal o cual plan de tratamiento (en el paciente o en familiares cercanos), se debería considerar en primer lugar la aplicación de un plan con las mismas bases. Por el contrario, la falta de éxito de algún intento anterior no deberá darse por seguro predictor de ineficacia sin chequear si la duración, dosis indicada y cumplimiento han sido suficientes. El chequeo del estado tiroideo es ineludible: aun frente a valores que son normales desde el punto de vista endocrinológico, pero cercanos a la frontera con el hipotiroidismo, deberá considerarse que “falta” actividad tiroidea que facilite la acción de las medidas farmacológicas contra la depresión.

#### Litio en la depresión bipolar (DB)

El litio puede ser considerado como un antidepresivo de mediana eficacia. La terapia monodroga con litio no se recomienda cuando la depresión es severa. La latencia antidepresiva del litio es un poco mayor que la de los antidepresivos.

En pacientes que ya estaban medicados con litio, el primer gesto es optimizarlo. Para algunos autores, esto significa: corroborar que se esté en 0,8 mEq/L (el nivel recomendado para mantenimiento) y si no es así llevarlo a ese nivel. Para otros, la idea es ir por encima de ese nivel (como se hace en la manía) hasta 1,2 mEq/L por un período de pocas semanas. Análoga-

mente, si el paciente no estaba recibiendo litio, puede procederse a instalarlo para monoterapia, o agregarlo al tratamiento que esté recibiendo.

#### Lamotrigina

Los estudios de lamotrigina como tratamiento agudo de la depresión bipolar (en monoterapia o agregada a una base de otros estabilizadores) muestran resultados contradictorios.

Una comparación (en monoterapia) con litio para depresión en TB tipo II, muestra análoga eficacia para ambos. No hubo comparación con placebo, pero la historia previa de los pacientes incluidos hacía poco probable una mejoría espontánea<sup>25</sup>.

Por otra parte, de cinco estudios RCT contra placebo en monoterapia, solo uno muestra eficacia de la lamotrigina en el tratamiento agudo de la depresión bipolar<sup>26</sup>.

En sentido contrario, un estudio donde se agrega lamotrigina o citalopram a pacientes que con los estabilizadores no habían mejorado de la depresión, muestra similar tasa de mejoría entre ambos fármacos<sup>27</sup>.

No es así cuando en similares condiciones se la compara con un IMAO irreversible, la tranilcipromina<sup>28</sup>.

Sin embargo, el estudio retrospectivo de Sharma<sup>29</sup> en 31 pacientes bipolares II con depresión refractaria a dos estabilizadores o a un estabilizador asociado a un antidepresivo, muestra que 6 meses después de introducir lamotrigina (50-400 mg/día) (como monoterapia o asociada a estabilizadores, antipsicóticos o sedantes) el 52% estaba “muchísimo mejor”

y el 31% “mucho mejor”. Tal vez lo que se esté viendo en estos resultados sea el comienzo de la acción estabilizadora del producto.

En 19 adolescentes con TB I o II, en fase depresiva, 7 de ellos recibiendo otros fármacos, la instalación de lamotrigina se tradujo en significativa mejoría. También mejoraron las componentes mixtas (como agresividad) presentes en el cuadro<sup>30</sup>.

En algunos de los estudios citados, se produjeron algunas inversiones a hipomanía leve. En general, se considera a la lamotrigina bastante segura en cuanto a ese problema.

La recomendación de Goodwin y Jamison en 2007 es que puede ser utilizada como monoterapia en la depresión del TB II, y asociada a otro estabilizador en el TB I. Se podría objetar que por la obligatoria gradualidad de su instalación, la lamotrigina demoraría demasiado en mostrarse eficaz contra un episodio depresivo presente; sin embargo, no es raro que esa eficacia se haga notoria cuando en la tercera semana se llega a 50 mg diarios.

En 2007, en su conferencia en Montevideo, Ghaemi expresó que la lamotrigina carece de efecto agudo en la depresión. Lo puso como ejemplo de que la eficacia de un estabilizador en fase aguda “es irrelevante” en relación con lo que se le pide: utilidad para el mantenimiento (en este aspecto, la lamotrigina está consolidada como fármaco para profilaxis de depresiones).

Consideramos que si el paciente antes de deprimirse estaba siendo tratado con lamotrigina a dosis estándar (o sea, 200 mg diarios, en ausencia de carbamazepina y de valproato), durante suficiente tiempo como para pensar que hay un fracaso de su acción profiláctica, puede procederse como con el litio (pasar por encima de

la dosis de mantenimiento), realizando incrementos semanales de 50 mg hasta llegar a 400.

Si, por el contrario, no estaba recibiendo lamotrigina, la decisión de incorporarla en el momento de la depresión tiene argumentos a favor (la posible acción antidepresiva, el ir ganando tiempo con vistas a la futura profilaxis) y en contra (agregar un nuevo elemento en un momento anímico complejo, donde el manejo del temor al rash puede ser más difícil). Es una decisión que no puede aplicarse a través de un esquema rígido, pero nuestra preferencia es por el uso precoz del fármaco toda vez que sea posible.

## Antipsicóticos

Los antipsicóticos en la depresión pueden ser usados para aprovechar la acción que los define (mejoría de los delirios) o por su acción sedativa y facilitadora del sueño. Pero se ha comprobado que algunos antipsicóticos atípicos tienen acción intrínseca antidepresiva.

**Quetiapina.** Desde el año 2000 se comienza a publicar estudios abiertos comunicando la utilidad de la quetiapina como monoterapia o coadyuvante en la depresión bipolar. Estos estudios se realizaron porque se había constatado que cuando se utiliza en esquizofrénicos, se suele comprobar una mejoría anímica marcada, relativamente independiente de su efecto propiamente antipsicótico. En años posteriores, se publican estudios RCT que incluyen cientos de pacientes, donde en la comparación con placebo la quetiapina obtiene en la depresión bipolar, diferencias significativas en la tasa de respuesta (58% vs. 36%) y de remisión (53% vs. 28%)<sup>31</sup>.

De este modo el producto logra la aprobación de la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar. La diferencia en el estado clínico ya se hace significativa a la primera semana de tratamiento; las dosis utilizadas fueron 300 y 600 mg diarios, sin una diferencia proporcional en la eficacia. Si bien una parte de la mejoría en las escalas de medición de síntomas corre por cuenta de los efectos positivos sobre ansiedad e insomnio, también es clara la acción sobre los síntomas nucleares de la depresión.

**Olanzapina.** Este antipsicótico se ha utilizado con éxito en la depresión bipolar, pero la bibliografía sobre su uso como monodroga es escasa. En cambio, su combinación con antidepresivos parece conferir potenciación o aceleración del efecto de estos, protegiendo al mismo tiempo contra la inversión del humor. La compañía que desarrolló la olanzapina y la fluoxetina, combinó los dos fármacos en una tableta única, citada en la literatura como OFC (olanzapina y fluoxetina combinadas). Esta combinación mostró eficacia con bajo riesgo de inversión del humor, y obtuvo también la aprobación de la FDA para ese uso.

**Otros antipsicóticos.** Todos los demás antipsicóticos atípicos tienen alguna acción positiva sobre el humor cuando se utilizan en pacientes esquizofrénicos (la protección que confiere la clozapina contra el suicidio puede ser un buen testimonio de ello). Han sido usados en la depresión unipolar como potenciadores de los antidepresivos.

El aripiprazol se ha utilizado en monoterapia o como potenciador en depresiones bipolares. Un par de estudios doble ciego contra placebo no arrojó diferencias en el

resultado de ambos cuando se agregan a la terapia ya existente o a pacientes sin tratamiento previo<sup>32</sup>. En otra serie de estudios, en su mayoría abiertos, un pequeño porcentaje de pacientes alcanza buena respuesta, siendo el desarrollo de acatisia la mayor limitante<sup>33, 34</sup>.

## Antidepresivos

Su uso en la DB es controversial. Cuando la Asociación Psiquiátrica Americana publicó sus Guías Terapéuticas para el TB, en 2002, planteando una fuerte política de restricción en el uso de antidepresivos, los europeos (concretamente, el “Grupo de Munich”) realizaron una crítica de dicha política, argumentando que no tenía adecuada base sobre datos empíricos. A continuación, un artículo de Ghaemi, F. Goodwin et al. contestó enérgicamente dicha crítica<sup>35</sup>. En los años sucesivos los diversos autores han seguido aportando datos contradictorios<sup>36, 37</sup>.

- Se ha discutido si los antidepresivos tienen eficacia en la depresión bipolar y en caso de tenerla, si es del mismo rango que en la depresión unipolar. Una importante revisión<sup>38</sup> analiza los resultados de 12 estudios aleatorizados con un total de 1.088 pacientes tratados, 75% de ellos recibiendo uno o más estabilizadores. Los antidepresivos fueron más eficaces que el placebo contra la DB. Pero la mayoría de los estudios se realiza con pacientes que reciben un estabilizador, y que por lo tanto posiblemente tienen modificada a priori su posibilidad de mejorar y de pasar a manía. En el STEP-BD, en fase depresiva, es igual la eficacia de estabilizadores + placebo que la de estabilizadores + antidepresivos,

en cuanto a lograr un retroceso de los síntomas depresivos durante un período consistente (8 semanas)<sup>39</sup>.

- Se ha cuestionado si previenen o no nuevos episodios depresivos a través de un uso continuo.
- Está también en cuestión el efecto que los antidepresivos pueden tener en la suicidalidad de los enfermos con TB.
- Se ha considerado por décadas que el uso de antidepresivos aumenta el riesgo de que tras la depresión sobrevenga la manía, hipomanía o episodio mixto (en lo sucesivo, denominaremos “manía” a los tres tipos de episodios, a menos que se especifique). La emergencia de dichos episodios se produciría tanto en la fase aguda como en la de continuación. Hay innumerables artículos sobre el problema; recomendamos una excelente revisión disponible en la web en inglés y portugués<sup>40</sup>.
- En los últimos años se ha agregado el temor de que el uso de un antidepresivo, aun por corto plazo, tenga un efecto adverso en diferido: la desestabilización, es decir, el aumento de la frecuencia de episodios de cualquier polaridad –incluyendo la situación de ciclado rápido.

Lo ideal para chequear eficacia y riesgo de inversión del humor de cada antidepresivo, sería compararlo:

a. en monoterapia, contra placebo y contra estabilizadores y antipsicóticos que hayan demostrado acción antidepresiva en la DB (ello permitiría evaluar su eficacia antidepresiva y su incidencia en la presunta inversión del humor);

b. como terapia adjunta en pacientes tratados con estabilizadores, contra estos + placebo (para responder a la pregunta de si algún antidepresivo incrementa la acción antidepresiva de los estabilizadores);

c. usado en monoterapia contra la combinación de él mismo con un estabilizador (esto último permitiría saber hasta dónde el estabilizador reduce el riesgo de inversión);

d. luego, estos estudios podrían compararse metaanalíticamente con los análogos de otros antidepresivos para establecer perfiles diferenciales, o realizar directamente comparaciones “cabeza a cabeza” de los antidepresivos; y

e. en seguimientos de largo plazo, evaluar su eventual acción estabilizadora (reducción de episodios depresivos) o desestabilizadora (mayor número total o gravedad de episodios).

Pero ningún antidepresivo ha atravesado esa secuencia. En general, se tienen resultados de estudios realizados en uno, dos o a lo sumo tres de los tipos antedichos.

