

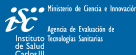
Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias

Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2007/14-2



Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias

Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

*Standards for the appropriate use of health
technologies. Pharmacological treatment of
bipolar disorder*

Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar = Standards for the appropriate use of health technologies. Pharmacological treatment of bipolar disorder / Nerea Fernández de Larrea Baz, José Manuel Montes Rodríguez, Consuelo De Dios Perrino, Jesús Valle Fernández, Juan Antonio Blasco Amaro. – Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, 2009.

323 p.: 24 cm + 1 CD. – (Informes, estudios e investigación; UETS 2007/14-2)

NIPO: 477-09-041-0

ISBN: 978-84-451-3297-5

1. Trastorno bipolar 2. Tratamiento farmacológico 3. Investigación en servicios sanitarios I. Madrid. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo (UETS) II. España. Ministerio de Sanidad y Política Social



Autoría: Nerea Fernández de Larrea Baz, José Manuel Montes Rodríguez, Consuelo De Dios Perrino, Jesús Valle Fernández, Juan Antonio Blasco Amaro.

Dirección técnica: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad de Madrid Pedro Laín Entralgo.

Edición: Ministerio de Ciencia e Innovación. www.micinn.es

ISBN: 978-84-451-3297-5

NIPO: 477-09-041-0

Depósito Legal: M-26102-2010

Impresión: Estilo Estugraf Impresores S.L. www.estugraf.es

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: Fernández de Larrea Baz N, Montes Rodríguez JM, De Dios Perrino C, Valle Fernández J, Blasco Amaro JA. Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/14-2.

Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias.

Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

*Standards for the appropriate use of health
technologies. Pharmacological treatment of
bipolar disorder*

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

El Dr. Montes ha recibido becas de investigación de Pfizer y financiación para viajes y conferencias de Pfizer, Bristol-Myers Squibb y Astra Zeneca. Ha sido consultor para Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Astra-Zeneca y Bristol-Myers Squibb. La Dra. De Dios ha recibido becas para la investigación, participado en ensayos clínicos o percibido honorarios por impartir conferencias o ayudas para asistencia a eventos científicos de los siguientes laboratorios: AstraZeneca, Bristol-Myers-Otsuka, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Wyeth, Almirall y Boehringer-Ingelheim.

Panel de expertos

Los expertos que formaron parte del panel fueron:

Carmen Díaz Sastre. Centro de Salud Mental de Hortaleza (Madrid)

Ana González-Pinto Arrillaga. Servicio de Psiquiatría, Hospital Santiago Apóstol (Vitoria-Gasteiz)

Guillermo Lahera Forteza. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid)

Lorenzo Livianos Aldana. Servicio de Psiquiatría, Hospital La Fe (Valencia)

Jesús Marín Lozano. Servicio de Psiquiatría, Hospital La Paz (Madrid)

Gema Medina Ojeda. Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid)

Josefina Pérez Blanco. Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Jesús Ramos Brieva. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS (Madrid)

Pedro Torres Hernández. Comunidad terapéutica, Complejo hospitalario de Jaén (Jaén)

Iñaki Zorrilla Martínez. Servicio de Psiquiatría, Hospital Santiago Apóstol (Vitoria-Gasteiz)

Índice

I. Resumen	9
II. Abstract	11
III. Introducción	13
III.1. El trastorno bipolar	13
III.2. Epidemiología del trastorno bipolar	13
III.3. Aspectos clínicos	14
III.4. Tratamiento del trastorno bipolar	15
III.5. Metodología RAND/UCLA de uso adecuado	16
IV. Objetivos	19
IV.1. Objetivo general	19
IV.2. Objetivos específicos	19
V. Método	21
V.1. Revisión bibliográfica	22
V.2. Configuración del listado de escenarios clínicos	24
V.3. Panel de expertos	29
V.4. Análisis de datos	31
VI. Resultados	33
VI.1. Episodio agudo de hipomanía	37
VI.2. Episodio agudo de manía	40
VI.3. Episodio mixto	45
VI.4. Episodio agudo de depresión	49
VI.5. Mantenimiento a largo plazo	56
VI.6. Ciclación rápida	61
VI.7. Situaciones especiales	64
VII. Discusión	69
VIII. Conclusiones	85

IX. Anexos	87
IX.1. Anexo 1. Revisión sobre la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico en pacientes con trastorno bipolar.	87
IX.2. Anexo 2. Documento de definiciones de las variables	228
IX.3. Anexo 3. Documento de instrucciones para realizar las puntuaciones	232
IX.4. Anexo 4. Modificaciones acordadas en la reunión del panel de expertos	235
IX.5. Anexo 5. Tablas de resultados por fase clínica. Alternativas farmacológicas agrupadas en apropiadas, dudosas e inapropiadas.	236
X. Bibliografía	319

Resumen

Título: Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar.

Autores: Nerea Fernández de Larrea Baz, José Manuel Montes Rodríguez, Consuelo De Dios Perrino, Jesús Valle Fernández, Juan Antonio Blasco Amaro.

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo (UETS), Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco Amaro.

Fecha: 2008

Idioma: Castellano.

Tipo de publicación: Informe de evaluación (Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias)

Páginas: 323

Referencias: 52

Tipo de tecnología: Tratamiento farmacológico

Palabras clave: Trastorno bipolar, tratamiento farmacológico, uso apropiado, adecuación, metodología RAND/UCLA.

Objetivo: Elaborar criterios explícitos de uso adecuado para el tratamiento farmacológico en pacientes adultos con trastorno bipolar.

Metodología: Se siguió la metodología RAND/UCLA de uso adecuado: 1.- Revisión bibliográfica de la literatura científica; 2.- Creación de un listado de escenarios que represente las distintas situaciones clínicas en las que puede presentarse un paciente con trastorno bipolar para instaurar un tratamiento farmacológico; 3.- Formación de un panel de expertos que valoró la adecuación de una serie de alternativas terapéuticas en cada escenario clínico. Para recoger la opinión de los expertos se utilizó el método Delphi modificado, con dos rondas: la primera a distancia a través de una aplicación en Internet diseñada específicamente y la segunda en una reunión presencial. A partir de las puntuaciones dadas por los expertos en la segunda ronda, se clasificó la indicación de cada alternativa terapéutica en cada escenario clínico como apropiada (mediana 7-9, sin desacuerdo), dudosa (mediana 4-6 ó desacuerdo) o inapropiada (mediana 1-3, sin desacuerdo).

Resultados: En la segunda ronda los expertos valoraron la adecuación de 22 alternativas terapéuticas (en promedio) en 149 escenarios clínicos. De las

3252 combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica resultantes, el 28,2% fueron clasificadas como apropiadas, el 40,6% como dudosas y el 31,2% como inapropiadas. En función de la fase de la enfermedad, el porcentaje de combinaciones consideradas apropiadas varió entre el 19,3% en el episodio depresivo y el 43,3% en el episodio mixto. El porcentaje global de desacuerdo fue del 6,4%; el mínimo fue 3,9% en el episodio de hipomanía y el máximo 11,8% en el episodio mixto.

Conclusiones: Los criterios de indicación adecuada del tratamiento farmacológico para pacientes con trastorno bipolar obtenidos, son en general consistentes con las pruebas científicas disponibles a partir de ensayos clínicos aleatorizados y guías de práctica clínica. Cubren un amplio espectro de situaciones clínicas concretas, por lo que pueden ser utilizados en la elaboración de guías de práctica clínica y en investigación de servicios sanitarios. Para su aplicación como ayuda en la toma de decisiones a nivel individual deberían ser validados previamente. Se han identificado algunas áreas de incertidumbre, hacia las que se podría orientar la investigación.

Revisión externa: No.

Abstract

Title: Standards for the appropriate use of health technologies. Pharmacological treatment of bipolar disorder

Authors: Nerea Fernández de Larrea Baz, José Manuel Montes Rodríguez, Consuelo De Dios Perrino, Jesús Valle Fernández, Juan Antonio Blasco Amaro.

HTA Agency: Health Technology Assessment Unit, Laín Entralgo Agency (UETS), Madrid Regional Health Council.

Contact person: Juan Antonio Blasco Amaro.

Date: 2008

Language: Spanish

Publication type: Health Technology Assessment Report (Appropriateness Use standards for Health Technologies)

Pages: 323

References: 52

Technology type: Pharmacological therapy

Key words: Bipolar disorder, pharmacological treatment, appropriateness, RAND/UCLA Appropriateness Method.

Objective: To develop appropriateness explicit criteria for pharmacological therapy in adult patients with bipolar disorder.

Methods: We followed the RAND/UCLA appropriateness method: 1.- Scientific literature review; 2.- To produce a list of specific clinical scenarios that categorises different clinical situations where a patient diagnosed with bipolar disorder might be assessed for pharmacological treatment; 3.- To identify a panel of experts who assessed the appropriateness of several pharmacological choices in each clinical scenario. Expert opinion was gathered by the modified Delphi process, with two rounds: in the first round the ratings were made through a specifically designed web-based tool and in the second one during a panel meeting. In accordance with the panellists' scores in the second round, each indication was classified as appropriate (median 7-9, without disagreement), uncertain (median 4-6 or disagreement) or inappropriate (median 1-3, without disagreement).

Results: In the second round, experts rated 22 therapeutic choices (as a mean) in 149 clinical scenarios, giving a total of 3252 clinical scenario-therapeutic choice combinations. Among these combinations, 28.2% were classified as appropriate, 40.6% as uncertain and 31.2% as inappropriate.

By illness episode, the percentage of appropriate indications ranged from 19.3% in acute bipolar depression to 43.3% in mixed episode. Overall, disagreement was present in 6.4% of the combinations; from 3.9% in acute hypomanic episode to 11.8% in mixed episode.

Conclusions: In general, resulting appropriateness criteria for the pharmacological treatment of bipolar disorder patients are consistent with evidence available from randomized clinical trials and clinical practice guidelines. They cover a wide range of specific clinical situations, making them useful in the clinical practice guidelines development process or in health service research. In order to use these criteria as a decision making aid, they should be validated previously. Some uncertainty areas have been identified, which could be considered as relevant research topics.

External review: No.

Introducción

El trastorno bipolar

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave, caracterizada por la alternancia o concurrencia de síntomas maníacos y síntomas depresivos. Su reconocimiento como entidad clínica llevó a su inclusión en las principales clasificaciones de enfermedades utilizadas actualmente: la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Ambas clasificaciones difieren en algunos aspectos, como el número de episodios requeridos para realizar el diagnóstico y la distinción entre trastorno bipolar tipo I y tipo II, que únicamente está contemplada en el DSM-IV-TR.

Epidemiología del trastorno bipolar

El trastorno bipolar representa una de las principales causas de patología psiquiátrica y está entre las principales causas de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) entre los 15 y los 45 años¹.

Los datos de prevalencia y de incidencia publicados varían en función de los criterios diagnósticos utilizados y del ámbito donde se han realizado los estudios. En estudios europeos, se han encontrado cifras de prevalencia del trastorno bipolar tipo I entre 0,1% y 2,4%². Un estudio realizado en España estimó la prevalencia del trastorno bipolar tipo I, a partir de los datos de consumo de carbonato de litio, en 70 casos por cada 100000 habitantes en el año 1998³.

En el caso del trastorno bipolar tipo II, el rango de prevalencias entre los distintos estudios es aún mayor, debido a las diferencias en los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo y entre diferentes áreas geográficas. Los estudios europeos han encontrado cifras de prevalencia entre 0,2% y 2%².

Además de una elevada morbilidad, los pacientes con trastorno bipolar tienen una mayor mortalidad que la población general, tanto por todas las causas como por suicidio^{4,5}.

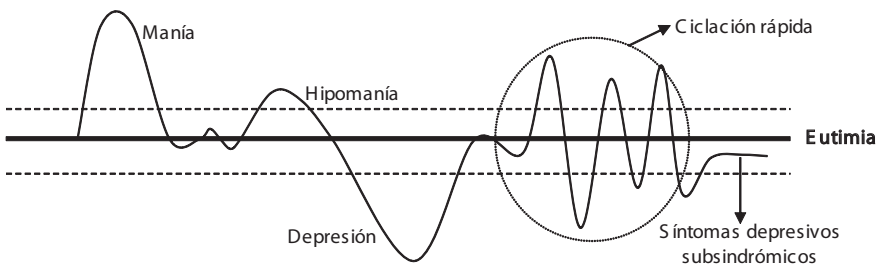
Aspectos clínicos

El trastorno bipolar suele manifestarse en edades jóvenes. El primer episodio suele tener lugar en la tercera década de la vida, aunque también hay casos de trastorno bipolar de inicio temprano o tardío. El tipo I afecta por igual a hombres y a mujeres y en el tipo II hay ciertos datos que indican una mayor incidencia en mujeres, aunque no está del todo establecido.

Los pacientes con trastorno bipolar sufren episodios agudos de manía (o de hipomanía en el caso del tipo II), de depresión y mixtos. En estos últimos coexisten, con similar intensidad síntomas depresivos y maníacos. En los periodos de tiempo entre las crisis, pueden estar completamente asintomáticos, aunque cada vez existe mayor evidencia de que el número de pacientes que permanecen con algún tipo de síntomas es elevado⁶. La Figura 1 muestra un esquema de distintas fases de la enfermedad. A lo largo de la evolución de la enfermedad, los pacientes pasan más tiempo con síntomas depresivos que con síntomas maníacos.

La frecuencia de episodios agudos varía de un paciente a otro, y dentro de un mismo paciente, a lo largo del tiempo. Cuando la frecuencia de episodios agudos es muy elevada, de al menos 4 episodios en un mismo año, se habla de ciclación rápida. La prevalencia de ciclación rápida se ha estimado en alrededor del 20%, y se ha asociado a un inicio más temprano de la enfermedad, mayor gravedad de los síntomas y resistencia al tratamiento².

Figura 1. Esquema de las fases del trastorno bipolar.



El impacto de esta enfermedad se manifiesta en todos los ámbitos de la vida de los pacientes, afectando a sus relaciones familiares, sociales y laborales. Además supone una importante carga para los familiares que actúan como cuidadores de los pacientes.

Los pacientes con trastorno bipolar suelen tener además mayor frecuencia de determinadas comorbilidades, tanto psiquiátricas como físicas. Entre las primeras, las más frecuentes son el abuso o dependencia del alcohol o de otras drogas, los trastornos de ansiedad y los trastornos de personalidad. Diversos estudios han encontrado una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en pacientes con trastorno bipolar en comparación con la población general⁷. Esto probablemente sea consecuencia de la adopción de hábitos de vida menos saludables por parte de estos pacientes y de los efectos secundarios de los fármacos empleados en el tratamiento. Algunos de los fármacos tienen como efectos adversos el aumento de peso y alteraciones en el metabolismo glucídico y lipídico, efectos ambos que pueden aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

El pronóstico de la enfermedad tiende a la cronicidad y se ha visto que algunos pacientes sufren cierto deterioro cognitivo que se mantiene incluso en los periodos de remisión de la enfermedad⁷. Este deterioro clínico se ha asociado en algunos estudios a la frecuencia de episodios de manía.

Tratamiento del trastorno bipolar

El tratamiento del trastorno bipolar se basa fundamentalmente en el tratamiento farmacológico. Además otros tipos de tratamiento o intervenciones han demostrado ser efectivos como complemento al tratamiento farmacológico para prevenir las recaídas, su gravedad y/o sus consecuencias, así como para mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico. Entre las intervenciones no farmacológicas que se han empleado en este tipo de pacientes se encuentran, entre otras, la psicoterapia, la psicoeducación o las intervenciones sobre la familia.

En cuanto al tratamiento farmacológico, cabe diferenciar tres tipos principales: el tratamiento dirigido a episodios agudos (de manía, hipomanía, depresión o mixtos), el tratamiento de la fase de consolidación y el tratamiento de la fase de mantenimiento. Los dos últimos están dirigidos a prevenir la aparición de recaídas y recurrencia de la enfermedad, respectivamente. La fase de consolidación se considera que es la que va desde la remisión de los síntomas del episodio agudo hasta los 2 meses siguientes y la fase de mantenimiento la que tiene lugar entre los 2 y los 6 meses desde un episodio agudo⁸.

El fármaco clásicamente más utilizado para el trastorno bipolar es el litio, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de los episodios de manía y en la prevención de recurrencias. Actualmente se han ido

añadiendo nuevos grupos farmacológicos, entre los que se encuentran los antipsicóticos de segunda generación o atípicos, los anticonvulsivantes, los antidepresivos y las benzodiacepinas.

Existen diferencias en cuanto a la efectividad y a la seguridad de los distintos fármacos, tanto entre distintos grupos farmacológicos, como entre distintos fármacos dentro de un mismo grupo. Este hecho hace que la elección de la mejor alternativa terapéutica para un paciente concreto sea en ocasiones difícil, dado el gran número de factores tanto del fármaco como del paciente que se deben tener en cuenta y la ausencia de estudios suficientes que comparen distintos principios activos entre sí.

Metodología RAND/UCLA de uso adecuado

La metodología RAND/UCLA de uso adecuado⁹ fue desarrollada en la década de 1980 como parte de un Estudio de la Utilización de Servicios Sanitarios llevado a cabo por la Corporación RAND y la Escuela de Medicina de la Universidad de California Los Ángeles (UCLA). Se basa en considerar la adecuación o uso apropiado de una intervención médica o quirúrgica en función de su balance riesgo-beneficio y trata de complementar la evidencia científica proveniente de estudios clínicos con el juicio de expertos de una forma sistemática y cuantificable.

Esta metodología ha sido previamente utilizada para obtener criterios de uso adecuado de varias intervenciones médicas y quirúrgicas, como el tratamiento del cáncer de riñón metastático¹⁰, la prevención secundaria del ictus¹¹, la revascularización coronaria¹², la artroplastia de cadera¹³ o la facoemulsificación¹⁴. En el ámbito de la salud mental, varios estudios han utilizado esta metodología, con algunas modificaciones, para desarrollar criterios de uso adecuado para el tratamiento de la depresión en mujeres¹⁵ y en ancianos¹⁶, de los episodios psicóticos¹⁷ y en concreto también para el tratamiento del trastorno bipolar¹⁸.

El objetivo de esta metodología es crear una serie de criterios de uso adecuado con un nivel de detalle lo más cercano posible a la práctica clínica. De este modo, aporta información útil para complementar la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que aun estando situada en el nivel más alto de la clasificación de la evidencia, tiene algunas limitaciones. En el caso de ECA bien diseñados y de tamaño muestral apropiado, la principal limitación suele estar en la validez externa. Muchos de los ECA tienen unos criterios de selección de los pacientes muy estrictos. Esto hace que la mayoría de los pacientes que son atendidos en la práctica no serían candidatos a participar en dichos ensayos clínicos, y por lo tanto

no siempre se les pueden aplicar los resultados de los ECA. En concreto, en el caso de los estudios sobre el trastorno bipolar, muchos de los ECA sobre tratamiento, excluyen a aquellos pacientes que presentan comorbilidades como patología cardíaca, alteraciones de la función hepática o tiroidea, dependencia de alcohol o de otras drogas o determinadas presentaciones clínicas, como la ciclación rápida o episodios mixtos. Otro de los aspectos metodológicos de los ECA disponibles sobre el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar, que limita la aplicación de sus resultados en la práctica es que no tienen en cuenta en la aleatorización aspectos como el tipo de trastorno bipolar, lo cual hace que los resultados de los análisis de esos subgrupos no puedan ser considerados con el mismo nivel de evidencia que un ensayo clínico aleatorizado. Además existen aspectos éticos que hacen que no todos los pacientes puedan ser incluidos en los ECA. Este puede ser el caso de pacientes especialmente graves, que no tienen capacidad para dar su consentimiento informado o pacientes con riesgo alto de suicidio. La metodología RAND/UCLA de uso adecuado propone utilizar el conocimiento de los expertos para cubrir estas áreas sobre las que los ECA no aportan información suficiente.

Objetivos

Objetivo general

Elaborar criterios explícitos de uso adecuado para el tratamiento farmacológico de pacientes adultos con trastorno bipolar.

Objetivos específicos

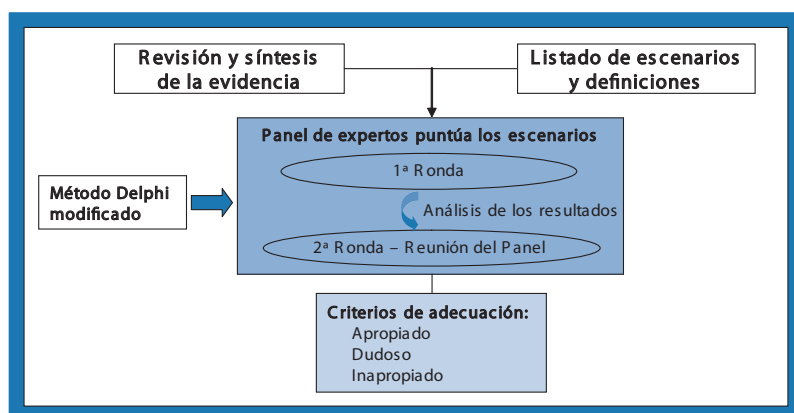
1. Realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia y la seguridad de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar en adultos.
2. Complementar la evidencia proveniente de la literatura científica con el juicio clínico de un panel de expertos para obtener los criterios de uso adecuado.

Método

Se utilizó la metodología RAND/UCLA de uso adecuado^{9,19}, según la cual un procedimiento se considera apropiado cuando “el efecto beneficioso que se espera sobre el estado de salud (por ejemplo, alivio de la sintomatología, mejora de la calidad de vida, mayor capacidad funcional o mayor esperanza de vida) supera a las consecuencias negativas esperadas (por ejemplo, morbilidad o mortalidad), con un margen suficientemente amplio como para que el procedimiento valga la pena, independientemente de su coste”.

Las fases de esta metodología están representadas en la Figura 2. En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica detallada para resumir las últimas pruebas científicas disponibles sobre la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en adultos. Simultáneamente se fueron identificando los factores que influyen en el balance riesgo-beneficio del tratamiento, para crear un listado de escenarios clínicos que clasificara a los pacientes en los que se podría plantear la elección de la alternativa terapéutica más apropiada. Cada uno de estos factores fue definido de forma concisa y explícita. A continuación se seleccionó un panel de expertos y mediante la aplicación del método Delphi modificado se obtuvo de forma reproducible y cuantificable el juicio de dichos expertos acerca de la adecuación de distintas alternativas de tratamiento en cada uno de los escenarios clínicos del listado. Por último las respuestas de los expertos se analizaron y se sintetizaron para ser presentadas de una forma lo más atractiva y manejable posible.

Figura 2. Esquema de las fases de la metodología RAND/UCLA de uso adecuado



Adaptado de: Fitch K, et al. RAND monograph report. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual, 2001

Revisión bibliográfica

Con el objetivo de identificar estudios relevantes que hubieran sido publicados con posterioridad al periodo de búsqueda de la revisión realizada en el contexto del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (UETS N° 2006/02-04)²⁰ sobre la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la *Cochrane Database of Systematic Reviews* y una búsqueda de estudios primarios en las bases de datos Medline, EMBASE y *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, a través del motor de búsqueda OVID. Un segundo objetivo de la búsqueda fue localizar estudios que, por no tener un diseño de ensayo clínico aleatorizado ni de revisión sistemática, no habían sido incluidos en la revisión previa y que pudieran aportar información relevante sobre la seguridad de los fármacos estudiados.

Las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos se muestran en la tabla 1. El periodo de búsqueda fue desde el año 2000 hasta enero de 2009.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos	Tipo de estudio	Términos de búsqueda	Límites
Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas	Revisiones	bipolar.m_titl	-
Registro Central de Ensayos Clínicos de la Cochrane	ECA	"bipolar in Title, Abstract or Keywords and drug therapy in Title, Abstract or Keywords and randomized OR randomised in Title, Abstract or Keywords"	from 2000 to 2009
Medline	Revisiones	*Bipolar Disorder/dt [Drug Therapy]	limit to (yr="2000 - 2009" and "all adult (19 plus years)" and "reviews (specificity)")
	ECA	*Bipolar Disorder/dt [Drug Therapy]	limit to (yr="2000 - 2009" and "all adult (19 plus years)" and randomized controlled trial and "therapy (specificity)")

Base de datos	Tipo de estudio	Términos de búsqueda	Límites
Embase	Revisiones	bipolar disorder/ or *bipolar depression/ or *bipolar i disorder/ or *bipolar ii disorder/ or *bipolar mania/ or *manic depressive psychosis/ or **"mixed mania and depression"/ or *rapid cycling bipolar disorder/	limit to ("reviews (1 term high specificity)" and yr="2000 - 2009" and adult <18 to 64 years>)
	ECA	'bipolar depression'/mj OR 'bipolar i disorder'/mj OR 'bipolar ii disorder'/mj OR 'bipolar mania'/mj OR 'manic depressive psychosis'/mj OR 'mixed mania and depression'/mj OR 'rapid cycling bipolar disorder'/mj AND [randomized controlled trial]/	lim AND [article]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2000-2009]/py

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

Los criterios de inclusión de los estudios fueron:

- Para las revisiones sistemáticas: que evaluaran la eficacia y/o seguridad de cualquier tratamiento farmacológico en pacientes adultos con trastorno bipolar en cualquiera de sus fases o presentaciones clínicas y que hubieran sido publicadas o modificadas durante el periodo de búsqueda.
- Para los estudios primarios: ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados con pacientes adultos con trastorno bipolar (cualquiera de sus tipos, formas de presentación y fase clínica), que tuvieran como objetivo evaluar la eficacia y/o seguridad de alguno de los fármacos empleados en el tratamiento de dicha patología. Para los resultados de seguridad, también se incluyeron estudios observacionales o ensayos clínicos no aleatorizados o no controlados, con al menos 100 pacientes.