Por lo tanto, las guías terapéuticas se basan en datos parciales<sup>41</sup>, pero casi todas parecen coincidir en que:

- Se puede esperar que los antidepresivos aporten a la mejoría de la DB. No se los propone como primera opción de tratamiento, pero deberán ser considerados en las depresiones severas donde se anticipe o se haya comprobado falta de respuesta al aumento de dosis y agregado de estabilizadores y quetiapina.
- En cuanto a qué aportan los antidepresivos en la prevención de la suicidalidad, se entiende por un lado que si aumentan el pasaje a manía vía

estados mixtos, podrían incrementar el riesgo suicida<sup>42</sup>. Sin embargo, en el estudio de F. Angst, la asociación de litio más antidepresivos reduce la suicidalidad en forma significativa respecto a litio solo<sup>43</sup>.

- Se debe temer que aumenten el riesgo de pasaje a manía. Este aumento es reputado como mayor con los tricíclicos y con los modernos fármacos duales, como la venlafaxina –por lo cual se infiere que la acción sobre la recaptación de noradrenalina estaría en la base de un mayor riesgo–<sup>44</sup>. Esto lleva a preferir los ISRS y el bupropion. Pero no proscribiremos a los demás si se considera imprescindible su uso para combatir una depresión severa.
- En vista de lo anterior, deben acompañarse de antimaníacos (es decir, se admite que estos se oponen al riesgo dado por cierto en el apartado anterior, aunque también hay indicios de que dicha protección es apenas significativa con el litio, y no con los anticomociales).
- El uso de antidepresivos puede aumentar la inestabilidad –y como consecuencia, se recomienda suspender su uso en los tres a seis meses siguientes a la recuperación de la eutimia–. Se admite, sin embargo, que en un porcentaje de personas con TB (estimado entre 10 y 20%) la retirada del antidepresivo lleva a recaída, por lo cual si esto se repite deberá considerarse su incorporación a la fase de mantenimiento.
- Hay subpoblaciones en que la restricción de uso de los antidepresivos debería ser aun más estricta: son los pacientes que presentan una depresión mixta –es decir, con significativa presencia de síntomas maníacos aunque no cataloguen para episodio mixto–

con sintomatología psicótica; también aquellos con una historia de comienzo en edades precoces, ciclación rápida, amplio predominio de los períodos maníacos o múltiples tratamientos con antidepresivos. Por último, tener una fuerte carga genética de bipolaridad en la familia sería un factor de sensibilidad al efecto desestabilizante. Los pacientes con un TB de tipo II, por el contrario, están menos expuestos al viraje<sup>45</sup>, al punto que se plantea la posibilidad de monoterapia con antidepresivo.

- En cuanto a las dosis de antidepresivos en el TB, se recomienda utilizar las mismas que en la depresión unipolar: por ejemplo, se utilizan (con la base de un estabilizador “adecuadamente dosificado”) las siguientes dosis máximas (en mg/día): bupropion 450, sertralina 200, venlafaxina 375.

Un hecho un tanto sorprendente entre los efectos anímicos colaterales de los antidepresivos, es que se ha descrito un cuadro de manía o hipomanía que aparece a continuación de la retirada de estos. Son reportes aislados, pero que a 2004, cuando fueron revisados por Andrade<sup>46</sup>, se habían ido acumulando. El hecho puede darse tras retirada brusca, gradual o meramente reducción del antidepresivo. Su evolución puede ser muy breve, o en otros casos necesitar del uso de antimaníacos. También se ha recurrido con éxito a la reinstalación del antidepresivo.

### **Depresiones bipolares refractarias al tratamiento**

El concepto de “resistencia” o “refractoriedad” al tratamiento está mucho



menos operacionalizado en el TB que en el trastorno depresivo mayor o que en la esquizofrenia (véase un excelente análisis del problema por Strejilevich<sup>47</sup>). Como en toda situación donde un tratamiento “común” no mejora el cuadro, debe revisarse el diagnóstico (en nuestro caso: ¿no se trata de una depresión de causa médica, tóxica, farmacológica –como la puede simular una impregnación neuroléptica, también posible con atípicos– o de un estado mixto o una ciclación rápida?). La única novedad farmacológica que parece consolidarse en los últimos tiempos como recurso adicional a los enumerados más arriba, es el antiparkinsoniano pramipexol, un agonista dopaminérgico que se ofrece en comprimidos de 0,25 mg y de 1 mg. Su acción (siempre se ha utilizado asociado a estabilizadores) es fundamentalmente contra el componente apático-anhedónico de la depresión. Debe administrarse cada 8 horas, comenzando por medio comprimido de 0,25 en cada toma y aumentar lentamente hasta un máximo de 1 mg cada 8 horas. Puede ocasionar trastornos del sueño en menos o en más, inclusive ataques que remedan la narcolepsia; puede producir molestias digestivas e hipotensión ortostática<sup>48, 49</sup>.

### Tratamiento de mantenimiento

La terapéutica de mantenimiento o profiláctica no debe confundirse con la de continuación. Esta última pretende que la mejoría alcanzada con el tratamiento de un episodio agudo, no se pierda por la retirada precoz de dicho tratamiento. La idea subyacente es que los fármacos no abortan el episodio sino que lo controlan, es decir: impiden su manifestación sintomática, mientras silenciosamente se

cumple el período que estaba destinado a durar. Este período se estima en general de 6 a 12 meses. Retirar el tratamiento es quitar el puntal que sostiene la mejoría sintomática; continuarlo es hacer profilaxis, pero solo de la recidiva, y no de un futuro nuevo episodio que aun no ha comenzado. Esto quita fuerza de convencimiento a los trabajos que, para fundamentar la acción profiláctica de un medicamento, siguen durante un año en doble ciego contra placebo, a continuación de la remisión, al fármaco que se mostró eficaz para lograrla. Es bastante lógico que en ese año los que respondieron a dicha droga sigan respondiendo y, por lo tanto, no recaigan, mientras que los que pasaron a placebo tengan un porcentaje mayor de recaídas. Estos estudios sí demuestran la *continuidad* del efecto anti-episodio, pero no la capacidad profiláctica. Lamentablemente, ese tipo de estudios está en la base del posicionamiento de algunos antipsicóticos como “estabilizadores”. Intuimos que para algunos de estos fármacos, el futuro traerá estudios de duración suficiente como para garantizar “basados en la evidencia” una acción que por ahora es una inferencia teórica unida a una impresión clínica.

La etapa terapéutica de profilaxis comienza cuando se puede dar por terminado el período de continuación. Lógicamente, si durante el tratamiento agudo exitoso se utilizó un producto que está considerado como estabilizador, se preferirá mantenerlo en la fórmula de profilaxis. Si así no se hizo, en algún momento (cuanto antes mejor) deberá incluirse. Otros fármacos (antidepresivos, neurolépticos, sedantes) se irán retirando. Pero una vez comenzado el período de mantenimiento se plantean varias preguntas:

## ¿Hacer profilaxis?

La necesidad de ser terapéuticamente activo en forma permanente con los pacientes bipolares, siempre fue reconocida por los clínicos, pero se hizo científicamente indiscutible después del estudio de Judd et al.<sup>50</sup>. En este, una población de 146 bipolares seguidos durante 13 años, tuvo un porcentaje de tiempo libre de síntomas de tan sólo el 53%, contra un 32% deprimido, 9% maníaco o hipomaníaco, y 6% ciclando o en episodio mixto.

Por otra parte, un estudio demostró, tras un seguimiento durante dos años a 1.500 pacientes del STEP-BD, que solo el 58% de los que ingresaron al estudio portando más de dos síntomas anímicos, alcanza la recuperación tras un episodio agudo, entendiéndose por “recuperación” el permanecer dos meses corridos con solo 1 ó 2 síntomas de los que definen episodio D, M o H<sup>51</sup>. Pero, a su vez, de estos afortunados casi la mitad experimentó recaída (instalación de un nuevo episodio, incluso bajo el tratamiento profiláctico instalado). Los dos mayores predictores de recaída fueron la presencia de síntomas residuales y de trastornos comórbidos (ansiedad, alimentarios, abuso de sustancias). El 70% de las recaídas fue de tipo depresivo.

## ¿Qué fármacos utilizar?

En la elección del o los fármacos a utilizar para el mantenimiento, se tendrá en cuenta numerosas variables.

**Propias del fármaco:** hasta dónde está demostrada su eficacia y qué se conoce sobre sus efectos adversos; accesibilidad, costo.

**Propias de la enfermedad:** como se verá luego, hay alguna diferencia en la

respuesta a cada fármaco entre algunos tipos semiológicos (por ejemplo, bipolares con o sin sintomatología psicótica incongruente) o entre evoluciones con predominancia depresiva o maníaca (56% de los pacientes bipolares tiene “predominancia”, entendiéndose por tal que más de dos tercios de los episodios son de igual polaridad; entre quienes la tienen, el 60% sufre predominancia depresiva).

**Propias del paciente:** su comorbilidad y/o factores de riesgo psiquiátricos o médicos, sus antecedentes de respuesta (eficacia y tolerabilidad) a un fármaco o combinación determinada, su disposición o reticencia a aceptarlos.

## Litio

Ghaemi dice que en el TB sólo se debe prescindir del litio cuando hay fundadas razones para no utilizarlo (conferencia en Montevideo, setiembre de 2007). Goodwin afirma que quien no se sienta idóneo para indicar litio, no debe tratar enfermos bipolares (Congreso Internacional de Psiquiatría Biológica, Santiago de Chile, abril de 2007). Coincidimos con ellos, pero tales afirmaciones no deben llevar a una idealización de este noble ión.

El litio llega a la psiquiatría gracias a un descubrimiento fortuito basado en una hipótesis errónea. Esta era: los estados de excitación (como los maníacos) se deben a incrementos de la urea en la sangre. Probando en animales distintas sales de urea para confirmar dicha hipótesis, el urato de litio demostró un efecto contrario al previsto, y esto llevó a pensar que este ión tenía propiedades utilizables contra la manía. La investigación clínica las confirmó, y se descubrió además su efecto antirrecurrencial. Lleva más de 50 años de uso, y hoy en día están plenamente

confirmadas varias características del uso del litio en el TB:

#### Acción antisuicidaria

La autoeliminación es la causa de muerte del 10-15% de los bipolares (30 veces más que en el resto de la población; no hay diferencia entre los sexos). Además, 15 a 50% lo intentan al menos una vez; los intentos son más “eficaces” en los bipolares (una muerte cada tres intentos) que en la población general (1 en 30). El uso de litio se correlaciona con una disminución a la quinta parte de la tasa de suicidios en el TB. Ello no ocurre con los demás fármacos (anticomiciales, antipsicóticos, antidepressivos) que también se utilizan en el TB<sup>52, 53</sup>.

#### Acción antirrecurrencial

Hace seis años se publicó una importante revisión sobre litio como profilaxis de la recurrencia<sup>54</sup>. Allí se analizan 28 estudios publicados entre 1967 y 2001, la mayoría de buena calidad metodológica, que en total incluyeron más de 2.300 pacientes con TB. El tiempo medio de tratamiento fue de 6 años. Comparados con el placebo o el no tratamiento, los pacientes con TB tipo I bajo litio tienen una cantidad 3 veces menor de recaídas maníacas anuales (0,4 vs. 1,2). Los bipolares I y II, cuando reciben litio, tienen 1,7 veces menor frecuencia anual de depresión.

Grofen 1983, y Tondo en 1997, encontraron que 20 a 30% de los pacientes tratados con litio permanecen libres de episodios en toda la extensión de sus estudios.

Por otra parte, la revisión de Baldessarini et al. no encuentra evidencia de que algunas condiciones tradicionalmente citadas comporten una menor probabilidad de eficacia del fármaco. Se refiere a: haber tenido múltiples episodios agudos, ciclado rápido, prolongado período inicial sin tratamiento, o reanudación del tratamiento con litio después de una interrupción. Otros trabajos más recientes confirman esta rectificación de puntos de vista anteriores<sup>55-58</sup>.