Los criterios de exclusión fueron: ensayos clínicos aleatorizados con menos de 15 pacientes en cada rama de tratamiento o revisiones sistemáticas para las que existiese una nueva revisión sistemática más reciente. Además, dado el elevado número de fármacos y combinaciones de fármacos disponibles para

el tratamiento de esta patología, se decidió excluir aquellas publicaciones cuyo objeto de estudio no fuese alguno de los siguientes fármacos, en monoterapia o en terapia combinada: aripiprazol, carbamazepina, clozapina, haloperidol, lamotrigina, litio, olanzapina, oxcarbazepina, quetiapina, risperidona, valproato, ziprasidona o un antidepresivo.

Como resultado de la búsqueda realizada y de la aplicación de los criterios de selección de estudios, se incluyeron 13 revisiones sistemáticas, 80 publicaciones sobre ensayos clínicos aleatorizados (tanto resultados principales como análisis secundarios o análisis conjuntos de varios ECA), 10 estudios observacionales y una guía.

Se excluyeron 140 publicaciones. Los motivos de exclusión más frecuentes fueron: el fármaco evaluado no estaba entre los incluidos o la intervención evaluada era de tipo no farmacológico (psicoterapia o programas de prevención de recaídas, entre otros), la población estudiada eran niños o adolescentes, los resultados analizados no eran de eficacia ni de seguridad, el tamaño muestral era pequeño o el diseño del estudio no era controlado y aleatorizado.

Se realizó una síntesis cualitativa de la metodología y de los resultados de los estudios incluidos (Anexo 1). La organización de dicha síntesis se realizó teniendo en cuenta la estructura del listado de escenarios, con el fin de facilitar la consulta de la revisión por parte del grupo de expertos a la hora de valorar los escenarios.

Configuración del listado de escenarios clínicos

El listado de escenarios clínicos trata de representar a la mayor parte del espectro de sujetos diagnosticados de trastorno bipolar en los que durante el proceso de atención se valora la indicación de un tratamiento farmacológico. Cada uno de los escenarios debe tener un nivel suficiente de detalle como para resultar útil y aplicable en la práctica clínica; asimismo, los escenarios deben ser homogéneos desde el punto de vista de la adecuación de cada alternativa de tratamiento valorada. El listado de escenarios debe ser:

Exhaustivo: debe incluir un espectro amplio de los pacientes que podrían acudir al médico para recibir el tratamiento farmacológico que se está evaluando.

Mutualmente excluyente: debe estar diseñado de tal forma que ningún paciente pueda ser clasificado en más de un escenario.

Homogéneo: cada uno de los escenarios debe ser lo suficientemente homogéneo como para que la decisión sobre lo adecuado que se considera

un tratamiento se aplique por igual a todos los pacientes que podrían ser clasificados en dicho escenario.

Manejable: el número total de escenarios debe ser suficiente para cumplir los requisitos anteriores, pero sin llegar a ser demasiado grande. El número de escenarios debe permitir que los miembros del grupo de expertos puedan valorarlos todos en un período de tiempo razonable.

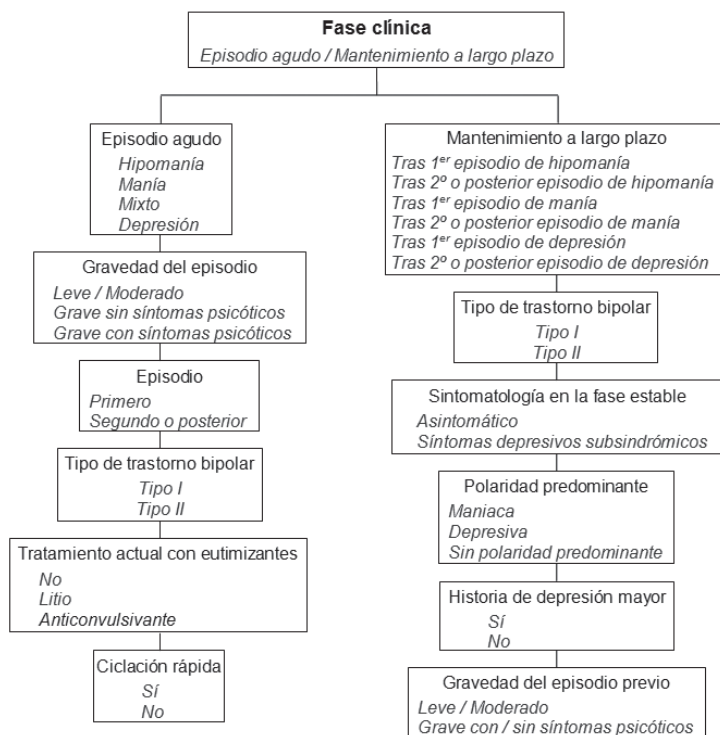
La finalidad del listado de escenarios es por tanto clasificar a los pacientes en función de las variables clínicas que los médicos tienen en cuenta al decidir si van a recomendar un tratamiento en particular. Para seleccionar estas variables, en primer lugar se identificaron, a partir de los resultados de la revisión bibliográfica, aquellas que podían tener mayor influencia en los beneficios esperables del tratamiento (sea aumentando o disminuyendo la probabilidad de dichos beneficios) o bien en los riesgos asociados al mismo (sea aumentándolos o disminuyéndolos). A partir de esta selección inicial, se extrajeron las variables consideradas más importantes desde el punto de vista clínico, según la experiencia de los psiquiatras del grupo investigador. Por último, para que fuese factible valorar el listado de escenarios completo, hubo que prescindir de algunas variables y dejar sólo las más relevantes.

De este modo, las variables que formaron parte del listado de escenarios clínicos utilizado en la primera ronda fueron las que se muestran en la Figura 3.

Las dos variables consideradas inicialmente pero que al final no se tuvieron en cuenta fueron la *historia de tratamiento previo* y el *riesgo de suicidio*. Ambas fueron excluidas principalmente debido a la necesidad de restringir los escenarios clínicos a un número que fuera factible valorar en un periodo de tiempo razonable. La variable *Historia de tratamiento previo* trataba de reflejar la historia del paciente en cuanto a si había sido tratado previamente con el fármaco que se estuviera valorando en cada momento y en caso de haberlo sido, la respuesta y tolerabilidad que había presentado. A pesar de considerarla como un factor muy importante a la hora de seleccionar la mejor alternativa terapéutica para un paciente, se excluyó, además de por la necesidad de simplificar el listado de escenarios, porque en la práctica no siempre se tiene información completa sobre ella.

Con el objetivo de garantizar, en la medida de lo posible, la homogeneidad en la interpretación de los escenarios clínicos, cada una de las variables incluidas y sus categorías fueron definidas de forma concisa y explícita. La interpretación homogénea de los escenarios es fundamental tanto en el desarrollo del estudio como en la interpretación de los resultados finales. Las definiciones elaboradas fueron recogidas en un documento (Anexo 2), que formó parte de la documentación utilizada en la fase del panel de expertos. Estas definiciones, en caso de considerarse necesario podían ser modificadas durante el proceso de incorporación del juicio de expertos.

Figura 3. Variables (y sus categorías) del listado de escenarios clínicos para la 1ª ronda.



A partir de la combinación de estas variables se obtuvo el listado de escenarios clínicos valorado por los expertos en la 1ª ronda. Estuvo constituido por 165 escenarios clínicos y de 14 a 28 alternativas terapéuticas en cada uno de ellos. Los escenarios están agrupados en 6 capítulos, en función de la fase clínica que representan: Episodio agudo de hipomanía (13 escenarios), Episodio agudo de manía (21), Episodio agudo mixto (21), Episodio agudo de depresión (56), Mantenimiento a largo plazo (38) y Situaciones especiales (16). El capítulo de “Situaciones especiales”, incluye una serie de escenarios, no derivados de la combinación de las variables anteriores, en los que se pretende valorar en qué medida sería apropiada la indicación del tratamiento con cada uno de los fármacos estudiados en presencia de una serie de patologías o situaciones asociadas. Se han incluido como situaciones especiales la presencia de comorbilidades psiquiátricas o médicas y determinadas situaciones que pueden presentarse a lo largo de la vida de los pacientes y que pueden influir en la elección del tratamiento

para el trastorno bipolar. Se han seleccionado aquellas situaciones que son más prevalentes en los pacientes con trastorno bipolar o que afectan más a la elección del tratamiento: Trastorno límite de la personalidad, Abuso/dependencia de alcohol u otras sustancias, Insuficiencia renal, Diabetes mellitus, Sobrepeso, Riesgo cardiovascular, Historia de rash cutáneo, Enfermedad cardíaca, Insuficiencia hepática, Epilepsia, Enfermedades dermatológicas, Mujer en edad fértil, Embarazo, Periodo de lactancia y Mayores de 65 años.

Para la selección de las alternativas terapéuticas a valorar en los distintos escenarios se tuvo en cuenta cuáles son las más utilizadas en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. En este sentido, en el listado de escenarios diseñado para la primera ronda, dentro del grupo de los antidepresivos sólo se seleccionaron los ISRS, y dentro de los antipsicóticos convencionales o de primera generación, sólo el haloperidol. En la medida de lo posible se intentó incluir principios activos individuales, para poder identificar diferencias dentro de un mismo grupo farmacológico. En el caso de las alternativas con combinaciones de fármacos y en los ISRS se decidió no desagregar por principios activos para no sobrecargar el listado de combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica a valorar por los expertos. El total de alternativas terapéuticas seleccionadas, en función de si se trataba de un escenario con tratamiento previo con eutimizantes o no, son las incluidas en la Tabla 2. Dado el elevado número de fármacos implicados en el tratamiento del trastorno bipolar, en cada capítulo de escenarios se excluyeron las alternativas que claramente se consideró que no tenían utilidad en dichos escenarios. Por ejemplo en los escenarios correspondientes al episodio de manía no se incluyeron alternativas con antidepresivos. Por lo tanto, en función de las características de cada escenario, no todas las alternativas se valoraron en todos ellos.

Tabla 2. Alternativas terapéuticas.

Sin tratamiento actual con eutimizante	Tratamiento actual con eutimizante
Monoterapia con litio	Optimizar el eutimizante
Monoterapia con haloperidol	Optimizar + haloperidol
Monoterapia con aripiprazol	Optimizar + aripiprazol
Monoterapia con olanzapina	Optimizar + olanzapina
Monoterapia con quetiapina	Optimizar + quetiapina
Monoterapia con risperidona	Optimizar + risperidona

Sin tratamiento actual con eutimizante	Tratamiento actual con eutimizante
Monoterapia con ziprasidona	Optimizar + ziprasidona
Monoterapia con clozapina	Optimizar + clozapina
Monoterapia con carbamazepina	Optimizar + ISRS
Monoterapia con lamotrigina	Cambiar de eutimizante
Monoterapia con oxcarbazepina	Cambiar + haloperidol
Monoterapia con valproato	Cambiar + aripiprazol
Litio + haloperidol	Cambiar + olanzapina
Litio + antipsicótico atípico	Cambiar + quetiapina
Litio + anticonvulsivante	Cambiar + risperidona
Litio + ISRS	Cambiar + ziprasidona
Anticonvulsivante + antipsicótico	Cambiar + clozapina
Anticonvulsivante + ISRS	Cambiar + ISRS
Antipsicótico atípico + haloperidol	Añadir eutimizante
Antipsicótico + ISRS	Añadir eutimizante + haloperidol
Dos antipsicóticos atípicos	Añadir eutimizante + aripiprazol
TEC	Añadir eutimizante + olanzapina
	Añadir eutimizante + quetiapina
	Añadir eutimizante + risperidona
	Añadir eutimizante + ziprasidona
	Añadir eutimizante + clozapina
	Añadir eutimizante + ISRS
	TEC

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. TEC: terapia electroconvulsiva

El listado de escenarios junto con el documento que contiene las definiciones de las variables y la revisión bibliográfica, constituyen el material de trabajo básico que utilizó el grupo de expertos durante el trabajo de valoración de los escenarios clínicos.

Panel de expertos

Para incorporar la opinión o juicio de expertos se utilizó el método Delphi modificado, desarrollado por los propios autores de la metodología RAND/UCLA de uso adecuado. Este método se basa en el método Delphi clásico, con el que comparte algunas características básicas como el mantenimiento del anonimato de las puntuaciones, la iteración y la retroalimentación de las respuestas. Sin embargo, a diferencia del método clásico, el Delphi modificado cuenta con una ronda en la que los expertos se reúnen y tienen la posibilidad de comentar sus valoraciones.

El objetivo de la aplicación del método Delphi modificado fue identificar las áreas de acuerdo y de desacuerdo entre los expertos en cuanto al tratamiento farmacológico del trastorno bipolar y en los casos en los que hubiera acuerdo, determinar el grado de adecuación de las distintas alternativas. A diferencia de los métodos de consenso, éste no fuerza el consenso entre los expertos participantes.

La adecuación de un tratamiento se define en función de su balance riesgo-beneficio. El tratamiento se considera apropiado en un determinado escenario cuando, en un paciente estándar con las características descritas en el escenario, atendido en un contexto estándar de la práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud, el beneficio esperado en salud supera las consecuencias negativas esperadas en tal medida que merezca la pena realizar dicho tratamiento. La valoración debe hacerse sin tener en cuenta los costes del tratamiento. Es decir, un tratamiento inapropiado para un determinado escenario seguiría considerándose inapropiado aunque los costes fueran nulos.

Se seleccionó un grupo de 13 expertos de reconocido prestigio en el campo del trastorno bipolar, con publicación reciente de artículos sobre el tema y/o con experiencia en la atención de pacientes con dicha patología. Se contactó con las sociedades científicas (Sociedad Española de Psiquiatría, Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, Asociación Española de Neuropsiquiatría - Profesionales de Salud Mental, Grupo de Salud Mental de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Farmacología Clínica), a las que se solicitó que propusieran una persona para participar en el panel de expertos. Las cuatro primeras respondieron y propusieron a una persona para participar en el estudio.

Dado que el trastorno bipolar es una patología grave, que es atendida principalmente en el ámbito de la atención especializada, el grupo de expertos estuvo formado principalmente por psiquiatras. Para intentar obtener la visión más amplia posible sobre el tratamiento, se seleccionaron

profesionales tanto del ámbito hospitalario como del comunitario y de diferentes Comunidades Autónomas. La distribución por especialidades de los expertos seleccionados fue: 11 psiquiatras, 1 médico de familia y 1 médico que trabaja en el ámbito de la farmacología.

La primera ronda del panel de expertos se realizó a través de una aplicación electrónica en *internet*, sin interacción entre los participantes. Mediante dicha aplicación, cada experto podía acceder a la documentación y al listado de escenarios clínicos, y realizar sus puntuaciones. La documentación incluía: la revisión bibliográfica (Anexo 1), el documento de definiciones (Anexo 2), un documento con las instrucciones para realizar las puntuaciones (Anexo 3) y un resumen de la metodología utilizada. El trabajo de los expertos en esta primera ronda consistió en puntuar cada uno de los escenarios según lo apropiada o inapropiada que considerasen que era, en dicha situación, la indicación de cada una de las alternativas de tratamiento presentadas. Debían dar una puntuación entre 1 (totalmente inapropiada) y 9 (totalmente apropiada), en función de la valoración del balance riesgo-beneficio.

De los trece expertos inicialmente seleccionados, nueve participaron en esta primera ronda, todos ellos psiquiatras. Los motivos aludidos para la no participación fueron, en un caso la consideración de que su formación era insuficiente para realizar la valoración de los escenarios clínicos, y en los otros tres que el tiempo de dedicación requerido era excesivo en relación al tiempo de que disponían en ese momento.

Los expertos enviaron sus puntuaciones a través de la propia aplicación y éstas fueron analizadas y procesadas por el equipo investigador. Con los resultados de dicho análisis, se preparó la segunda ronda, para la cual se elaboró el material necesario para la retroalimentación de las respuestas, individualizado para cada experto. Por medio de dicho material cada experto recibió información sobre la puntuación que él mismo dio en cada escenario en la primera ronda y sobre la distribución de las puntuaciones que dieron sus compañeros (manteniendo el anonimato de las mismas).

La segunda ronda del panel de expertos se realizó en una reunión a la que asistieron seis de los nueve expertos que habían participado en la primera ronda. Además uno de los expertos que no pudo asistir a la reunión realizó la segunda ronda de puntuación de forma individual, tras recibir la información derivada de la reunión. Los otros dos expertos declinaron participar en la segunda ronda. El objetivo principal de la reunión era identificar los motivos que habían dado lugar a los desacuerdos encontrados en la primera ronda para, en caso de que éstos estuvieran relacionados con alguna de las variables o con las definiciones, realizar las modificaciones pertinentes en el listado de escenarios y/o en las definiciones. Para ello se pusieron en común los resultados globales de la primera ronda, se repasaron

las definiciones de las variables incluidas en los escenarios clínicos y se discutieron, principalmente, aquellos escenarios en los que había desacuerdo entre las puntuaciones dadas por los expertos.

Los principales cambios establecidos a partir de la reunión estuvieron relacionados con las alternativas terapéuticas a valorar y con la reducción de la exhaustividad del listado de escenarios. En el Anexo 4 se describen en detalle los cambios realizados. No se realizaron cambios en las definiciones dadas de las variables que forman parte de los escenarios clínicos.

Una vez aclaradas las posibles fuentes de diversidad en la interpretación de los escenarios y realizadas las modificaciones en el listado de escenarios, los expertos llevaron a cabo la segunda ronda de puntuación. El número de escenarios a valorar en esta segunda ronda se redujo a 149: Episodio agudo de hipomanía (9 escenarios), Episodio agudo de manía (15), Episodio agudo mixto (15), Episodio agudo de depresión (56), Mantenimiento a largo plazo (38) y Situaciones especiales (16). El número de opciones terapéuticas valoradas estuvo entre 15 y 28, en función del escenario clínico.

Análisis de datos

Tanto con los resultados de la primera como de la segunda ronda del panel de expertos, se realizó un análisis descriptivo de las puntuaciones, mediante el cálculo de la mediana para cada escenario. A partir de dicho parámetro y de la presencia o no de desacuerdo entre los expertos participantes, se clasificó cada escenario en *apropiado*, *dudoso* o *inapropiado*, según los criterios siguientes:

Apropiado: cuando la mediana de las puntuaciones de los miembros del panel está entre 7 y 9, y no hay desacuerdo entre los expertos.

Dudoso: cuando la mediana de las puntuaciones de los miembros del panel está entre 3 y 6 ó hay desacuerdo entre los expertos.

Inapropiado: cuando la mediana de las puntuaciones de los miembros del panel está entre 1 y 3, y no hay desacuerdo entre los expertos.

Para determinar la presencia de desacuerdo entre las puntuaciones dadas por los expertos se utilizó una medida de la dispersión, el Rango entre percentiles (IPR), calculado como la diferencia entre el percentil 70 y el percentil 30. Un escenario se clasificó como con desacuerdo, siguiendo lo descrito en la metodología RAND/UCLA¹⁹ cuando el IPR era mayor que el Rango entre percentiles ajustado en función de la simetría (IPRAS). Esta última medida se calcula según la fórmula siguiente: $IPRAS = 2,35 + 1,5 * IA$, donde el IA es el Índice de Asimetría, que representa la distancia entre el

punto central del IPR y el valor 5 (punto central de la escala de puntuación de 1-9).

Una vez obtenidos los resultados finales, tras la segunda ronda, se calcularon frecuencias y porcentajes de la distribución de los escenarios en función del grado de adecuación, en global y para cada capítulo. Se analizó la asociación de las variables que forman parte de los escenarios con el grado de acuerdo en cada capítulo, para lo que se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando estaba indicado.

Se consideraron estadísticamente significativas las asociaciones con un valor $p < 0,05$. Para el análisis se utilizaron los programas estadísticos pasw v.18 y Epidat v.3.1.

Resultados

De las 3252 combinaciones de escenarios clínicos con alternativas terapéuticas valoradas por el grupo de expertos en la segunda ronda, el 28,2% resultaron clasificadas como apropiadas, el 40,6% como dudosas y el 31,2% como inapropiadas. El mayor porcentaje de combinaciones consideradas apropiadas se observó en las correspondientes al episodio mixto y el menor en las del episodio depresivo (tabla 3).

Tabla 3. Distribución en la clasificación de uso adecuado de las combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica valoradas en la 2ª ronda, agrupadas por fase clínica.

	Nº total de combinaciones	Apropiado N (%)	Dudoso N (%)	Inapropiado N (%)
Hipomanía	191	71 (37,2)	94 (49,2)	26 (13,6)
Manía	330	125 (37,9)	169 (51,2)	36 (10,9)
Episodio mixto	330	143 (43,3)	174 (51,8)	16 (4,8)
Depresión	1352	261 (19,3)	458 (33,9)	633 (46,8)
Mantenimiento a largo plazo	809	233 (28,8)	305 (37,7)	271 (33,5)
Situaciones especiales	240	84 (35,0)	124 (51,7)	32 (13,3)
Total	3252	917 (28,2)	1321 (40,6)	1014 (31,2)

En cuanto al grado de acuerdo entre los expertos en la segunda ronda, en global hubo desacuerdo en el 6,4% de las 3252 combinaciones escenario clínico - alternativa de tratamiento. Este porcentaje de desacuerdo fue menor que el encontrado en la primera ronda (8,6%), debido principalmente a la reducción de los desacuerdos en los escenarios correspondientes a la fase de depresión (tabla 4).

Tabla 4. Porcentajes de combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica con desacuerdo en la 1ª y 2ª rondas, por fase clínica.

	1ª ronda		2ª ronda	
	Nº total de combinaciones	Desacuerdo (%)	Nº total de combinaciones	Desacuerdo (%)
Hipomanía	282	3,2	191	3,7
Manía	471	4,9	330	9,1
Episodio mixto	471	8,7	330	11,8
Depresión	1352	13,2	1352	5,8
Mantenimiento a largo plazo	771	5,2	809	4,4
Situaciones especiales	224	6,3	240	7,1
Total	3571	8,6	3252	6,4

Por alternativas terapéuticas, no se observaron diferencias en el porcentaje de escenarios clasificados como apropiados, dudosos o inapropiados entre las alternativas en monoterapia y las que consistían en la combinación de fármacos. Sin embargo, en el caso de la TEC, sí se observó que el porcentaje de escenarios en los que su indicación se clasificó como dudosa fue menor que en las alternativas de tipo farmacológico (18,6% frente a 40,4%). En la tabla 5 se muestra la clasificación de uso adecuado en los escenarios agrupados por alternativa terapéutica. Los fármacos que fueron clasificados como apropiados en un mayor porcentaje de escenarios fueron el valproato, el litio y la quetiapina; los mayores porcentajes de escenarios con indicación dudosa corresponden a olanzapina y oxcabazepina, y con indicación inapropiada haloperidol, seguido de la clozapina y del grupo de antipsicóticos de primera generación.

Tabla 5. Distribución de los escenarios clínicos en función de la clasificación de uso adecuado, por alternativa terapéutica (resultados de la 2ª ronda).

	Nº de escenarios	Apropiado N (%)	Dudoso N (%)	Inapropiado N (%)
Litio	385	202 (52,5%)	137 (35,6%)	46 (11,9%)
Grupo AA	1530	360 (23,5%)	697 (45,6%)	473 (30,9%)
Grupo AC	555	252 (45,4%)	261 (47,0%)	42 (7,6%)

	N° de escenarios	Apropiado N (%)	Dudoso N (%)	Inapropiado N (%)
Grupo APG	689	18 (2,6%)	181 (26,3%)	490 (71,1%)
Grupo ISRS	183	72 (39,3%)	96 (52,5%)	15 (8,2%)
Grupo eutimizantes*	1755	614 (35,0%)	688 (39,2%)	453 (25,8%)
Haloperidol	229	0 (0%)	16 (7,0%)	213 (93,0%)
Otro APG	231	18 (7,8%)	110 (47,6%)	103 (44,6%)
Aripiprazol	229	37 (16,2%)	115 (50,2%)	77 (33,6%)
Olanzapina	229	58 (25,3%)	148 (64,6%)	23 (10,0%)
Quetiapina	229	118 (51,5%)	110 (48,0%)	1 (0,4%)
Risperidona	229	43 (18,8%)	94 (41,0%)	92 (40,2%)
Ziprasidona	229	11 (4,8%)	83 (36,2%)	135 (59,0%)
Clozapina	229	0 (0%)	55 (24,0%)	174 (76,0%)
Carbamazepina	85	31 (36,5%)	44 (51,8%)	10 (11,8%)
Lamotrigina	85	37 (43,5%)	34 (40,0%)	14 (16,5%)
Oxcarbazepina	85	25 (29,4%)	51 (60,0%)	9 (10,6%)
Valproato	85	51 (60,0%)	30 (35,3%)	4 (4,7%)
TEC	86	27 (31,4%)	16 (18,6%)	43 (50,0%)
Total	3012**	833 (27,7%)	1197 (39,7%)	982 (32,6%)

* Lítio, carbamazepina o valproato.