De todos modos, entre los factores predictivos de buena respuesta a la estabilización con litio se cuentan los antecedentes personales o familiares de buena respuesta anterior, los antecedentes familiares de bipolaridad, la ausencia de encefalopatía, de abuso de sustancias y de cargada sintomatología psicótica en los episodios, y la tendencia a la secuencia manía-depresión en vez de la de depresión-eutimia. El valproato, en cambio, parece tener mejor chance de respuesta en los antedichos tipos de casos en que el litio no tiene las mejores chances.

#### Acciones neurotóxicas y neuroprotectoras

Es sabido que los pacientes bipolares sufren un agravio de su cerebro, cuya expresión a nivel cognitivo se testimonia en innumerables estudios (acción neurotóxica de los empujes M o D). Por otra parte, la mayor parte de los fármacos usados en el TB tiene cierta “neurotoxicidad”, que en el caso del litio va desde los severos cuadros de encefalopatía por intoxicación hasta sutiles “toques” neurológicos (ataxia) o fallas de la memoria que aparecen y se van según se muevan las dosis del ion. Pero también se le ha atribuido al litio una acción potencialmente neuroprotectora, debida

tanto a la protección que confiere contra las “tormentas” neuronales provocadas por la enfermedad, como a su perfil de acciones moleculares, llevando incluso a que se piense en futuras aplicaciones en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer.

Una revisión realizada por el grupo griego de investigación en bipolaridad, junto con Vieta y Akiskal, encontró más de 200 estudios sobre las acciones del litio en el cerebro, la mayoría en animales, un pequeño porcentaje en humanos, y mostrando en la mitad de los casos los efectos neurotóxicos, y en la otra mitad, los efectos neuroprotectores del ion. La recomendación clínica con que cierran su trabajo es la de tener en cuenta que hay un pequeño subgrupo de pacientes bipolares bien monitoreados, con niveles supuestamente adecuados de litemia, que pagan un precio neurotóxico por el uso de este medicamento<sup>59</sup>.

Por otro lado, una de las expresiones de daño cerebral por TB es el riesgo incrementado de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Un estudio realizado en Brasil, con el Prof. Gattaz (quien dictara un curso en noviembre de 2007 en Montevideo) como coautor, fue publicado en abril de ese año en el *British Journal of Psychiatry*. Allí se compara dos poblaciones de pacientes bipolares añosos, una con y otra sin tratamiento con litio. Solo los no tratados muestran mayor tasa de prevalencia (33%) de Alzheimer que la población de la misma edad sin TB (7%)<sup>60</sup>. Esta acción neuroprotectora se adjudica en principio a que el litio inhibe la glicógeno-sintasa-kinasa-3, enzima clave en el metabolismo del precursor de amiloide y la fosforilación de la proteína tau, que están involucradas en las lesiones histopatológicas del Alzheimer.

## Litemia

La litemia más recomendada para mantenimiento es 0,8 mEq/L. Si un paciente no la tolera y estamos limitados a usar litemias menores, es altamente probable que se necesite asociar un segundo estabilizador.

La litemia estándar es la que se mide a las 12 horas de última toma.

Al quinto día de administración de una dosis diaria fija, la litemia alcanza el estado estable. En estas condiciones, la vida media del litio es de 24 horas, por lo cual si se suspende el fármaco la litemia disminuye a la cuarta parte 48 horas después, y si estaba en rango terapéutico o incluso algo por encima, ya no es detectable al quinto día de la suspensión.

Además de factores constitucionales idiosincrásicos (básicamente, la capacidad de depuración renal) hay algunos factores que hacen esperable que a igual dosis, una persona alcance menor litemia que otra. A igual dosis, tienden a tener menor litemia las personas de sexo masculino, jóvenes, con mayor porcentaje de masa muscular, mayores consumidores de sal y quienes están atravesando una crisis maníaca.

Los factores que pueden aumentar la litemia –incluso a niveles tóxicos– sin mediar un cambio de dosis son:

- La retención de litio como fenómeno paralelo a la retención de sodio por el túbulo proximal en situaciones de pérdida como diarrea, vómitos, y tal vez sudoración intensa.
- La instalación brusca de una dieta hiposódica.
- La asociación con medicamentos tales como diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina (IECA), inhibidores de la ciclooxigenasa como los anti-inflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico<sup>61</sup>.

- El aumento del cociente grasa corporal/masa muscular –como acontece en el envejecimiento<sup>62</sup>.
- La aparición de hipertensión arterial, insuficiencia renal y cardiopatía.

La litemia debería medirse:

- De urgencia, siempre que se sospeche intoxicación (por ejemplo, en un viraje brusco de manía a depresión).
- Luego de instalar una nueva dosis (no antes de los 5 días, para que el valor sea representativo).
- Cuando se sospecha cumplimiento inadecuado.
- Ante cambios en la situación clínica general o psiquiátrica, o si se asocian medicamentos que puedan modificar la farmacocinética del litio.

Efectos adversos

Hasta el 75% de los pacientes tratados con litio presenta algunos efectos colaterales. La mayoría de estos efectos son leves (es decir, no peligrosos ni intolerables) o se pueden eliminar o disminuir reduciendo la dosis o modificando el esquema.

Los efectos colaterales relacionados con la dosis son:

- Malestar gastrointestinal: suele existir un período inicial de “adaptación” gastrointestinal al litio, que se atraviesa mejor si el paciente cuida su alimentación y fracciona la dosis diaria en varias tomas. Cuando el

malestar digestivo no es la expresión de una litemia demasiado elevada, suele establecerse tolerancia.

- Temblor (expresión de un nivel relativamente “aceptable” de neurotoxicidad), al cual se suman:
- Sedación o letargo.
- Problemas cognitivos (especialmente, falta de memoria). Gualtieri<sup>63</sup> compara el grado de déficit cognitivo, según el estabilizador utilizado, dentro de una población de bipolares. De menor a mayor déficit:
  - ♦ lamotrigina
  - ♦ oxcarbazepina
  - ♦ litio
  - ♦ topiramato
  - ♦ valproato
  - ♦ carbamazepina
- Poliuria, polidipsia.
- Hipotiroidismo: es un efecto esperable en un 20 a 30% de los pacientes en litioterapia, especialmente en el sexo femenino. Aunque no debe olvidarse que la condición de enfermo bipolar es de por sí un factor de riesgo para hipotiroidismo, aun en pacientes nunca tratados. El concepto más importante es que un hipotiroidismo, ya sea previo o desencadenado por el litio, no es motivo para abstenerse de usarlo o para interrumpir su uso: lo que debe hacerse, en consulta con el endocrinólogo, es terapia hormonal de sustitución.
- Aumento de peso: puede estar vinculado a la disfunción tiroidea, a que la sed lleve al consumo de bebidas azucaradas, a la sedación o a factores metabólicos no discriminados.



Por un lado, una persona añosa y/o con insuficiencia renal tiene disminuido el *clearance* de litio, por lo que está en mayor riesgo de alcanzar niveles tóxicos de litemia.

Por otra parte, el litio puede dañar la función o la anatomía renal de tres maneras:

- Por intoxicación aguda –que puede llevar a insuficiencia renal aguda y dejar daño permanente.

- Diabetes insípida nefrogénica. Esta es consecuencia de una incapacidad de concentrar, secundaria a una “regulación en menos” que el litio induce en los canales de reabsorción de agua regulados por la vasopresina. Es la causa de la poliuria-polidipsia.

- Aproximadamente el 10-20% de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo (>10 años) desarrollan alteraciones de la morfología renal, como fibrosis intersticial y atrofia tubular. También puede encontrarse daño glomerular (glomeruloesclerosis segmental focal). La manera de prevenir que estas lesiones lleven a una insuficiencia renal no reversible (es decir, que no mejore aun suspendiendo el litio), es controlar la aparición de proteinuria y reaccionar rápidamente (consulta con nefrólogo, disminución o suspensión del litio) cuando la creatinina tiene un aumento de 0,3 mg/dL por encima del nivel que tenía al empezar el tratamiento<sup>64</sup>. Pero diariamente se hace profilaxis si una vez transitada la etapa de instalación (en la cual es recomendable fraccionar la dosis diaria) se pasa a toma única diaria de toda la dosis.

## Valproato

Aunque la carbamazepina fue el primer antiepiléptico ensayado para el tratamiento del TB, el ion valproato conquistó un lugar preponderante entre los estabilizadores, especialmente en la década de 1990, al recibir el espaldarazo de varios consensos de expertos, lo cual produjo un gran aumento de sus prescripciones –a pesar de que los trabajos que apuntalan su uso en el mantenimiento del TB<sup>65</sup> no son abundantes–. Su uso como estabilizador en el TB no está aprobado por la FDA, pero sí en Alemania desde 2005<sup>66</sup>. Al igual que el litio, es considerado un estabilizador dual: profilaxis de manía y de depresión. La dosis de mantenimiento es la que permita alcanzar un nivel en sangre entre 50 y 125 microgramos/mL (347 a 867 micromoles por litro).

Tiene una gran ventana terapéutica. Es menos probable que sea fatal la sobredosis intencional de valproato que la de litio. Los efectos colaterales comunes relacionados con la dosis incluyen malestar gastrointestinal, temblor, sedación, aumento de peso, caída del cabello. La forma divalproex (combinación equimolar de ácido valproico y valproato de sodio) mejora la tolerabilidad digestiva; la instalación gradual (preferible si el paciente no está maníaco) y el uso inicial en dosis divididas (aunque luego se unifique la dosis en la noche, para eludir –o aprovechar– su acción sedativa), permiten también minimizar efectos gastrointestinales. En los primeros tiempos suele haber una elevación de transaminasas sin significación clínica.

Como efectos adversos severos debe destacarse los defectos en el tubo neural fetal, por cuyo riesgo no debe usarse en el embarazo. Hepatotoxicidad, pancreatitis y trombocitopenia son reacciones severas de baja frecuencia, en general al comienzo

del tratamiento o por elevación brusca de dosis. El paciente deberá estar instruido de los síntomas que debería comunicar no bien los experimente. En esa etapa debe monitorearse el funcional hepático, el hemograma y si hay sospecha clínica, la amilasa.

En los controles clínicos debe indagarse alteraciones hormonales en la mujer, con traducción en irregularidades menstruales, infertilidad, o androgenización<sup>67</sup>. En la base de las mismas a veces existe una poliquistosis ovárica. Otro cuadro raro y severo es la encefalopatía hiperamoniémica; un cuadro confusional sin otra etiología evidente en un paciente recibiendo valproato debe hacer sospecharla, y comunicar la sospecha al intensivista para ser pesquisado.

### Lamotrigina

En la presente década la lamotrigina se consolidó como un estabilizador de gran importancia, pues demostró eficacia en la prevención de las recaídas depresivas, con mayor contundencia que el litio<sup>68</sup>. Métodos como la resonancia magnética funcional, muestran el cambio que se produce en indicadores permanentes de la “vulnerabilidad emocional” propia de las personas con TB. Aun cuando estas se encuentren compensadas, su activación temporal y frontal ante la contemplación de figuras con contenidos emocionalmente movilizadores, son diferentes (mayor y menor, respectivamente) que el de las personas sin patología. Tras doce semanas en monoterapia con lamotrigina, los pacientes pasan a tener un patrón de respuesta más próximo al de los controles<sup>69</sup>.

Su perfil de efectos secundarios es muy favorable, pues no causa trastornos neu-

rológicos, cognitivos o digestivos, ni tiene incidencia sobre el peso corporal.