** No se incluyen los escenarios correspondientes al capítulo de situaciones especiales.

AA: antipsicótico atípico; AC: anticonvulsivante; APG: antipsicótico de primera generación; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TEC: terapia electroconvulsiva.

El porcentaje de escenarios en los que se observó desacuerdo entre los expertos fue mayor en las alternativas de tratamiento combinado (7,4%) que en las alternativas de monoterapia (4,8%) o en la TEC (4,7%). La tabla 6 muestra el porcentaje de escenarios en los que hubo desacuerdo, por fármacos y grupos farmacológicos. El fármaco en el que se observó desacuerdo entre los expertos con mayor frecuencia fue ziprasidona, seguido de olanzapina, y en el que menos haloperidol, seguido del valproato.

Tabla 6. Porcentajes de escenarios clínicos con desacuerdo en la 2ª ronda, por alternativa terapéutica.

	Nº de escenarios	Desacuerdo N (%)
Litio	385	13 (3,4%)
Grupo AA	1530	138 (9,0%)
Grupo AC	555	25 (4,5%)
Grupo APG	689	25 (3,6%)
Grupo ISRS	183	8 (4,4%)
Grupo eutimizantes*	1755	123 (7,0%)
Haloperidol	229	0 (0%)
Otro APG	231	9 (3,9%)
Aripiprazol	229	15 (6,6%)
Olanzapina	229	31 (13,5%)
Quetiapina	229	17 (7,4%)
Risperidona	229	5 (2,2%)
Ziprasidona	229	53 (23,1%)
Clozapina	229	16 (7,0%)
Carbamazepina	85	3 (3,5%)
Lamotrigina	85	8 (9,4%)
Oxcarbazepina	85	3 (3,5%)
Valproato	85	1 (1,2%)
TEC	86	4 (4,7%)
Total	3012**	190 (6,3%)

* Litio, carbamazepina o valproato.

** No se incluyen los escenarios correspondientes a situaciones especiales.

AA: antipsicótico atípico; AC: anticonvulsivante; APG: antipsicótico de primera generación; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TEC: terapia electroconvulsiva.

A continuación se presentan los resultados detallados de todos los escenarios clínicos para cada una de las fases clínicas estudiadas, en el orden siguiente: hipomanía, manía, episodio mixto, depresión, mantenimiento y situaciones especiales. En el Anexo 5 se presentan, para cada una de las fases clínicas anteriores, las tablas con las alternativas terapéuticas valoradas en cada una de ellas, agrupadas en apropiadas, dudosas e inapropiadas.

Episodio agudo de hipomanía

En la segunda y definitiva ronda del panel de expertos, el grupo valoró la adecuación de distintas alternativas terapéuticas en nueve escenarios clínicos correspondientes a un episodio hipomaniaco. Estos escenarios representan diferentes situaciones clínicas en función de si se trata del abordaje de un primer episodio de hipomanía o de episodios posteriores, del tipo de trastorno bipolar (I ó II), de la presencia de ciclación rápida y de si el paciente estaba en tratamiento con un eutimizante o no. En total fueron valoradas 191 combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica.

Las figuras 4 y 5 muestran, para cada una de las combinaciones valoradas, su clasificación en apropiada, dudosa o inapropiada.

Ante un primer episodio de hipomanía las estrategias seleccionadas por los expertos como apropiadas son la monoterapia con litio, valproato o con un antipsicótico atípico. Las alternativas clasificadas como inapropiadas fueron la monoterapia con haloperidol, clozapina o lamotrigina y las combinaciones de litio con un anticonvulsivante, de dos antipsicóticos atípicos o de un antipsicótico atípico con uno de primera generación. Las demás alternativas valoradas (monoterapia con carbamazepina, oxcarbazepina o con un antipsicótico de primera generación y las combinaciones de litio con un antipsicótico de primera o segunda generación y de un anticonvulsivante con un antipsicótico atípico) fueron clasificadas como dudosas. Estas opciones podrían considerarse como segunda línea de tratamiento o como primera línea en presencia de determinadas características clínicas del paciente no contempladas en estos escenarios clínicos.

Como tratamiento de episodios subsiguientes de hipomanía, no estando el paciente en tratamiento eutimizante, las alternativas siguientes fueron clasificadas como apropiadas en todos los escenarios clínicos valorados: litio o valproato en monoterapia y las combinaciones de litio con un antipsicótico atípico o con un anticonvulsivante y de un anticonvulsivante con un antipsicótico atípico. El tratamiento con otros fármacos en monoterapia fue

considerado apropiado en determinados escenarios, en función del tipo de trastorno bipolar (en el tipo II se contempla como alternativa apropiada la carbamazepina) y de la presencia o no de ciclación rápida (en su ausencia se consideró apropiada la monoterapia con olanzapina).

Figura 4. Clasificación de la adecuación de cada alternativa terapéutica para escenarios correspondientes a pacientes sin tratamiento con eutimizantes en el momento de aparición del episodio hipomaniaco.

Episodio de hipomanía																			
	Monoterapia con litio	Monoterapia con haloperidol	Monoterapia con otro APG	Monoterapia con aripiprazol	Monoterapia con olanzapina	Monoterapia con quetiapina	Monoterapia con risperidona	Monoterapia con ziprasidona	Monoterapia con clozapina	Monoterapia con carbamazepina	Monoterapia con lamotrigina	Monoterapia con oxcarbazepina	Monoterapia con valproato	Litio + APG	Litio + AA	Litio + AC	AC + AA	AA + APG	Dos AA
☒ Primer episodio	7 A	3 I	5 Dd	7 A	8 A	8 A	8 A	7 A	3 I	5 D	1 I	6 D	7 A	5 D	6 D	3 I	5 D	1 I	2 I
☒ Episodios posteriores:																			
- Trastorno bipolar tipo I																			
Ciclación rápida sí	7 A	2 I	4 D	5 D	6 D	7 A	5 D	5 D	2 I	6 D	3 I	6 D	7 A	5 D	8 A	7 A	8 A	5 D	4 D
Ciclación rápida no	8 A	4 D	5 D	5 D	7 A	6 D	6 D	5 D	3 I	6 D	5 D	6 D	8 A	6 D	7 A	7 A	7 A	2,5 I	3 I
- Trastorno bipolar tipo II																			
Ciclación rápida sí	7 A	2 I	2,5 I	5 D	5 D	5 D	5 D	4 D	2 I	7 A	6 Dd	6 D	7 A	5 D	7 A	7 A	7 A	3 I	3 I
Ciclación rápida no	8 A	1 I	3,5 D	6 D	7 A	7 A	6 Dd	3 I	2 I	7 A	5 D	6 D	7 A	6 D	7 A	7 A	7 A	4 D	4 D

■ Apropiado □ Dudoso ■ Inapropiado

Los números representan la mediana de las puntuaciones de los panelistas. A: apropiado (los beneficios superan a los riesgos); D: dudoso (riesgos aproximadamente iguales a los beneficios); I: inapropiado (los riesgos superan a los beneficios); d: presencia de desacuerdo entre los panelistas.

APG: antipsicótico de primera generación; AA: antipsicótico atípico; AC: anticonvulsivante.

Las estrategias terapéuticas apropiadas en pacientes en tratamiento eutimizante que presentan un episodio agudo de hipomanía son (figura 5): optimizar el eutimizante, añadir otro eutimizante o añadir un antipsicótico atípico además de optimizar el eutimizante. En presencia de ciclación rápida, también se consideró apropiado cambiar el eutimizante o añadir un eutimizante y olanzapina o risperidona. Las alternativas que fueron clasificadas como inapropiadas fueron las que consistían en cambiar el eutimizante o añadir otro eutimizante al que estaba tomando el paciente y además añadir clozapina.

Las 7 combinaciones escenario-alternativa terapéutica en las que hubo desacuerdo entre los expertos fueron las siguientes:

- El tratamiento con un APG distinto de haloperidol en monoterapia para pacientes con trastorno bipolar tipo I con un episodio agudo de hipomanía y que no han tenido ningún episodio hipomaniaco anterior.
- El tratamiento con ziprasidona asociado a un cambio de eutimizante o a la adición de un segundo eutimizante en pacientes con un trastorno bipolar tipo II que estando en tratamiento eutimizante presentan un episodio agudo de hipomanía (con o sin criterios de ciclación rápida).
- La monoterapia con lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar tipo II sin tratamiento con eutimizantes en la actualidad, que presentan un episodio agudo de hipomanía, habiendo tenido al menos un episodio previo de estas características y con criterios de ciclación rápida.
- La monoterapia con risperidona en pacientes con trastorno bipolar tipo II sin tratamiento con eutimizantes en la actualidad, que presentan un episodio agudo de hipomanía, habiendo tenido al menos un episodio previo de estas características pero sin criterios de ciclación rápida.

Ninguna de las variables clínicas que formaban parte de los escenarios correspondientes al episodio agudo de hipomanía (presencia de episodios previos de hipomanía, tipo de trastorno bipolar, tratamiento actual con eutimizantes y ciclación rápida) se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de desacuerdo.

Entre los fármacos valorados, se observó un mayor porcentaje de escenarios con desacuerdo en los casos que incluían la ziprasidona (23,5% de desacuerdos) que en los que no (1,7%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Episodio agudo de manía

En la segunda y definitiva ronda del panel de expertos, el grupo valoró la adecuación de distintas alternativas terapéuticas en quince escenarios clínicos. Estos escenarios representan diferentes situaciones clínicas en función de si se trata del abordaje de un primer episodio de manía o de episodios posteriores, de la gravedad del episodio, de la presencia de ciclación rápida y de si el paciente estaba o no en tratamiento con un eutimizante. En total fueron valoradas 330 combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica.

Las figuras 6 y 7 muestran, para cada una de las combinaciones valoradas, su clasificación en apropiada, dudosa o inapropiada.

Ante un primer episodio de manía, cuando la gravedad es leve-moderada, los resultados son similares a los observados para un primer episodio de hipomanía, con la diferencia de que algunas combinaciones de fármacos (antipsicótico atípico más litio o más un anticonvulsivante) también fueron consideradas apropiadas. Cuando el primer episodio es grave, si no hay síntomas psicóticos se mantienen como apropiadas las mismas opciones que en el episodio leve-moderado, con la excepción del valproato, que pasa a ser dudoso y con la inclusión de la combinación de litio y antipsicótico de primera generación; cuando hay síntomas psicóticos, las únicas alternativas que resultaron clasificadas como apropiadas fueron la combinación de litio con un antipsicótico (atípico o de primera generación) y de un antipsicótico atípico con un anticonvulsivante.

En episodios subsiguientes en ausencia de tratamiento eutimizante, para episodios leve-moderados, siguen siendo apropiadas la monoterapia con litio o con valproato y los tratamientos combinados de litio con un antipsicótico atípico o un antipsicótico atípico con un anticonvulsivante; en ausencia de ciclación rápida también se clasificó como apropiada la monoterapia con antipsicóticos atípicos (excepto ziprasidona y clozapina, que fueron clasificadas como dudosas), con carbamazepina o con oxcarbazepina; en episodios leve-moderados cuando se cumplen criterios de ciclación rápida, la monoterapia con antipsicóticos atípicos es clasificada como dudosa, mientras que la combinación de litio con un antipsicótico de primera generación o con un anticonvulsivante se consideran apropiadas. Para episodios graves sin síntomas psicóticos el único fármaco clasificado como apropiado para su uso en monoterapia ha sido la risperidona; las combinaciones consideradas apropiadas han sido las mismas que para episodios leve-moderados sin ciclación rápida. En presencia de síntomas psicóticos además de estas combinaciones, la de litio con un antipsicótico de primera generación también fue clasificada como apropiada; en presencia de ciclación rápida olanzapina y quetiapina pueden considerarse apropiadas, mientras que en ausencia de ciclación rápida ninguno de los fármacos estudiados en monoterapia resultó apropiado. La única alternativa de las estudiadas que fue clasificada como inapropiada en todos los escenarios correspondientes a un episodio de manía fue la monoterapia con lamotrigina.

Figura 6. Clasificación de la adecuación de cada alternativa terapéutica en escenarios correspondientes a pacientes sin tratamiento con eutimizantes en el momento de aparición del episodio maniaco.

Episodio agudo de manía																				
	Monoterapia con litio	Monoterapia con haloperidol	Monoterapia con otro APG	Monoterapia con aripiprazol	Monoterapia con olanzapina	Monoterapia con quetiapina	Monoterapia con risperidona	Monoterapia con ziprasidona	Monoterapia con clozapina	Monoterapia con carbamazepina	Monoterapia con lamotrigina	Monoterapia con oxcarbazepina	Monoterapia con valproato	Lito + APG	Lito + AA	Lito + AC	AC + AA	AA + APG	Dos AA	TEC
Primer episodio:																				
- Episodio leve-moderado	9A	2I	5D	7A	8A	8A	7A	5Dd	4D	6D	3I	6D	7A	5D	8A	5D	7A	2I	3I	1I
- Episodio grave sin SP	7A	2I	6Dd	7A	8A	8A	7A	4Dd	2I	5D	3I	5D	5D	7A	9A	5D	9A	3I	3I	2I
- Episodio grave con SP	4D	4D	4D	5D	5D	5D	5D	5D	2I	5D	2I	5D	5D	7A	8A	6D	8A	5D	5D	4D
Episodios posteriores:																				
- Episodio leve-moderado																				
Ciclación rápida sí	8A	3I	4D	6D	6D	6D	6D	5D	4D	6D	2I	6D	7A	7A	8A	8A	7A	3I	5D	1I
Ciclación rápida no	8A	5D	6D	7A	7A	7A	7A	5D	5D	7A	3I	7A	8A	6D	7A	6D	7A	5D	4D	2I
- Episodio grave sin SP																				
Ciclación rápida sí	6D	2I	5Dd	6D	7Dd	7A	4D	4D	6D	2I	5D	6D	6,5D	8A	8A	8A	5D	5D	2I	
Ciclación rápida no	6D	3I	5Dd	5D	6D	6D	7A	5Dd	4D	6D	2I	5D	6D	6D	8A	7A	7A	4D	4D	2I
- Episodio grave con SP																				
Ciclación rápida sí	6D	4D	6D	6D	7A	7A	6D	5Dd	5D	6D	2I	5D	6D	7A	7A	7A	7A	5D	5D	5D
Ciclación rápida no	5D	5D	6D	6D	6D	6D	6D	6D	3I	5D	2I	4D	5D	7A	9A	7A	8A	5D	6D	4D

 Apropriado  Dudoso  Inapropiado

Los números representan la mediana de las puntuaciones de los panelistas. A: apropiado (los beneficios superan a los riesgos); D: dudoso (riesgos aproximadamente iguales a los beneficios); I: inapropiado (los riesgos superan a los beneficios); d: presencia de desacuerdo entre los panelistas.

APG: antipsicótico de primera generación; AA: antipsicótico atípico; AC: anticonvulsivante; TEC: terapia electroconvulsiva; SP: síntomas psicóticos.

En episodios subsiguientes de manía en pacientes en tratamiento eutimizante, independientemente de la gravedad del episodio actual y de la presencia o no de ciclación rápida, las siguientes alternativas fueron clasificadas como apropiadas: optimizar el eutimizante, añadir otro eutimizante o añadir un antipsicótico atípico junto con la optimización del eutimizante. Algunas combinaciones que incluyen el cambio del eutimizante junto con la adición de un antipsicótico atípico también resultaron apropiadas en determinados escenarios. Además, en episodios más graves, se consideró apropiado también el uso de estrategias de tratamiento más intensivo como: añadir un antipsicótico de primera generación además de optimizar el eutimizante o añadir dos fármacos: un segundo eutimizante y un antipsicótico; en casos con síntomas psicóticos, en ausencia de ciclación rápida se clasificó como apropiada también la TEC. Las opciones que resultaron inapropiadas fueron las que incluían el cambio o la adición de un eutimizante junto con la adición de clozapina en los escenarios sin ciclación rápida y sin síntomas psicóticos.

La TEC se consideró inapropiada para el tratamiento de episodios leve-moderados o graves sin síntomas psicóticos (tanto para el primero como para posteriores episodios de manía). Se consideró dudosa en episodios graves con síntomas psicóticos, excepto cuando el episodio tenía lugar en pacientes en tratamiento eutimizante y que no tenían ciclación rápida, en los cuales se consideró apropiada.

El porcentaje de escenarios con desacuerdo fue mayor en los escenarios correspondientes a pacientes en tratamiento previo con eutimizantes (13,3%) que en los correspondientes a pacientes sin dicho tratamiento (5,8%), con un valor p de significación estadística de 0,041. Las demás variables clínicas (gravedad del episodio, presencia de episodios previos de manía o ciclación rápida) no se asociaron de forma estadísticamente significativa con el nivel de desacuerdo.

Con respecto al desacuerdo en función de la alternativa terapéutica valorada, en aquéllas que incluían el fármaco ziprasidona se observó un porcentaje mayor de escenarios con desacuerdo que en las que no incluían dicho fármaco (51,9% frente a 5,3%, $p < 0,001$). Lo mismo se observó en el caso de la clozapina, aunque en este caso las diferencias son menores y no llegan a ser estadísticamente significativas: 18,5% frente a 8,3% ($p = 0,084$). Por el contrario, hubo un menor porcentaje de escenarios con desacuerdo entre los casos que incluían fármacos del grupo de los anticonvulsivantes que en los demás casos: entre los primeros no hubo ningún escenario en el que hubiera desacuerdo, mientras que en los demás hubo en global un 10,9% de combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica con desacuerdo ($p = 0,007$). Las alternativas que incluían litio también presentaron menor porcentaje de desacuerdo que las que no, aunque de forma marginalmente significativa (0% frente a 10,9%, $p = 0,058$).

Episodio mixto

En la segunda ronda del panel de expertos, el grupo valoró la adecuación de distintas alternativas terapéuticas en quince escenarios clínicos. Estos escenarios representan diferentes situaciones clínicas en función de si se trata del abordaje de un primer episodio mixto o de episodios posteriores, de la gravedad del episodio, de la presencia de ciclación rápida y de si el paciente estaba o no en tratamiento con un eutimizante. En total fueron valoradas 330 combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica.

Las figuras 8 y 9 muestran, para cada una de las combinaciones valoradas, su clasificación en apropiada, dudosa o inapropiada.

En el caso de un primer episodio mixto, cuando la gravedad es leve-moderada, ninguna de las combinaciones de fármacos estudiadas resultó clasificada como apropiada. Las opciones apropiadas fueron la monoterapia con litio, valproato, un antipsicótico atípico (excepto ziprasidona y clozapina, que se clasificaron como dudosas), carbamazepina u oxcarbazepina. Cuando el episodio es grave, la monoterapia con litio o un anticonvulsivante dejan de estar entre las opciones clasificadas como apropiadas (pasan a la categoría

de dudosas) y aparecen como tales las alternativas que combinan litio con un antipsicótico atípico o con un anticonvulsivante, un antipsicótico atípico con un anticonvulsivante, y, en presencia de síntomas psicóticos, también la combinación de litio con un antipsicótico de primera generación.

Para episodios subsiguientes, en pacientes sin tratamiento eutimizante, en general las alternativas valoradas con mayor puntuación fueron las combinaciones de litio con un antipsicótico atípico o de un antipsicótico atípico con un anticonvulsivante. Comparado con los resultados para los episodios de manía, se observa un mayor papel del valproato, la carbamazepina y de algunos antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la quetiapina en el tratamiento del episodio mixto grave.

Figura 8. Clasificación de la adecuación de cada alternativa terapéutica en escenarios correspondientes a pacientes sin tratamiento con eutimizantes en el momento de aparición del episodio mixto.

Episodio mixto																				
	Monoterapia con litio	Monoterapia con haloperidol	Monoterapia con otro APG	Monoterapia con aripiprazol	Monoterapia con olanzapina	Monoterapia con quetiapina	Monoterapia con risperidona	Monoterapia con ziprasidona	Monoterapia con clozapina	Monoterapia con carbamazepina	Monoterapia con lamotrigina	Monoterapia con oxcarbazepina	Monoterapia con valproato	Litio + APG	Litio + AA	Litio + AC	AC + AA	AA + APG	Dos AA	TEC
Primer episodio:																				
- Episodio leve-moderado	7A	4D	5Dd	7A	7A	7A	7A	5Dd	6D	7A	5Dd	7A	8A	5D	6D	6D	6D	5D	5D	3I
- Episodio grave sin SP	6D	5D	6D	6D	7A	8A	8A	6D	6Dd	6D	4D	5D	6D	5D	7A	7A	7A	6D	6D	3I
- Episodio grave con SP	6D	5D	6D	7A	7A	7A	7A	5D	6Dd	6D	2I	6D	6D	7A	8A	7A	8A	4D	5D	5Dd
Episodios posteriores:																				
- Episodio leve-moderado																				
Ciclación rápida sí	7A	4D	5D	6D	6D	6D	5D	6D	4D	6D	3Dd	6D	7A	6D	8A	8A	8A	4D	5D	2I
Ciclación rápida no	7A	5D	6Dd	7A	7A	6D	6D	5Dd	4Dd	7A	4D	5D	7A	6D	8A	7A	8A	3I	4D	2I
- Episodio grave sin SP																				
Ciclación rápida sí	6D	2I	5D	6D	7A	7A	7A	6D	5D	7A	5D	6D	7A	7A	8A	8A	8A	4D	5D	3I
Ciclación rápida no	6D	3I	5D	5D	7A	7A	7A	7A	5Dd	7A	3Dd	6D	7A	6D	8A	7A	7A	5D	5D	4Dd
- Episodio grave con SP																				
Ciclación rápida sí	5D	3I	4D	5D	7A	7A	7A	6Dd	4D	6D	3I	6D	7A	6D	8A	7A	8A	5D	6D	5D
Ciclación rápida no	5D	3I	5D	6D	7A	7A	7A	5Dd	4D	6D	2I	5D	7A	7A	8A	7A	8A	5D	6D	5Dd

■ Apropiado □ Dudosos ■ Inapropiado

Los números representan la mediana de las puntuaciones de los panelistas. A: apropiado (los beneficios superan a los riesgos); D: dudoso (riesgos aproximadamente iguales a los beneficios); I: inapropiado (los riesgos superan a los beneficios); d: presencia de desacuerdo entre los panelistas.

APG: antipsicótico de primera generación; AA: antipsicótico atípico; AC: anticonvulsivante; TEC: terapia electroconvulsiva; SP: síntomas psicóticos.

Para el tratamiento en pacientes que estando en tratamiento eutimizante presentan un episodio mixto, independientemente de la gravedad del episodio actual y de la presencia o no de ciclación rápida, las siguientes

Figura 9. Clasificación de la adecuación de cada alternativa terapéutica en escenarios correspondientes a pacientes en tratamiento con eutimizantes (litio, valproato o carbamazepina) en el momento de aparición del episodio mixto.