Tiene un único riesgo significativo, que es la aparición del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), un cuadro de piel y mucosas que puede resultar grave. Los factores de riesgo para SSJ son tres: edad juvenil (no debería usarse en menores de 16 años, salvo circunstancias excepcionales), antecedentes de rash con otros anticomiciales, e instalación rápida del fármaco. Las características del cuadro son: erupción de placas eritematosas confluentes en la piel, habitualmente más abundantes en la proximidad de orificios mucosos, el cuello y el tronco, aunque pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo; pueden ser de características purpúricas (no desaparecen a la compresión) y dolorosas. Se acompaña de fiebre, adenopatías, mal estado general y leucocitosis. Evolucionan a través de un estado ampollar hacia la exfoliación, como una quemadura de primer o segundo grado, pudiendo en este caso dejar cicatrices. Una complicación con riesgo vital es la extensión a las mucosas: puede circunscribirse a los labios o gingival, pero su extensión al árbol respiratorio puede ocasionar el exitus. También puede ser letal la exfoliación masiva, en el estadio más grave: necrolisis epidérmica tóxica. Puede haber compromiso hepático, renal y hematológico<sup>70</sup>. Es, obviamente, un cuadro que necesita asistencia hospitalaria especializada; el tratamiento suele incluir corticoides.

Usado el producto con las precauciones posológicas correspondientes, la frecuencia de aparición de este cuadro es de 1 en 4.000 personas que lo reciben por primera vez (la frecuencia para la difenilhidantoína y el fenobarbital es tres veces mayor; para la carbamazepina la mitad y para el valproato seis veces menor). El SSJ

Tabla 1 | Procedimiento de instalación de lamotrigina

Dosis diaria en mg	Pacientes que no reciben otros anticonvulsivos	Pacientes que reciben valproato	Pacientes que reciben carbamazepina u oxcarbazepina y no reciben valproato
Semanas 1 y 2	25	25	50
Semanas 3 y 4	50	25	100
Semana 5	100	50	200
Semana 6	150	75	300
A continuación	200	100	400 (en dos tomas de 200)

casi nunca aparece después del tercer mes de uso<sup>71</sup>.

Así visto, la baja frecuencia de este efecto adverso no sería una preocupación permanente para el clínico. Pero la lamotrigina produce, con mucho mayor frecuencia, un rash, cuya evolución es benigna, pero que genera justificada preocupación porque puede ser la manifestación inicial del SSSJ. Por lo tanto, además de advertirse al paciente que debe cumplir estrictamente la pauta de instalación gradual de la lamotrigina, se le debe recomendar que evite –en los primeros meses– exponerse a agentes que puedan ocasionarle un rash, para no tener luego un dilema diagnóstico. Básicamente, estas causas son: alérgenos que la persona recuerde como causa anterior de erupciones, la exposición excesiva o sin protección a la luz solar, y la incorporación de cosméticos de nuevo tipo.

La otra advertencia que debe hacerse al paciente es que si aparece un rash, discontinúe la droga, avise al psiquiatra y

realice rápidamente una consulta dermatológica. Esta puede permitir el diagnóstico de otra causa del rash que no sea una farmacodermia, y en ese caso habilitar la continuación de la lamotrigina. Cuando esto no es posible, el fabricante aconseja no volver a utilizar la lamotrigina. Calabrese considera que sí se puede intentar una reinstalación bajo estricto monitoreo, en una aproximación posológica mucho más lenta que lo habitual.

Debe recordarse que hay dos modos indirectos de que haya un ascenso brusco del nivel de lamotrigina (que es justamente lo que se pretende evitar con la instalación gradual):

1. Si el paciente estaba recibiendo lamotrigina y se le agrega valproato (este agregado debería ir acompañado de una reducción de la dosis de lamotrigina a la mitad).
2. Si el paciente estaba recibiendo lamotrigina y carbamazepina u oxcarbazepina

pina y estas se retiran (debería en ese caso reducirse la dosis de lamotrigina de 400 a 200 en dos semanas). Lo mismo cuando se discontinúan los anticonceptivos orales que contienen estrógenos.

## Carbamazepina

La información sobre el desempeño de la CBZ en la etapa de mantenimiento, deriva sobre todo de los estudios comparativos con litio. Su capacidad de prevenir episodios resulta inferior, así como la de prevenir suicidios y morbilidad interepisódica<sup>72</sup>. Sin embargo, al estudiar separadamente la eficacia en el TB de tipo I y II, se encuentra que en este último su desempeño sí es comparable con el del litio, evaluado en reinternaciones, recurrencias completas o subsindrómicas, uso de medicación concomitante y tolerabilidad de efectos. Del mismo modo, si se agrupa separadamente los bipolares “clásicos” (sin comorbilidad y sin síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo), en estos el desempeño del litio es superior, mientras que en los “no-clásicos” lo es el de la CBZ<sup>73-76</sup>.

La concentración plasmática óptima de CBZ no tiene un rango tan sólidamente establecido como los del litio o valproato. En algunos estudios que tuvieron en cuenta este parámetro, se optó por tomar como referencia el mismo nivel sanguíneo que se procura en epileptología: 4 a 12 microgramos/mL (17 a 51 micromoles/L).

Contraindicada en el embarazo por producir defectos del tubo neural, y en los bloqueos de conducción aurículo-ventriculares, el perfil de efectos secundarios de la CBZ, comparado con el del litio, puede describirse como: más cantidad de abandonos por efectos intolerables (sobre todo

al inicio) pero más cantidad de pacientes libres de todo efecto secundario.

Los efectos secundarios dosis-dependientes son fundamentalmente los neurológicos: sedación, mareo, ataxia, diplopía, cefalea. Cuando estos emergen una o dos horas después de cada dosis, para mejorar en las horas subsiguientes, se puede intentar evitarlos dando dosis menores, más fraccionadas, o prefiriendo las formas de liberación prolongada, o administrando la mayor parte de la dosis diaria al acostarse.

También pueden existir dificultades digestivas. Si estas son estomacales, las formas de liberación prolongada, que se absorben en el tracto digestivo distal, suelen aliviarlas; si, en cambio, toman la forma de diarrea, las formas de absorción rápida pueden ser preferibles.

Los efectos adversos serios que pueden registrarse son:

- Depresión medular severa (anemia aplásica o agranulocitosis). Su frecuencia se estima entre 1 por 100.000 a 1 por 10.000 pacientes tratados; la aparición en general es precoz (primeros tres meses de uso).
- Hepatitis.
- Hiponatremia.
- Síndrome de Stevens-Johnson. (1 cada 8.000 pacientes que la reciben por primera vez).

Por lo tanto, los pacientes serán instruidos sobre los síntomas de estos trastornos, para que busquen consulta inmediata.

No hay una pauta universalmente aceptada sobre frecuencia de controles hematológicos, como la hay para la clozapina (droga con la cual no debe combinarse), ni para controles del estado funcional hepático. En sus guías terapéuticas para

el TB de 2002, la Asociación Psiquiátrica Americana sugería hemograma y funcional hepático quincenales durante los primeros dos meses y luego trimestrales. Sin embargo, esta secuencia no se ha impuesto en la práctica norteamericana. Debe suspenderse si por sospecha clínica o exámenes de rutina, se encuentra alteraciones del hemograma (por ejemplo, neutrófilos en cantidad menor de 1.500 por milímetro cúbico). Es común una discreta neutropenia, con cifras que no descienden por debajo de las recién citadas, y que suele retroceder con el tiempo. Es obvio que estas situaciones exigen monitoreo hematómico frecuente.

También debe suspenderse ante síntomas compatibles con hepatitis o si el funcional hepático muestra las transaminasas por encima del triple del valor normal.

La hiponatremia es en general bien tolerada por las personas jóvenes, pero en ancianos puede debutar clínicamente como un cuadro confusional, ante el cual un ionograma es obligatorio.

Al igual que con la lamotrigina, es significativo el número de pacientes que presentan un rash benigno, pero difícil de diferenciar de la fase inicial del SSJ. Se ha optado por la reinstalación de la CBZ en pacientes que lo han presentado (sin síntomas generales) y que no responden a otros estabilizadores, asociándola con prednisona. Incluso en muchos se reinstala con éxito sin acompañarla del corticoide.

De las personas que presentan un rash benigno con CBZ, y son cambiadas a oxcarbazepina, un 30% puede repetir el rash.

Metabólicamente, si bien es raro que la CBZ produzca hipotiroidismo clínico, a menudo hay cierto descenso de T4. La CBZ puede aumentar el colesterol total,

pero también el HDL, de modo que no aumenta el riesgo aterogénico. El aspecto positivo más importante de la CBZ en comparación con litio y valproato, es que no induce aumento de peso.

## Oxcarbazepina

El único estudio RCT de oxcarbazepina en fase de mantenimiento es como agregado a litio. Este muestra muy discreto aporte de la OXC a la estabilización, aunque sí una mejoría de las conductas impulsivas. La tolerancia fue muy buena<sup>77</sup>.

En el uso, la oxcarbazepina presenta similar perfil de efectos adversos que la carbamazepina, pero en general son de menor frecuencia e intensidad. No hay reportes de problemas hematológicos. Como ya se dijo en el párrafo dedicado a la manía, su mucho menor perfil de interacciones es probablemente el elemento diferencial a favor de la OXC con respecto a la CBZ.

## Antipsicóticos

La mayoría de ellos ha sido usada en los ensayos clínicos, bajo el esquema de: demostración de su utilidad contra la manía, y seguimiento en los respondedores durante 6 a 12 meses.

La olanzapina ha sido comparada con placebo<sup>78</sup>, litio<sup>79</sup> y valproato<sup>80</sup> en estudios de un año de duración, a dosis de 5 a 20 mg diarios. La duración de los estudios, como ya se dijo, constituye un punto débil –por lo breve del seguimiento– en la fundamentación de su condición de estabilizador. Un segundo punto débil es que todos los pacientes entran a los estudios después de mejorar de un episo-



dio maníaco y no depresivo. Además, los estudios fueron realizados sólo en TB de tipo I. Sin embargo, existe la impresión clínica de que su inclusión en la lista de estabilizadores no será solo formal. Por otra parte, en los estudios citados la olanzapina no solo redujo la recaída maníaca, sino también la depresiva –aunque en menor grado que el litio–. Cuando la olanzapina se asocia a litio o a valproato, potencia la acción estabilizadora de estos<sup>81</sup>.

El aripiprazol también ha obtenido la aprobación de la FDA como tratamiento de mantenimiento, tras un estudio RCT (dosis diaria: 15 a 30 mg) contra placebo en un seguimiento por dos años de una población inicialmente maníaca de 161 pacientes. El fármaco se mostró superior al placebo en cuanto a prevención de la manía, pero no tuvo diferencias en cuanto a la depresión. Los efectos adversos fueron temblor, acatisia, boca seca, hipertensión y síntomas de tipo gripal<sup>82</sup>.

Así, la olanzapina y el aripiprazol han obtenido la aprobación de la FDA para su uso en el mantenimiento.

La quetiapina se ha mostrado útil como agregado a posteriori del episodio agudo en la profilaxis de las dos fases<sup>83</sup> a dosis de 300 mg diarios, y probablemente alcance un lugar destacado en el tratamiento de mantenimiento. Este año se publica un estudio abierto<sup>84</sup> en el cual 91 personas con TB tipo I y 141 con el tipo II, fueron seguidas durante cuatro años, divididas en cuatro grupos con monoterapia (quetiapina, litio, valproato, lamotrigina) y dos asociando quetiapina con litio y con valproato, respectivamente. Los porcentajes de pacientes que mantuvieron la eutimia a lo largo del estudio fueron:

Quetiapina sola: 29%

Valproato solo: 33%

Lamotrigina sola: 42%

Litio solo: 46%

Quetiapina + valproato: 78%

Quetiapina + litio: 80%

En cuanto a la prevención de recaídas depresivas, la quetiapina sola fue tan efectiva como cuando se la asocia a litio o valproato. Si los datos de este estudio se replican en condiciones de randomización y doble ciego, la quetiapina debería ser considerada un estabilizador.