Episodio mixto		Optimizar el eutimizante	Optimizar + APG	Optimizar + arripirazol	Optimizar + olanzapina	Optimizar + quetiapina	Optimizar + risperidona	Optimizar + ziprasidona	Optimizar + clozapina	Cambiar de eutimizante	Cambiar + APG	Cambiar + arripirazol	Cambiar + olanzapina	Cambiar + quetiapina	Cambiar + risperidona	Cambiar + ziprasidona	Cambiar + clozapina	Ahadr eutimizante	Ahadr eutimizante + APG	Ahadr eutimizante + arripirazol	Ahadr eutimizante + olanzapina	Ahadr eutimizante + quetiapina	Ahadr eutimizante + risperidona	Ahadr eutimizante + ziprasidona	Ahadr eutimizante + clozapina	TEC	
Episodios posteriores:																											
- Episodio leve-moderado																											
Ciclación rápida sí		8 A	6 D	7 A	8 A	8 A	8 A	7 A	5 D	6 D	5 D	7 A	7 A	7 A	7 A	7 Dd	4 Dd	8 A	6 D	6 D	6 D	6 D	6 D	6 D	4 Dd	4 D	3 I
Ciclación rápida no		8 A	7 A	7 A	8 A	8 A	7 A	6 Dd	4 D	7 A	5 D	7 A	8 A	8 A	6 D	5 Dd	4 D	7 A	5 D	6 D	6 D	6 D	6 D	5 Dd	4 D	2 I	
- Episodio grave sin SP																											
Ciclación rápida sí		8 A	6 D	7 A	7 A	7 A	7 A	6 D	5 Dd	7 A	6 Dd	7 A	7 A	7 A	7 A	7 Dd	4 Dd	8 A	6 D	7 A	7 A	7 A	7 A	6 Dd	5 D	4 D	
Ciclación rápida no		7 A	6 D	7 A	7 A	7 A	7 A	6 Dd	4 D	6 D	6 D	7 A	7 A	7 A	7 A	6 Dd	4 Dd	8 A	7 A	6 D	6 D	6 D	6 D	6 Dd	4 D	4 D	
- Episodio grave con SP																											
Ciclación rápida sí		7 A	7 A	7 A	7 A	7 A	7 A	7 Dd	4 D	6 D	6 D	7 A	7 A	7 A	7 A	7 Dd	4 Dd	8 A	8 A	8 A	8 A	8 A	8 A	6 Dd	4 Dd	7 A	
Ciclación rápida no		8 A	7 A	7 A	7 A	7 A	8 A	6 Dd	4 D	6 D	6 D	6 D	6 D	6 D	6 D	6 Dd	4 Dd	7 A	6 D	6 D	6 D	6 D	6 D	6 Dd	3 I	6 D	

Apropiado
 Dudoso
 Inapropiado

Los números representan la mediana de las puntuaciones de los panelistas. A: apropiado (los beneficios superan a los riesgos); D: dudoso (riesgos aproximadamente iguales a los beneficios); I: inapropiado (los riesgos superan a los beneficios); d: presencia de desacuerdo entre los panelistas.
 APG: antipsicótico de primera generación; TEC: terapia electroconvulsiva; SP: síntomas psicóticos.

alternativas fueron clasificadas como apropiadas (figura 9): optimizar el eutimizante, añadir otro eutimizante, optimizar el eutimizante junto con la adición de un antipsicótico atípico (excepto ziprasidona que sólo se consideró apropiada en episodios leve-moderados con ciclación rápida y clozapina, que se consideró dudosa en todos los escenarios) y cambiar de eutimizante añadiendo un antipsicótico atípico (excepto en episodios graves con síntomas psicóticos y sin ciclación rápida, donde esta opción se consideró dudosa). Además, a mayor gravedad, se consideró apropiado también el uso de estrategias de tratamiento más intensivo como: añadir un eutimizante más un antipsicótico o la TEC.

En el episodio mixto, la TEC se consideró inapropiada para el tratamiento de episodios leve-moderados o graves sin síntomas psicóticos (si es el primer episodio o si el episodio se da en un paciente sin tratamiento eutimizante y que presenta ciclación rápida). Se consideró dudosa en episodios graves sin síntomas psicóticos (excepto en pacientes sin tratamiento eutimizante con ciclación rápida y en pacientes en su primer episodio, en los que se consideró inapropiada) y en episodios graves con síntomas psicóticos (excepto cuando el episodio tenía lugar en pacientes en tratamiento eutimizante con ciclación rápida, en los cuales se consideró apropiada).

El porcentaje de escenarios con desacuerdo fue mayor en los escenarios correspondientes a pacientes en tratamiento previo con eutimizantes (15,3%) que en los correspondientes a pacientes sin dicho tratamiento (8,3%), aunque la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ($p=0,081$). Las demás variables clínicas (gravedad del episodio, presencia de episodios previos y ciclación rápida) no se asociaron de forma estadísticamente significativa con el nivel de desacuerdo.

Con respecto al desacuerdo en función de las alternativas terapéuticas, en aquéllas que incluían el fármaco ziprasidona se observó un porcentaje mayor de escenarios con desacuerdo que en las que no incluían dicho fármaco (70,4% frente a 6,6%, $p<0,001$), al igual que en las que incluían el fármaco clozapina (40,7% frente a 9,2%, $p<0,001$). También fue mayor el porcentaje de desacuerdo en los 9 escenarios en los que se valoró el uso de lamotrigina como monoterapia (33,3%), que en las demás alternativas terapéuticas valoradas en esos escenarios (7,6%), de forma estadísticamente significativa ($p=0,035$). Por el contrario, en ninguno de los 144 escenarios clínicos en los que se valoraron fármacos individuales pertenecientes al grupo de antipsicóticos atípicos, excepto en el caso de ziprasidona, hubo desacuerdo en las puntuaciones dadas por los expertos. En este mismo sentido, las alternativas que incluían litio también presentaron menor porcentaje de desacuerdo que las que no (0% frente a 13,3%, $p=0,013$).

Episodio agudo de depresión

En la segunda ronda del panel de expertos, el grupo valoró la adecuación de distintas alternativas terapéuticas en 56 escenarios clínicos. Estos escenarios representan diferentes situaciones clínicas en función de si se trata del abordaje de un primer episodio de depresión o de episodios posteriores, del tipo de trastorno bipolar (I ó II), de la presencia de ciclación rápida, de la gravedad del episodio y de si el paciente estaba en tratamiento con un eutimizante o no. En total fueron valoradas 1352 combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica.

Las figuras 10 y 11 muestran, para cada una de las combinaciones valoradas, su clasificación en apropiada, dudosa o inapropiada.

En el tratamiento de la depresión bipolar, ante un paciente con un primer episodio de depresión, cuando el nivel de gravedad es leve se considera apropiado el tratamiento con litio, lamotrigina o quetiapina en monoterapia y cuando es moderado, además se consideran apropiadas las combinaciones de un ISRS con litio o un anticonvulsivante, tanto en pacientes con trastorno bipolar tipo I como tipo II. Para episodios graves, en pacientes con trastorno bipolar tipo I, son apropiadas las combinaciones de un ISRS con litio, con un anticonvulsivante o con un antipsicótico atípico, y en presencia de síntomas psicóticos también la combinación de litio con un antipsicótico atípico y la TEC. En pacientes con trastorno bipolar tipo II con episodio de depresión grave, además de las combinaciones anteriores, se clasificaron como apropiadas la monoterapia con quetiapina o con lamotrigina (esta última sólo en ausencia de síntomas psicóticos).

Para el tratamiento de episodios de depresión subsiguientes, en pacientes sin tratamiento eutimizante, los resultados son parecidos que para el primer episodio, salvo ligeras diferencias como una mayor indicación para las combinaciones de litio con un anticonvulsivante (que para los primeros episodios fue clasificada como dudosa independientemente de la gravedad del episodio) y de litio con un ISRS en episodios leves (que para los primeros episodios leves fue clasificada como dudosa) y una menor indicación para el tratamiento con un anticonvulsivante asociado a un ISRS, que fue clasificado como apropiado en primeros episodios moderados o graves, mientras que en episodios posteriores solo fue clasificado como apropiado en algunos de estos escenarios graves sin síntomas psicóticos o en episodios leves (en trastorno bipolar tipo II).

En función de la presencia o no de ciclación rápida, se observan algunas diferencias en la indicación de la monoterapia con quetiapina:

Figura 10. Clasificación de la adecuación de cada alternativa terapéutica en escenarios correspondientes a pacientes sin tratamiento con eutimizantes en el momento de aparición del episodio depresivo.

Episodio agudo de depresión																						
	Monoterapia con litio	Monoterapia con haloperidol	Monoterapia con aripiprazol	Monoterapia con olanzapina	Monoterapia con quetiapina	Monoterapia con risperidona	Monoterapia con ziprasidona	Monoterapia con clozapina	Monoterapia con carbamazepina	Monoterapia con lamotrigina	Monoterapia con oxcarbazepina	Monoterapia con valproato	Litio + haloperidol	Litio + AA	Litio + AC	Litio + ISRS	AC + AA	AC + ISRS	AA + ISRS	AA + haloperidol	Dos AA	TEC
Primer episodio:																						
- Trastorno bipolar tipo I																						
- Episodio leve	7A	11	21	21	7A	21	21	21	4D	8A	4D	5Dd	11	5D	4D	6D	21	5D	5D	11	21	21
- Episodio moderado	7A	11	21	21	8A	21	21	21	31	7A	31	31	21	5D	5D	7A	4D	7A	5D	21	21	4D
- Episodio grave sin SP	6D	11	21	31	6D	21	21	21	31	5D	31	31	21	5Dd	5D	7A	4D	8A	7A	21	11	5D
- Episodio grave con SP	5D	21	21	21	7Dd	21	21	21	31	5D	31	31	4D	7A	6D	8A	6D	8A	6D	21	21	7A
- Trastorno bipolar tipo II																						
- Episodio leve	8A	11	21	31	8A	31	31	21	5D	8A	4D	5D	21	5D	4D	6D	4D	6D	5D	21	21	21
- Episodio moderado	7A	11	31	4D	7A	31	21	21	5D	8A	4D	5D	21	5D	5D	7A	4D	7A	6D	21	21	31
- Episodio grave sin SP	6D	11	21	31	7A	21	21	21	4D	8A	4D	5D	21	2Dd	6D	8A	5D	8A	6D	21	21	6D
- Episodio grave con SP	5D	11	21	21	7A	21	21	21	31	4D	31	31	21	7A	6D	8A	6D	7A	6D	21	21	8A
⊠ Episodios posteriores:																						
- Trastorno bipolar tipo I																						
- Episodio leve	8A	11	11	11	8Dd	11	11	21	4D	8A	4D	5D	21	5D	5D	7A	4D	6D	5D	21	21	21
Ciclación rápida sí	8A	11	31	31	7A	31	31	4D	8A	4D	4D	6D	21	4D	4Dd	7A	4D	6D	5D	21	21	21
Ciclación rápida no	8A	11	31	31	7A	31	31	4D	8A	4D	4D	6D	21	4D	4Dd	7A	4D	6D	5D	21	21	21
- Episodio moderado	7A	11	11	11	6D	4D	11	21	5D	6D	4D	5D	21	6D	7A	6D	6D	6D	6D	11	31	31
Ciclación rápida sí	7A	11	31	31	7A	31	31	4D	8A	4D	4D	6D	21	6D	5,5D	8A	6D	6D	5D	21	21	31
Ciclación rápida no	7A	11	31	31	7A	31	31	4D	8A	4D	4D	6D	21	6D	5,5D	8A	6D	6D	5D	21	21	31
- Episodio grave sin SP	6D	11	11	11	7A	11	11	4D	4D	5D	4D	5D	21	7A	7A	7A	7A	7A	7A	11	11	5D
Ciclación rápida sí	7A	11	21	31	6D	31	21	31	4D	6D	31	5D	31	7A	7A	8A	7A	7A	5D	21	21	7A
Ciclación rápida no	7A	11	21	31	6D	31	21	31	4D	6D	31	5D	31	7A	7A	8A	7A	7A	5D	21	21	7A
- Episodio grave con SP	6D	11	11	21	7A	11	11	31	4D	5D	4D	5D	31	7A	7A	6Dd	6Dd	6Dd	6Dd	11	11	8A
Ciclación rápida sí	6D	11	31	31	6D	31	31	31	4Dd	31	4Dd	31	5D	21	7A	7A	7A	7A	5D	21	21	8A
Ciclación rápida no	6D	11	31	31	6D	31	31	31	4Dd	31	4Dd	31	5D	21	7A	7A	7A	7A	5D	21	21	8A

Episodio agudo de depresión (continuación)																						
	Monoterapia con litio	Monoterapia con haloperidol	Monoterapia con aripiprazol	Monoterapia con olanzapina	Monoterapia con quetiapina	Monoterapia con risperidona	Monoterapia con ziprasidona	Monoterapia con clozapina	Monoterapia con carbamazepina	Monoterapia con oxcarbazepina	Monoterapia con valproato	Lito + haloperidol	Lito + AA	Lito + AC	Lito + ISRS	AC + AA	AC + ISRS	AA + ISRS	AA + haloperidol	Dos AA	TEC	
- Trastorno bipolar tipo II																						
- Episodio leve																						
Ciclación rápida sí	8A	11	4D	5Dd	6D	21	21	21	31	8A	4Dd	6D	21	5D	5D	5D	5D	5D	5D	11	31	11
Ciclación rápida no	7A	11	31	5D	7A	31	21	21	5D	8A	5D	6D	21	5D	5D	7A	5D	7A	5D	21	21	11
- Episodio moderado																						
Ciclación rápida sí	8A	11	21	5Dd	7A	4D	21	21	4Dd	8A	5D	6D	21	5D	7A	5D	5D	5D	5D	11	21	31
Ciclación rápida no	8A	11	31	4D	7A	31	21	21	4D	9A	5D	6D	21	6D	6D	7A	6D	6D	6D	5D	21	31
- Episodio grave, sin SP																						
Ciclación rápida sí	7A	11	11	4D	6D	31	11	21	31	7A	4D	5D	21	6D	8A	6D	6D	6D	6D	11	21	7A
Ciclación rápida no	7A	11	21	4D	6D	21	21	21	31	7A	31	4D	21	7A	6D	8A	6D	7A	7A	21	4D	7A
- Episodio grave con SP																						
Ciclación rápida sí	6D	11	11	4D	4D	31	11	21	21	5Dd	21	4D	21	8A	8A	7A	7A	7A	7A	11	21	8A
Ciclación rápida no	6D	11	31	5D	6Dd	31	31	21	21	4Dd	21	5D	21	8A	6Dd	7A	7Dd	6D	8A	21	21	8A

A apropiado
 Dudoso
 Inapropiado
 Alternativa no valorada

Los números representan la mediana de las puntuaciones de los panelistas. A: apropiado (los beneficios superan a los riesgos); D: dudoso (riesgos aproximadamente iguales a los beneficios); I: inapropiado (los riesgos superan a los beneficios); d: presencia de desacuerdo entre los panelistas.