No hay estudios de mantenimiento con risperidona en monoterapia<sup>85</sup>, pero se la considera comparable a la olanzapina en cuanto a su eficacia como agregado a litio o valproato<sup>86</sup>.

## Cuestiones de manejo de los antipsicóticos

La olanzapina es fuertemente orexígena; esto puede ser favorable en un paciente que presenta un rechazo alimentario, y desfavorable cuando lleva a un sobrepeso. Su principal dificultad de uso radica en el trastorno metabólico que induce: su primer manifestación puede ser la ganancia de peso, pero el riesgo de fondo es la aparición de una insulino-resistencia y finalmente una diabetes tipo 2. Estas alteraciones no siempre son paralelas: puede alterarse el metabolismo glucídico sin que se registre un aumento de peso. En el otro extremo, el aripiprazol, junto con la ziprasidona, parecen ser los dos antipsicóticos que no generan sobrepeso. Un paciente que aumenta 2 a 3 kg en las tres primeras semanas tiene altas probabilidades de llegar en 6 meses a lo que se denomina “aumento significativo de peso” (5 kg o 7% del peso corporal)<sup>87</sup>.

La fama de la olanzapina como productora de obesidad se debe en parte a que el aumento de peso es a ojos vistas, en las primeras semanas de tratamiento, pero en general tiende a una estabilización. Sin embargo, debe tenerse presente que en los estudios comparativos con risperidona y haloperidol, la olanzapina se destaca en cuanto a la rapidez con que se desarrolla el sobrepeso (pocas semanas), pero al cabo de un año los otros dos antipsicóticos la equiparan en cuanto al peso ganado. Todo paciente en tratamiento prolongado con antipsicóticos debe ser controlado en cuanto a peso, glicemia, insulinemia y perfil lipídico; no olvidando que más allá de la acción de los fármacos, los enfermos bipolares tienen espontáneamente más propensión a los trastornos del metabolismo glucídico y a las afecciones cardiovasculares. Dieta adecuada y ejercicio físico (especialmente este último) suelen ser suficientes para la prevención, pero su cumplimiento se realiza en el marco de programas estructurados de supervisión<sup>88, 89</sup>. En algunos casos, se debe asociar topiramato, o, en interconsulta con internista o endocrinólogo, administrar productos del tipo de la metformina (para este último, los estudios muestran resultados no concluyentes)<sup>90</sup>. La sibutramina debería evitarse, porque su mecanismo de acción es similar a los antidepresivos duales, por lo cual puede resultar desestabilizador.

La olanzapina tiene efecto sedante, útil contra la ansiedad depresiva o maníaca, y facilitador del sueño. Pero, por otra parte, la sedación puede convertirse en un obstáculo en la vida laboral y social de un paciente bipolar compensado. El aripiprazol, en cambio, a menudo produce dificultades en la conciliación del sueño, aun si se lo toma en la mañana. En el día, proporciona un cierto efecto “activador”.

En lo neurológico, la olanzapina no suele dar síntomas extrapiramidales, como parkinsonismo, acatisia o distonía, mientras que la acatisia es un problema relativamente frecuente con el aripiprazol. Existe la impresión de que los neurolepticos tenían más propensión a producir disquinesia tardía en los pacientes bipolares que en los esquizofrénicos. Si bien la nobleza extrapiramidal en el corto plazo que exhiben los atípicos permite pensar que en el futuro se registrará menos disquinesias tardías que con los neurolepticos, este no es un riesgo que deba dejar de monitorearse, atendiendo en cada consulta a la presencia de movimientos buco-lingo-faciales que suelen ser la primera expresión de la disquinesia.

### ¿Cuántos fármacos utilizar?

Es tradicional y lógica la pretensión médica de tratar cada enfermedad con la menor cantidad de fármacos posible. Pero el metaanálisis<sup>91</sup> que demostró que la tasa de mantenimiento sin recaída en monoterapia es de 25-30% para litio y olanzapina, e inferior para otros estabilizadores, seguramente da la explicación de lo que acontece en la práctica real. Esto último fue estudiado por Post<sup>92</sup>, mostrando que más del 90% de los pacientes bipolares recibe polifarmacia, siendo 3 la cantidad más frecuente de medicamentos prescritos. No hay ensayos clínicos que prueben estas combinaciones. Vieta presentó el año pasado datos que mostraban que en los meses anteriores se había publicado 49 ensayos RCT de monoterapia en bipolares, 23 en biterapia, y ninguno con más de 2 fármacos.

Algunas combinaciones, como litio + lamotrigina, van ganando popularidad. El racional de esta última es la que acción

profiláctica del litio, válida tanto para la manía como para la depresión, pero menos marcada para esta última, se ve reforzada por la lamotrigina, cuyo lugar más destacado en el TB es la profilaxis de las fases depresivas<sup>93</sup>.

En último término, la fórmula farmacológica profiláctica que puede necesitarse en la mayoría de los TB, incluye:

- litio y/o valproato, por su eficacia profiláctica “doble” (manía y depresión) asociado(s) a
- lamotrigina para reforzar la profilaxis contra la depresión, que es el problema de mayor peligrosidad y escamoteo de la calidad de vida.

Potenciados, en los casos más refractarios, con:

- Un antipsicótico atípico. Olanzapina o aripiprazol pueden ser los elegidos en un paciente con predominancia de polaridad maníaca; la quetiapina sería de elección cuando el litio y/o la lamotrigina no son eficaces o no se toleran, en pacientes con predominancia depresiva o sin predominancia.
- Carbamazepina u oxcarbazepina. Cualquiera de ellas puede ser el anti-comicial que subrogue a uno de los miembros de la dupla litio-valproato o que eventualmente se agregue a estos. Sería preferible la OXC, dada su menor capacidad de interacciones –pero sin olvidar que acelera el metabolismo de la lamotrigina.
- En los casos de pacientes con repetidas manías severas, a menudo psicóticas, que suelen ser consecutivas al abandono de los medicamentos, se ha usado con éxito los antipsicóticos de depósito, en el marco de un control

por psiquiatra o por enfermería en las fechas de inyección. Se piensa que el tratamiento de mantenimiento con haloperidol protege contra la manía pero potencia el riesgo de depresión. En cuanto al único atípico con forma depot, la risperidona, en un estudio abierto en 10 pacientes, se comparó el número de episodios en los dos años previos y los dos años subsiguientes al agregado de dicho medicamento, en forma quincenal. Fue significativa la reducción del número de episodios, incluyendo el de depresiones.

- En algunos casos, como se discutió antes, un antidepresivo puede ser necesario como adjunto a los estabilizadores, para profilaxis de futuras depresiones.
- Las hormonas tiroideas (levotiroxina o liotironina) pueden ser coadyuvantes en la estabilización, al menos en el sentido de que si están por debajo de lo normal el efecto de los timorreguladores es más errático. Agreguemos un concepto, expresado por Goodwin y Jamison: a los efectos de un buen control del TB, el psiquiatra deberá preferir valores de T4 libre que estén dentro del rango considerado endocrinológicamente normal, pero ubicados en la mitad superior de dicho rango. Análogamente, si se utiliza como indicador de la función tiroidea el nivel de TSH, lo deseable es que esta se ubique en la mitad inferior de su rango de normalidad. Esto vale para pacientes tratados con o sin litio.
- El topiramato no ha demostrado acción estabilizadora per se. Hay indicios de que puede sumar acción timorreguladora cuando se lo agrega a litio o valproato. De hecho, su lugar actual en la terapéutica del TB es importante

pero en otro sentido: contribuye con las medidas psicoeducativas a evitar el aumento de peso producido por la mayoría de los fármacos utilizados en esta enfermedad. Se lo considera útil en los casos de TB asociado con bulimia y trastorno por atracones<sup>94-96</sup>. Su efecto secundario más común y limitante de su uso es excesiva sedación o bradipsiquia. Debe tenerse en cuenta que aumenta la frecuencia de litiasis renal.

¿Cuándo se ha cumplido un tiempo suficiente para afirmar que el fármaco o la combinación utilizada son o no son eficaces?

Esta pregunta se la plantea el investigador fármaco-clínico, por una obvia razón metodológica, pero también el clínico tratante: ¿persisto con el mismo plan de estabilizador(es) para dar tiempo a que la acción se consolide, pese a un primer fracaso (nuevo episodio)?, ¿cambio el plan? Si lo cambio: ¿será a través de adición o de sustitución de fármaco(s)?

No hay contestaciones contundentes a estas preguntas. Goodwin<sup>1</sup> afirma: “Toma por lo menos un año, y más a menudo 2 ó 3 años, tener un cuadro claro de qué tan efectivo es el tratamiento para prevenir la recurrencia..., así, las decisiones sobre medicaciones profilácticas deben ser hechas y reconsideradas a lo largo de períodos de muchos años”. En su conferencia dictada en Montevideo en 2007, Ghaemi sugirió esperar al menos el tiempo equivalente a dos ciclos de los que tenía el paciente antes del presente tratamiento, para darlo por fracasado.

## ¿Interrumpir el tratamiento de mantenimiento?

El prolongado período de bienestar que algunos (pocos) pacientes alcanzan luego de años bajo estabilizadores, los lleva a insistir en la discontinuación del tratamiento. Un estudio clínico que abordó este problema<sup>97</sup> en pacientes en terapia con litio, los siguió durante cinco años tras el retiro del fármaco. En ese tiempo, el 75% tuvo recaídas, la mayoría de las cuales tenía la misma polaridad que el episodio inicial de la enfermedad. La tasa de recaídas fue mayor en los bipolares de tipo I que en los de tipo II, y mayor en quienes el litio se retiró rápido (menos de dos semanas) que lentamente (2 a 4 semanas).

## Dos situaciones clínicas especiales:

### 1) Ciclado rápido

Ateniéndose a la definición del DSM-IV, se denomina así a la condición de un paciente que en los últimos doce meses ha presentado cuatro o más episodios netamente separados entre sí, ya sea por tener polaridad diferente o porque transcurren más de dos meses entre la remisión de uno y el comienzo del siguiente. Históricamente, el concepto de “ciclado rápido” como una forma específica de trastorno bipolar, más allá de su frecuencia de episodios, fue planteada por Dunner y Fieve<sup>98</sup> en 1974, quienes la describieron como una forma altamente refractaria a la estabilización con litio. La revisión de Kupka<sup>99</sup> en 2003 encuentra que mientras un 40-50% de los pacientes “comunes” no responden bien a monoterapia con litio, la cifra se incrementa a un 70% en los cicladores rápidos. También en 2003, Tondo<sup>100</sup> encuentra, revisando 16

publicaciones que en total incluyen 905 bipolares con esta condición y 951 sin ella, tratados con distintos estabilizadores o con placebo, que ponderando la tasa cruda de recurrencia y la falta de mejoría de los episodios, los cicladores rápidos tienen un 40% más de riesgo de no respuesta que el otro grupo. Esto vale para todos los estabilizadores, y también para el placebo. Sólo existe un estudio directo en ciclado rápido comparando dos estabilizadores entre sí (litio y carbamazepina) que no mostró diferencias significativas. Estos pacientes, en definitiva, suelen requerir una combinación de litio + anticomicial, y a menudo un antipsicótico atípico con capacidad estabilizadora. Chequear el estado tiroideo es imprescindible, dado que una disfunción tiroidea es un factor de riesgo para esta condición. Recordando que los antidepresivos son sospechosos de acelerar los ciclos, deben utilizarse lo menos posible. Los cicladores rápidos tienen mayor comorbilidad y suicidalidad que otros bipolares; afortunadamente, la condición de ciclado rápido no es fija: un porcentaje importante de pacientes (80%) a quienes en un momento dado les cabe ese especificador de curso, en el año siguiente al diagnóstico dejan de cumplir la condición.

## 2) Estados mixtos

Si bien el “episodio mixto” tal cual lo define el DSM-IV (presencia simultánea de todos los criterios diagnósticos de manía y depresión) parece una quimera, el 40-60% de los episodios bipolares, aunque sean catalogables en su mayoría como predominantemente pertenecientes a uno de los dos polos, presentan síntomas y signos propios del “polo opuesto”<sup>101</sup> –desmintiendo así una visión “electrostática” de la semiología maníaco-depresiva–. Estas formas (manías disfóricas de un

lado, depresiones mixtas del otro) tienen mayor dificultad en responder a la terapéutica estándar; al mismo tiempo, son los momentos evolutivos más peligrosos (la visión desesperanzada del depresivo, con la impulsividad del maníaco)<sup>102</sup>. Como ocurre con los ciclados rápidos (cuya versión extrema, el ciclado ultradiano –oscilaciones en el día– se acerca hasta confundirse con lo que sería un episodio mixto) la fórmula farmacológica que intenta superar la dificultad, se apoya en más de un estabilizador (litio + anticomicial + antipsicótico). No hay estudios controlados en depresión mixta<sup>103</sup>; se piensa que la fórmula terapéutica no debe apoyarse en los antidepresivos “oficiales”, y recurrir sí, una vez más, a estabilizadores (en especial, lamotrigina) y probablemente quetiapina. La electroconvulsoterapia es un recurso particularmente válido<sup>104</sup> y debe ser considerado tempranamente.

## El tratamiento farmacológico del TB en la mujer en edad genital activa

La persona de sexo femenino portadora de un TB, con capacidad actual o futura de concebir, embarazada, o puerpera, necesita especial consideración en el manejo farmacológico de su trastorno.

Aun la niña, adolescente o mujer joven que no tenga ni se plantee tener relaciones sexuales próximamente, debe ser protegida en sus funciones sexuales y reproductivas. Ello incluye desde la obvia necesidad de tratar y prevenir los episodios hipertímicos que lleven a una actividad sexual no auténticamente electiva, hasta el cuidado en la elección de los medicamentos. En ese sentido, se debe extremar precauciones respecto al uso de valproato, por la posibilidad de causar una poliquistosis ovárica y tam-



bién de los antipsicóticos, por el riesgo de hiperprolactinemia.

A continuación, cuando la decisión de una paciente con TB y vida sexual activa es evitar el embarazo, se debe tener presente que tres anticomerciales que se usan en el TB pueden inducir la metabolización acelerada de los anticonceptivos orales. O sea, una mujer puede no estar suficientemente protegida por un anticonceptivo estándar si recibe carbamazepina, oxcarbazepina o topiramato. En consulta con su ginecólogo, deberá optar por anticonceptivos orales de mayor carga estrogénica, o métodos alternativos.

Cuando la mujer aspira a concebir, su psiquiatra debe:

- evaluar si dicha aspiración expresa un sentimiento natural o es la expresión de un estado hipertímico;
- asesorar a la paciente (eventualmente, también a su pareja) sobre la oportunidad o inconveniencia de quedar embarazada en el momento evolutivo actual de su TB (por ejemplo, no parece recomendable cuando la eutimia acaba de alcanzarse y no está consolidada); y
- proporcionar información sobre riesgos y beneficios de las dos políticas posibles: la continuación o la interrupción del tratamiento farmacológico antes de lograr la concepción.

Cuando se produce un embarazo (buscado o no buscado) también se hace urgente tomar decisiones de continuación, modificación o interrupción del tratamiento.

Otra situación es la de una mujer no tratada, con o sin antecedentes, que presenta un episodio agudo durante el embarazo.

Es imperativo el tratamiento, pero debe diseñarse con criterios diferentes que fuera del embarazo.

Asimismo, en las proximidades del parto, algunos fármacos deben ajustarse en su posología, tanto por los efectos sobre el neonato, como por el cambio de su farmacocinética en la mujer en el posparto inmediato.

Por último, el puerperio exige una vez más reajustar el programa de tratamiento, balanceando entre la conveniencia de la alimentación del bebé con leche materna y por pecho directo, y la realidad inequívoca de que el puerperio es una etapa de incremento del riesgo de desestabilización.

### **Acciones de los psicofármacos sobre el aparato y la función reproductora en la mujer**

**Prolactina.** Esta hormona es secretada por el segmento anterior de la hipófisis, siendo controlada su producción desde el hipotálamo a través de diversos neuromediadores (dopamina, serotonina, GABA, opioides). Su función es la estimulación de la producción de leche en la glándula mamaria, a continuación del parto. Fuera del puerperio, predomina la inhibición tónica mediada por dopamina, producida por neuronas del núcleo arcuato. Esta vía es relativamente independiente de otras vías dopaminérgicas, como la mesolimbocortical y la nigroestriatal. Los antipsicóticos tienen una acción de bloqueo dopaminérgico que se puede traducir en hiperprolactinemia. Esta produce, además de síntomas mamarios como turgencia o galactorrea, síntomas en otros niveles: trastornos del ciclo menstrual e infertilidad. Se piensa que la prolactina elevada puede bloquear el pulso de hormona luteinizante que determina la ovulación, y que en el

ovario puede bloquear los receptores de LH en el cuerpo lúteo. Por este camino, se produce deficiencia de progesterona en la fase luteal, y se hacen frecuentes los abortos espontáneos del primer trimestre. El desbalance estrógeno/androgénico puede llevar a hirsutismo. La libido y la capacidad orgásmica se ven disminuidas. Cuando la hiperprolactinemia es solo de laboratorio, no es necesario cambiar de antipsicótico, sobre todo si el valor se mantiene estable. Si comienza a generar síntomas, un cambio o retirada puede normalizar el cuadro. Si el nivel plasmático de prolactina pasa de 100 microgramos/l, debe pensarse que puede existir un prolactinoma, y poner en marcha las interconsultas correspondientes.

Los antipsicóticos tienen diferente capacidad de inducir hiperprolactinemia. Entre los usuales, este efecto es máximo con la risperidona (mayor aun que los neurolepticos) y con el amisulpiride, menor con olanzapina, y quetiapina, y casi nulo con clozapina<sup>105-107</sup>.

### Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

El SOP no es lo mismo que el mero ovario poliquístico (hallazgo ecográfico de más de diez quistes en la periferia del órgano, que se da en el 30% de las mujeres, y que no tiene significación clínica). En cambio, el SOP es una alteración hormonal (no siempre acompañada de ovario poliquístico) cuyas manifestaciones incluyen: trastornos menstruales, problemas de infertilidad, aumento de cánceres ginecológicos, acné, dermatosis seboreica, signos de virilización (obesidad central, hirsutismo, alopecia, voz grave, aumento del deseo sexual) y síndrome metabólico (aumento de peso, dislipemia, resistencia a la insulina, hipertensión),

con aumento de riesgo cardiovascular. En su fisiopatología se ha propuesto un mecanismo de aumento de los pulsos de LH, un aumento de la producción de andrógenos, y resistencia a la insulina.

En los años 90 se consideró que el uso de valproato en mujeres epilépticas era un factor de riesgo para el desarrollo de SOP. Luego ha estado en discusión este hallazgo, así como la incidencia en mujeres con TB bajo valproato. En el estudio STEP-BD se detectó SOP en un 10% de las mujeres que recibían valproato; la mayoría de las veces, la retirada del fármaco permitió la remisión del síndrome.

Se sugiere, pues, que en las mujeres jóvenes donde se va a iniciar un tratamiento prolongado con valproato, se realice un chequeo ginecológico y metabólico, y un control clínico y paraclínico periódico que permita diagnosticar la aparición del síndrome y la consecuente retirada del valproato<sup>108</sup>.

### Anticoncepción y TB

La interacción entre anticonceptivos orales (AO) y los anticomiciales usados en el TB es bidireccional<sup>109</sup>.

#### Anticonceptivos sobre anticomiciales

Los estrógenos contenidos en los anticonceptivos orales reducen la biodisponibilidad de la lamotrigina, el valproato y la oxcarbazepina por inducción de la enzima glucuronil-transferasa. Debe recordarse que la interrupción de los AO que contengan estrógenos (es decir, los combinados) lleva a una elevación del nivel de lamotrigina casi al doble, por lo cual la dosis de esta debe reducirse para evitar el riesgo de SSJ. Esto se considera válido aun para la

semana mensual de descanso que la mayoría de los AO proporcionan (existen AO en nuestro mercado que evitan la ausencia total de estrógenos durante esa semana). Sin embargo, en las mujeres que reciben lamotrigina asociada a valproato, no se produce ni la disminución de aquella por estrógenos ni su aumento ante la retirada de estos<sup>110</sup>.

Los dispositivos intrauterinos con levonorgestrel no interactúan con los anticonvulsivos mencionados; además, se ha demostrado que los niveles de lamotrigina no son reducidos por el levonorgestrel oral o tópico<sup>111, 112</sup>; probablemente, los AO de sólo progestágenos (“minipíldora”) no produzcan reducción de su efecto terapéutico.

#### Anticonvulsivos sobre anticonceptivos

La carbamazepina y oxcarbazepina son inductores del citocromo P450 3 A4 y de este modo pueden reducir la actividad de los AO; también lo es el topiramato a dosis iguales o mayores a 200 mg diarios<sup>113, 114</sup>. Por lo tanto, si se opta por los AO como método anticonceptivo, se recomienda utilizar los que contienen al menos 50 microgramos de etinilestradiol por píldora.

#### Embarazo planificado: ¿continuación o interrupción del tratamiento?

El psiquiatra debe informar que, contra lo que antes se pensaba, el embarazo no constituye un factor de protección contra la desestabilización del TB. Y debe clarificar qué riesgos tiene la continuación del tratamiento (básicamente, para el correcto desarrollo del embrión y el feto)

y cuáles son los de la interrupción del mismo. Estos incluyen, para el bebé, los derivados de una posible descompensación materna: maltrato del propio embarazo por obra de un eventual episodio maniaco (o también depresivo) con consumo de alcohol, tabaco y drogas, no realización de los controles, cumplimiento inadecuado del rol materno por un eventual episodio posparto. Para la madre, obviamente, el riesgo de la descompensación en sí misma, y en virtud de esta, no poder disfrutar su embarazo y su maternidad.

Creemos que también hay un riesgo a futuro para la madre en el caso de mantener el tratamiento, especialmente en el primer trimestre: si el bebé sufre alguna alteración en su desarrollo, estructural o funcional, le será difícil no culpabilizarse por haber elegido continuar el tratamiento –con independencia de si el trastorno del niño es debido a los fármacos o totalmente ajeno a estos–, lo cual no siempre se puede diferenciar.

Pensamos que en la perspectiva de un embarazo planificado, lo ideal podría ser intentar una retirada gradual de los fármacos que, si se tolera, se mantendrá hasta que, conseguida la concepción, se haya cumplido el primer trimestre. Si en el curso de esa retirada se produce una recaída, se reevaluará si instalar nuevamente el tratamiento y si aún la paciente no se ha embarazado, posponer la búsqueda hasta reobtener la estabilidad.

#### Riesgos de los fármacos durante el embarazo

La exposición a un agente teratogénico tiene o no sus efectos según el período de la gestación en que este actúa: hasta los 32 días después de la concepción puede

afectarse el desarrollo y cierre del tubo neural; la estructura del corazón es susceptible de alterarse entre los 21 y 56 días después de la concepción; la formación de los labios y del paladar pueden alterarse entre los días 42 y 63. Las anomalías craneofaciales pueden producirse aun después del primer trimestre; ídem las alteraciones del desarrollo neurocomportamental que se detectarán después del nacimiento. Revisemos los riesgos fármaco por fármaco, y las recomendaciones al respecto, con el artículo de Yonkers et al.<sup>115</sup> como nuestra principal fuente.

## Litio

Alteraciones estructurales: el litio se asocia con una frecuencia incrementada de la malformación cardiovascular de Ebstein, que consiste en un desplazamiento hacia abajo de la válvula tricúspide dentro del ventrículo derecho, e hipoplasia del mismo. Su frecuencia en la población general es de 1 en 20.000. En los bebés expuestos a litio en el período susceptible, aparece con una frecuencia 20 a 40 veces mayor: 1 en 1.000 a 1 en 500. La ecografía de alta resolución permite detectar la anomalía desde la semana 16 a 18.

No hay efectos significativos sobre el peso en el nacimiento; la toxicidad neonatal puede expresarse cuando la litemia no ha sido controlada en la proximidad del parto, en un cuadro de hipotonía y cianosis. Algunos niños han nacido con hipotiroidismo o con diabetes insípida nefrogénica. En la vida extrauterina, no hay evidencia de toxicidad neurocomportamental.

Durante el embarazo, la litemia tiende a disminuir, llevando al uso de dosis mayores. Luego del parto puede tener un ascenso brusco por reducción del volu-

men intravascular, por lo cual puede ser conveniente para la madre una reducción antes del parto. De todos modos, no debe olvidarse que el puerperio es un período de alto riesgo de recaída.

## Valproato

El riesgo de defectos del tubo neural (espina bífida o anencefalia) es de 5 a 9% si la exposición a la droga fue entre los días 17 y 30; el riesgo es mayor cuanto mayor la dosis.

El recién nacido que estuvo expuesto a valproato puede tener bradicardia, hepatitis o hipoglicemia; también síntomas de discontinuación, como irritabilidad, anomalías del tono muscular y dificultades en la alimentación. Debe recordarse que la concentración sanguínea de valproato es mayor en el feto que en la madre.

Es sabido que en las embarazadas en general, la suplementación con 3 a 5 mg/día de ácido fólico reduce el riesgo de espina bífida espontánea; no se sabe si esta protección también es válida para las que estuvieran expuestas a valproato durante el período susceptible.

En suma, el valproato debiera evitarse cuando hay planificación de embarazo, o en aquellas pacientes con TB en las cuales la anticoncepción no es llevada a cabo con minuciosidad.

## Carbamazepina y oxcarbazepina

La CBZ tiene también un riesgo elevado de defectos del tubo neural (0,5 a 1%) y además puede producir anomalías craneofaciales (11%) e hipoplasia de las uñas (25%). Si se asocia a valproato, se incrementa su metabolito epoxi, que es

aun más teratogénico que ella. Al mismo tiempo, como este metabolito no se forma en el procesamiento de la OXC, puede pensarse que tenga menos riesgos que la CBZ, pero no está comprobado.

El recién nacido tiene en promedio una reducción de su peso de 250 gramos, y de su perímetro cefálico. Se ha reportado hepatitis colestásica e hiperbilirrubinemia directa. Dado que la CBZ puede causar reducción de la vitamina K en el feto, hay riesgo de hemorragia perinatal, por lo cual se recomienda administrar a la madre 20 mg diarios de vitamina K oral en el último mes de embarazo, y 1 mg intramuscular al bebé enseguida del nacimiento.

## Lamotrigina

En monoterapia, la frecuencia de malformaciones no excede la de la población general (2% de los nacimientos). Sin embargo, la frecuencia de paladar hendido o labio hendido (no asociados entre sí) es mayor que la esperable, cuando la exposición ocurre en el período vulnerable. No se ha reportado rash cutáneo en los neonatos expuestos a lamotrigina.

## Antipsicóticos

El mejor estudiado en cuanto a su efecto en bebés expuestos durante el primer trimestre, es la clorpromazina, dado que en la década de 1950 solía usarse contra la hiperemesis gravídica. Existen dos estudios numéricamente importantes<sup>116, 117</sup>. El primero de ellos arroja una probabilidad doble de malformaciones en los bebés expuestos (4% vs 2%), mientras que el otro estudio no mostró diferencias con el grupo control.

Tras el nacimiento, algunos niños pueden mostrar irritabilidad, temblor, postura anormal de las manos, hipo o hipertensión, inquietud y calambres.

El concepto de que los neurolepticos son globalmente de muy bajo riesgo para el hijo, lleva a utilizarlos preferencialmente en las gestantes bipolares, cuando hay que tratar una manía o sustituir a los estabilizadores de riesgo teratogénico. Los datos son escasos para los antipsicóticos atípicos, excepto para clozapina, que es considerada de bajo riesgo.

Hasta aquí el riesgo inherente al uso de fármacos en el embarazo. En cuanto al riesgo de retirarlos, podemos citar un estudio de buena factura metodológica<sup>118</sup> que muestra que la retirada del litio al comenzar el embarazo incrementa el riesgo de irrupción de nuevos episodios a más del doble que en el año anterior. Este incremento es de la misma magnitud que el que ocurre en mujeres no embarazadas a las que se les retira el litio por 40 semanas. Pero en las 20 semanas siguientes (o sea, para las que cursaron el embarazo, en el puerperio) la probabilidad de descompensación crece bruscamente en estas últimas –cosa que no ocurre en las no-gestantes.

Embarazo no planificado en una paciente medicada

Cuando este se confirma, ya ha habido cierta exposición del embrión a los fármacos. Las consideraciones son similares al embarazo planificado, aunque en un intento de topear el riesgo en el cuántum ya alcanzado, se puede optar por una retirada brusca con estricto control clínico hasta llegar al segundo trimestre.



Irrupción de un episodio durante el embarazo

Si es en el primer trimestre, la presencia de un episodio severo que implique riesgo para la madre o el bebé, debería ser suficiente para priorizar el tratamiento por sobre la protección contra la teratogénesis. De todos modos, de ser posible se tratará con los fármacos menos embriotóxicos (neurolépticos, litio, lamotrigina) o con ECT.

Electroconvulsoterapia en el embarazo

No hay sino reportes esporádicos de malformaciones en bebés expuestos in utero a la ECT. Lo mismo puede decirse de toxicidad comportamental en la vida extrauterina.

El músculo liso uterino normalmente no responde con contracción durante la convulsión, aunque se ha registrado casos de contracciones que muy raramente desencadenaron un parto prematuro. Se considera que la atropina puede generar taquicardia fetal, por lo cual se prefiere no utilizarla. Se recomienda también asegurar una oxigenación adecuada, evitar una excesiva hiperventilación, y elevar la cadera derecha. Con vistas a evitar la aspiración de contenido gástrico, es muy importante un ayuno previo bien prolongado, pues la embarazada tiene enlentecido el vaciamiento gástrico. Esta es además otra razón para evitar la atropina, ya que relaja el esfínter esofágico inferior.

La intensidad del estímulo para obtener convulsión suele ser la estándar, aunque el umbral es aumentado por los progestágenos y disminuido por los estrógenos presentes. Por lo tanto, luego de la pri-

mera sesión, puede ser necesario ajustar la intensidad del estímulo.

Puerperio y amamantamiento

La tasa de recaídas en el puerperio es de 50%. Por lo tanto, proseguir o reinstalar el tratamiento profiláctico parece lo más aconsejable. ¿Qué hacer entonces con la alimentación del bebé?

La Academia de Pediatría norteamericana considera compatible la alimentación a pecho con el uso de litio, valproato o carbamazepina, con seguimiento clínico y de laboratorio del bebé. Debemos recordar que la exposición a valproato en los 2 primeros años de vida implica riesgo mucho mayor de hepatitis tóxica que fuera de ese período.

El litio se excreta en la leche a concentraciones de un 50% las de la sangre materna; la fragilidad de las funciones renales del neonato hace que se suelen alcanzar litemias de 0,1 a 0,6 mEq/L en su medio interno. Por otra parte, los bebés se deshidratan fácilmente, con riesgo de aumento de la litemia. Por lo tanto, el litio no se considera una contraindicación para el amamantamiento, pero sí hace necesario un estricto control por el pediatra.

La lamotrigina no parece causar trastornos al infante que la recibe por la leche materna; de todos modos el riesgo de rash no se puede descartar. No debe olvidarse que tras el parto se pierde la inducción del metabolismo de la lamotrigina que causaban los estrógenos, y que por lo tanto los niveles sanguíneos de lamotrigina en la puérpera tienden a elevarse (ajustar dosis para evitar riesgo de SSSJ)<sup>119</sup>.

Los neurolépticos, en una serie de 28 niños cuyas madres los recibían mien-

tras los amamantaban, no produjeron síntomas significativos en los lactantes. De las benzodiazepinas, se ha informado buena tolerancia para lorazepam y clonazepam, y casos de sedación e hipotonía con diazepam.

## Conclusión

El tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en el adulto requiere conocimiento de las características de la enfermedad y de las drogas disponibles para combatirla. La actitud científica (observar, deducir, experimentar) no es solo para los “investigadores”: el clínico la ejerce diariamente cuando ajusta su conocimiento (experiencia + lectura) a la cambiante realidad clínica de cada paciente. Cada vez que tomamos una decisión de tratamiento, por más fundamentada que esté, la estamos aplicando “experimentalmente” a esa persona, en ese momento: lo que acontecerá a continuación es previsible, pero sólo a grandes rasgos; a veces resulta una sorpresa gratificante o decepcionante, que incrementa un saber personal y colectivo.

## Referencias bibliográficas

1. **Goodwin FK and Jamison JR.** Manic-Depressive Illness. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2007.
2. **Sysko R, Walsh BT.** A systematic review of placebo response in studies of bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(8):1213-7.
3. **Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O.** Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-70.
4. **Bekelman JE, Li Y, Gross CP.** Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289:454-65.
5. **Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL.** Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003; 290:921-8.
6. **Perlis RH.** Treatment of bipolar disorder: the evolving role of atypical antipsychotics. *Am J Manag Care* 2007; 13(7 Suppl):S178-88.
7. **Hirschfeld RM, Baker JD, Wozniak P, Tracy K, Sommerville KW.** The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(7):841-6.
8. **McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM.** A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(4):142-6.
9. **Revicki DA, Hirschfeld RM, Ahearn EP, Weisler RH, Palmer C, Keck PE Jr.** Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *J Affect Disord* 2005; 86(2-3):183-93.

10. **Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA; SPD417 Study Group.** A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:478-484.
11. **Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH; SPD417 Study Group.** Extended release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomised, double blind controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:323-330.
12. **Ketter, Wang and Post.** Textbook of Psychopharmacology. Schazberg and Nemeroff, ed; American Psychiatric Press, 3rd ed; 2004.
13. **Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, et al. SPD417 Study Group.** Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs* 2006; 20(3):219-31.
14. **Akiskal HS, Fuller MA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Ketter TA, Weisler RH.** Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data. *CNS Spectr* 2005; 10(6):suppl 1-11.
15. **Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH.** Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(3):323-30.
16. **Centorrino F, Albert M, Berry J et al.** Oxcarbazepine: clinical experience with hospitalized psychiatric patients. *Bipolar Disord* 2003; 5(5): 370-374.
17. **Mazza M, Di Nicola M, Martinnotti G et al.** Oxcarbazepine in bipolar disorder: a critical review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(5):649-656.
18. **Pratoomsri W, Yatham LN, Sohn CH, Solomons K, Lam RW.** Oxcarbazepine add-on in the treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7 Suppl 5: 37-42.
19. **Pratoomsri W, Yatham LN, Bond DJ, Lam RW, Sohn CH.** Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2006; 51(8):540-5.
20. **Winokur G, Kadrmas A.** A polyepisodic course in bipolar illness: possible clinical relationships. *Compr Psychiatry* 1989; 30(2):121-7.
21. **Winokur G, Coryell W, Keller M, Scheftner WA.** Relationship of electroconvulsive therapy to course in affective illness: a collaborative study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990; 240(1):54-9.
22. **Masi G, Mucci M, Millepiedi S.** Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12(2):93-9.
23. **Green AI, Tohen M, Patel JK et al.** Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157(6):982-6.

24. **Chanpattana W.** Combined ECT and clozapine in treatment-resistant mania. *ECT* 2000; 16(2):204-7.
25. **Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH et al.** A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord* 2008 Mar 19. (Epub ahead of print).
26. **Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al.** Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008; 10(2):323-33.
27. **Schaffer A, Zuker P, Levitt A.** Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2006; 96(1-2):95-9. Epub 2006 Jul 3.
28. **Nolen WA, Kupka RW, Hellemann G, et al.** Tranylcypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(5):360-5.
29. **Sharma V, Khan M, Corpse C.** Role of lamotrigine in the management of treatment-resistant bipolar II depression: A chart review. *J Affect Disord* 2008 Mar 19. (Epub ahead of print).
30. **Chang K, Saxena K, Howe M.** An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(3):298-304.
31. **Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162(7):1351-60.
32. **Thase ME, Jonas A, Khan A, et al.** Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(1):13-20.
33. **Kemp DE, Gilmer WS, Fleck J, Straus JL, Dago PL, Karaffa M.** Aripiprazole augmentation in treatment-resistant bipolar depression: early response and development of akathisia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(2):574-7.
34. **Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi SN.** A prospective, open-label study of Aripiprazole mono and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2008 Feb 11 (Epub ahead of print).
35. **Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK.** Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5(6):421-33.
36. **Altshuler L, Suppes T, Black D, et al.** Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1252-1262.
37. **Soldani F, Ghaemi SN, Tondo L, Akiskal HS, Goodwin FK.** Relapse After Antidepressant Discontinuation. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7):1312-3.
38. **Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM.** Antidepressants for bipolar

- depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(9):1537-47.
39. **Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al.** Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356(17):1711-22.
  40. **Tamada RS, Lafer B, Grupo de Doenças Afetivas.** Indução de mania durante o tratamento com antidepressivos no transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr* 2003; 25(3):171-6.
  41. **Goldberg JF, Nassir Ghaemi S.** Benefits and limitations of antidepressants and traditional mood stabilizers for treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord* 2005; 7 Suppl 5:3-12.
  42. **McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, Keck PE Jr.** Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8(5 Pt 2):596-617.
  43. **Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J.** Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68(2-3):167-81.
  44. **Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, et al.** A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6):508-12.
  45. **Altshuler LL, Suppes T, Black DO, et al.** Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2):313-5.
  46. **Andrade C.** Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(7):987-93.
  47. **Strejilevich SA.** Resistencia al tratamiento en los trastornos bipolares: problemas conceptuales, consecuencias terapéuticas. *VERTEX Rev Arg de Psiquiat* 2005; (16): 454-459.
  48. **Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ.** Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3):564-6.
  49. **Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, Charney DS, Manji HK.** Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004; 56(1):54-60.
  50. **Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al.** The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(6):530-7.
  51. **Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al.** Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163(2):217-24.
  52. **Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L.** Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectr* 2006; 11(6):465-71.



53. **Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J.** Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8(5 Pt 2):625-39.
54. **Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC.** Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10(2):59-75.
55. **Grof P, Hux M, Grof E, Arato M.** Prediction of response to stabilizing lithium treatment. *Pharmacopsychiatria* 1983; 16(6):195-200.
56. **Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ.** Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 29(836):339-51.
57. **Salvatore P, Tohen M, Khalsa HM, Baethge C, Tondo L, Baldessarini RJ.** Longitudinal research on bipolar disorders. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2007; 16(2):109-17.
58. **Baldessarini RJ, Tondo L, Baethge CJ, Lepri B, Bratti IM.** Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders. *Bipolar Disord* 2007; 9(4):386-93.
59. **Fountoulakis KN, Vieta E, Bouras C, et al.** A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(2):269-87.
60. **Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF.** Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190:359-60.
61. **Finley PR, Warner MD, Peabody CA.** Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(3):172-91.
62. **Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA.** Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(5):794-8.
63. **Gualtieri CT, Johnson LG.** Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med* 2006; 8(3):46.
64. **Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD.** Lithium Nephrotoxicity: A Progressive Combined Glomerular and Tubulointerstitial Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8):1439-48.
65. **Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, et al.** Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(7):1374-82.
66. **Grunze H, Adli M, Bauer M, et al.** Clinical standing of valproate treatment of bipolar disorders. *Neurol Psychiatr* 2007; 75(4):220-35.
67. **Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al.** Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59(11):1078-86.
68. **Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD.** Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 Suppl 2:S57-66.

69. **Jogia J, Haldane M, Cobb A, Kumari V, Frangou S.** Pilot investigation of the changes in cortical activation during facial affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 192(3):197-201.
70. **Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al.** Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1600-7.
71. **Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J.** Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005; 64(7):1134-8.
72. **Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B.** Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(6):455-60.
73. **Post RM, Ketter TA, Uhde T, Ballenger JC.** Thirty years of clinical experience with carbamazepine in the treatment of bipolar illness: principles and practice. *CNS Drugs* 2007; 21(1):47-71.
74. **Kleindienst N, Greil W.** Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42 Suppl 1:2-10.
75. **Greil W, Kleindienst N.** Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(5):283.
76. **Greil W, Kleindienst N.** The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(5):277-81.
77. **Vieta E, Cruz N, García-Campayo J, et al.** A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(4):445-52.11:445-452. Epub 2008 Mar 17.
78. **Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et al.** Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2):247-56.
79. **Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al.** Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1281-90.
80. **Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al.** Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1263-71.
81. **Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, et al.** Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184:337-45.
82. **Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al.** Aripiprazole Study

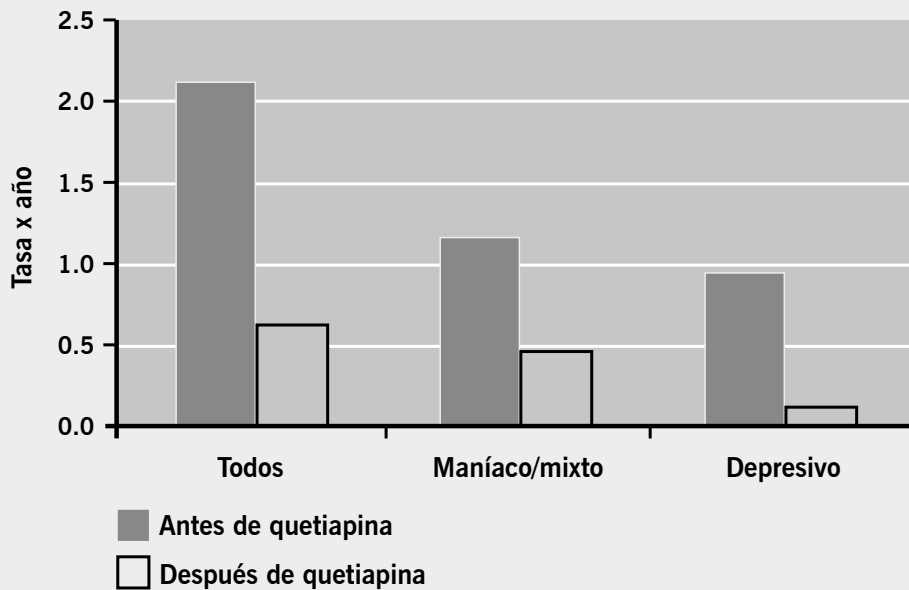
- Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(10):1480-91.
83. **Suppes T, Kelly DI, Keck PE Jr, et al.** Quetiapine for the continuation treatment of bipolar depression: naturalistic prospective case series from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6):376-81.
84. **Altamura AC, Mundo E, Dell'osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR.** Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: A 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord* 2008 Mar 8.
85. **Rendell JM, Geddes JR.** Risperidone in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18(4):CD004999.
86. **Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, Katzow JJ, Goodwin FK.** Long-term observational comparison of risperidone and olanzapine in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16(2):69-73.
87. **Lipkovich I, Citrome L, Perlis R, et al.** Early predictors of substantial weight gain in bipolar patients treated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(3):316-20.
88. **Poulin MJ, Chaput JP, Simard V, et al.** Management of antipsychotic-induced weight gain: prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise programme. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41(12):980-9.
89. **Khazaal Y, Fresard E, Rabia S, et al.** Cognitive behavioural therapy for weight gain associated with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2007; 91(1-3):169-77.
90. **Baptista T, Elfakih Y, Uzcátegui E, et al.** Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2008; 22(6):477-95.
91. **Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH.** Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9(4):394-412.
92. **Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al.** Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(6):680-90.
93. **Redmond JR, Jamison KL, Bowden CL.** Lamotrigine combined with divalproex or lithium for bipolar disorder: a case series. *CNS Spectr* 2006; 11(12):915-8.
94. **Wang PW, Ketter TA, Becker OV, Nowakowska C.** New anticonvulsant medication uses in bipolar disorder. *CNS Spectr* 2003; 8(12):930-2, 941-7.
95. **Woods TM, Eichner SF, Franks AS.** Weight gain mitigation with topiramate in mood disorders. *Ann Pharmacother* 2004; 38(5):887-91.
96. **Birt J.** Management of weight gain associated with antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15(1):49-58.
97. **Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M.** Outcome after rapid vs gradual discontinua-

- tion of lithium treatment in bipolar disorders., *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(6):448-55.
98. **Dunner DL, Fieve RR.** Clinical factors in in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30(2): 229-233.
  99. **Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA.** Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(12):1483-94.
  100. **Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ.** Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 108(1):4-14.
  101. **Krüger S, Trevor Young L, Bräunig P.** Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005; 7(3):205-15.
  102. **Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, et al.** Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 59 Suppl 1:S39-S56.
  103. **Vieta E.** Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev Neurother* 2005; 5(1):63-8.
  104. **Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E.** Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2008; 23(1):53-6.
  105. **Svestka J, Synek O, Tomanová J, Rodáková I, Cejpková A.** Differences in the effect of second-generation antipsychotics on prolactinaemia: six weeks open-label trial in female in-patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(6):881-8.
  106. **Staller J.** The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(3):317-26.
  107. **Melkersson K.** Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6):761-7.
  108. **Ribacoba-Montero R, Martínez-Faedo C, Díaz-Díaz C, Salas-Puig J.** Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Rev Neurol* 2003; 36(7):639-42.
  109. **Sabers A.** Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17(2):141-4.
  110. **Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I.** Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67(7):1297-9.
  111. **Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, et al.** Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48(3):484-9.
  112. **Reimers A, Helde G, Brodtkorb E.** Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46(9):1414-7.
  113. **Lyseng-Williamson KA, Yang LP.** Spotlight on topiramate in epilepsy. *CNS Drugs* 2008; 22(2):171-4.

- 114. Bialer M, Doose DR, Murthy B, et al.** Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(12):763-80.
- 115. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al.** Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161(4):608-20.
- 116. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G.** Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977; 15(1):57-64.
- 117. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S.** Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128(5):486-8.
- 118. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ.** Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2):179-84.
- 119. Ohman I, Vitols S, Tomson T.** Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41(6):709-13.



Tasas anuales de recaídas antes y después de agregar quetiapina al tratamiento



Número de medicamentos por pacientes