AA: antipsicótico atípico; AC: anticonvulsivante; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TEC: terapia electroconvulsiva; SP: síntomas psicóticos.

en episodios leves o moderados en pacientes con trastorno bipolar tipo I o leves en trastorno bipolar tipo II, esta opción se considera apropiada cuando no hay ciclación rápida, y dudosa en presencia de ciclación rápida. En el otro sentido, la combinación de litio con un anticonvulsivante tiene mayor indicación en presencia de ciclación rápida que en su ausencia.

En general se observa que a mayor gravedad del episodio, más combinaciones de fármacos son apropiadas, mientras que las alternativas en monoterapia pasan a ser dudosas. Cabe destacar que la combinación de un anticonvulsivante con un ISRS se consideraría apropiada en episodios graves sin síntomas psicóticos, mientras que en presencia de dichos síntomas pasa a ser clasificada como dudosa. En escenarios correspondientes al trastorno bipolar tipo I, la combinación de un antipsicótico atípico con un ISRS sería apropiada en episodios graves con síntomas psicóticos y dudosa en su ausencia.

Aunque los resultados son similares en escenarios de trastorno bipolar tipo I y tipo II, se observan algunas diferencias en la valoración realizada de las siguientes opciones terapéuticas: la monoterapia con olanzapina se clasificó como inapropiada para el tratamiento de los episodios de depresión en pacientes con trastorno bipolar tipo I, mientras que se consideró dudosa en pacientes con trastorno bipolar tipo II (en segundo o posteriores episodios depresivos); en este mismo sentido, la monoterapia con lamotrigina presentó más indicaciones clasificadas como apropiadas en escenarios correspondientes a trastorno bipolar tipo II que en tipo I; por el contrario, la carbamazepina en monoterapia resultó inapropiada en la mayor parte de los escenarios correspondientes a pacientes con trastorno bipolar tipo II, mientras que en muchos de los correspondientes al tipo I se consideró dudosa.

En cuanto a las indicaciones inapropiadas, fueron clasificadas como tales para el tratamiento de pacientes con un episodio de depresión bipolar, independientemente de la gravedad del mismo, tanto la monoterapia con antipsicóticos atípicos distintos de la quetiapina y la olanzapina, como las combinaciones de dos antipsicóticos atípicos, o cualquier alternativa que incluya haloperidol.

Los resultados observados sobre el tratamiento de pacientes con un episodio de depresión bipolar aparecido durante el tratamiento eutimizante (figura 11), son similares independientemente de que el eutimizante utilizado fuera el litio o un anticonvulsivante (valproato o carbamazepina). Las estrategias terapéuticas siguientes se consideraron apropiadas en todos los escenarios valorados: optimizar el eutimizante, optimizar el eutimizante y añadir quetiapina o un ISRS (excepto en presencia de ciclación rápida), y añadir un eutimizante. Por el contrario, fueron clasificadas como inapropiadas las

alternativas que incluían añadir haloperidol, clozapina o ziprasidona (en el caso de esta última, en muchos casos la indicación resultó clasificada como dudosa, a pesar de que la mediana de las puntuaciones era menor de 4, debido a la presencia de desacuerdo entre las puntuaciones dadas por los expertos).

No se observan diferencias importantes en los resultados en función del tipo de trastorno bipolar, ni de la presencia o ausencia de ciclación rápida. Se aprecian algunas diferencias en función de la gravedad del episodio depresivo, observándose que en escenarios graves (con o sin síntomas psicóticos) se consideran apropiadas, además de las opciones señaladas anteriormente, las siguientes: cambiar de eutimizante y añadir quetiapina o un ISRS, y añadir un eutimizante junto con quetiapina o un ISRS.

Hubo ligeras diferencias en función del eutimizante que estuviera tomando el paciente: la opción de cambiar de eutimizante y añadir un ISRS fue clasificada como apropiada en más escenarios cuando el eutimizante era un anticonvulsivante que cuando era el litio; en el otro sentido, en episodios moderados o graves sin síntomas psicóticos, en trastorno bipolar tipo I, la opción de cambiar de eutimizante y añadir aripiprazol resultó clasificada como inapropiada cuando el estabilizador del ánimo utilizado era un anticonvulsivante y como dudosa cuando era litio.

En el tratamiento de pacientes en depresión bipolar, en general la TEC se consideró inapropiada para episodios leves o moderados, dudosa para episodios graves sin síntomas psicóticos cuando se trataba del primer episodio depresivo y apropiada para episodios graves con síntomas psicóticos o sin dichos síntomas si se trataba del segundo o posteriores episodios depresivos.

El porcentaje de escenarios con desacuerdo fue mayor en los escenarios correspondientes a pacientes con trastorno bipolar tipo II que con tipo I (7,5% frente a 4%, $p=0,005$), en escenarios con al menos un episodio previo de depresión que en los correspondientes al primer episodio depresivo (6,3% frente a 2,3%, $p=0,033$) y cuando el episodio actual era grave con síntomas psicóticos que con otro nivel de gravedad (9,2% frente a 4,6%, $p=0,002$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de desacuerdo en función de la presencia o no de ciclación rápida o de tratamiento con eutimizantes en el momento del episodio actual.

Se observó mayor porcentaje de escenarios con desacuerdo en las alternativas que incluían la combinación de dos o más fármacos que en las de monoterapia (7,1% frente a 3,1%, $p=0,006$). En las combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica que incluían clozapina, haloperidol, otro antipsicótico de primera generación, risperidona o TEC no hubo desacuerdo entre las puntuaciones de los expertos. En cambio, los casos en los que hubo mayor porcentaje de desacuerdo fueron los correspondientes a alternativas que incluían olanzapina, quetiapina, ziprasidona o lamotrigina (20,8%, 10%, 12,5% y 12,5%, respectivamente). En los escenarios en los que se valoraron alternativas que incluían la utilización de un ISRS se observó desacuerdo en el 3,1%.

Mantenimiento a largo plazo

En la segunda ronda del panel de expertos, el grupo valoró la adecuación de distintas alternativas terapéuticas en 38 escenarios clínicos correspondientes al tratamiento de mantenimiento para la prevención de nuevos episodios. Estos escenarios representan diferentes situaciones clínicas en función de las características del último episodio agudo (polaridad, si era el primero que experimentaba el paciente o no y su gravedad), del tipo de trastorno bipolar (I ó II), de la presencia de historia de depresión mayor, de la sintomatología en la fase estable y de la polaridad predominante de la enfermedad. En total fueron valoradas 809 combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica.

La figura 12 muestra, para cada una de las combinaciones valoradas, su clasificación en apropiada, dudosa o inapropiada.

Como tratamiento de mantenimiento tras un primer episodio de hipomanía las opciones clasificadas como apropiadas son el litio, la quetiapina, la lamotrigina (cuando hay síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable) y el valproato (cuando el paciente está sin síntomas en la fase estable), todas ellas en monoterapia. Tras posteriores episodios

de hipomanía, además de las anteriores se consideran apropiadas en determinadas situaciones, en función de la polaridad predominante y de la presencia o no de síntomas depresivos subsindrómicos, la monoterapia con carbamazepina u oxcarbazepina y las combinaciones de litio con un antipsicótico atípico, con un anticonvulsivante o con un ISRS y de un anticonvulsivante con un antipsicótico atípico o con un ISRS. Las opciones que incluyen haloperidol, otro antipsicótico de primera generación, ziprasidona, clozapina o la combinación de dos antipsicóticos atípicos fueron consideradas en general inapropiadas.

Tras un episodio de manía, sea el primero o subsiguientes, la monoterapia con litio o con valproato fueron clasificadas como alternativas apropiadas en todos los escenarios clínicos valorados, y la monoterapia con carbamazepina, oxcarbazepina o lamotrigina en la mayoría de ellos, al igual que las combinaciones de litio con un anticonvulsivante o con un antipsicótico atípico. La lamotrigina fue considerada dudosa en vez de apropiada principalmente en escenarios con polaridad predominante maniaca, sin polaridad predominante o sin historia de depresión mayor. La monoterapia con un antipsicótico atípico tras un episodio de manía se clasificó como dudosa en la mayor parte de los escenarios, con la excepción de los fármacos ziprasidona y clozapina que, al igual que lo observado para el mantenimiento tras un episodio hipomaniaco, fueron clasificadas como inapropiadas. En el caso de aripiprazol, su indicación resultó dudosa en la mayor parte de los escenarios, pero tras un primer episodio de manía si hay síntomas depresivos subsindrómicos se clasificó como inapropiado. Del mismo modo se clasificaron como inapropiadas las alternativas que incluyen haloperidol, otro antipsicótico de primera generación o dos antipsicóticos atípicos combinados.

Respecto al tratamiento de mantenimiento tras el primer episodio de depresión, tanto en pacientes con trastorno bipolar tipo I como tipo II, se consideraron apropiadas en todos los escenarios valorados la monoterapia con litio, lamotrigina o valproato y la combinación de litio con un ISRS (sólo valorada en presencia de síntomas depresivos subsindrómicos); se consideraron dudosas la monoterapia con aripiprazol, olanzapina o quetiapina y la combinación de litio con un antipsicótico atípico o de un anticonvulsivante con un ISRS o con un antipsicótico atípico. Fueron clasificadas como inapropiadas la monoterapia con risperidona, ziprasidona o clozapina, las alternativas que incluyen haloperidol u otro antipsicótico de primera generación en monoterapia o combinados con otros fármacos y las combinaciones de un antipsicótico atípico con un ISRS o de dos antipsicóticos atípicos. Además, en determinados casos se consideraron apropiadas otras alternativas, como la combinación de litio con un anticonvulsivante en pacientes con trastorno bipolar tipo I o con trastorno bipolar tipo II

que presenten síntomas depresivos subsindrómicos o la monoterapia con carbamazepina o con oxcarbazepina en pacientes con trastorno bipolar tipo II (esta última apropiada en casos sin síntomas residuales y dudosa si hay síntomas depresivos subsindrómicos).

Tras un segundo o posterior episodio de depresión bipolar, los resultados son similares a los observados tras un primer episodio depresivo. Se clasificaron como apropiadas en todos los escenarios la monoterapia con litio o con valproato y la combinación de litio con un anticonvulsivante; se consideraron dudosas la monoterapia con aripiprazol (excepto en determinados escenarios de trastorno bipolar tipo II en los que se consideró inapropiada), con olanzapina, quetiapina o risperidona (excepto en determinados escenarios donde se clasificó como inapropiada) y la combinación de un antipsicótico atípico con un ISRS (excepto en el trastorno bipolar tipo I en ausencia de síntomas en la fase estable y sin polaridad predominante, donde se clasificó como inapropiada, o en presencia de síntomas depresivos subsindrómicos y con polaridad predominante depresiva, donde se clasificó como apropiada); se clasificaron como inapropiadas la monoterapia con ziprasidona, clozapina, haloperidol u otro antipsicótico de primera generación, la combinación de litio con un antipsicótico de primera generación (excepto en ciertos escenarios, principalmente correspondientes al trastorno bipolar tipo I, donde se clasificó como dudosa), de un antipsicótico atípico con uno de primera generación o de dos antipsicóticos atípicos. Las demás alternativas de anticonvulsivantes en monoterapia fueron clasificadas como apropiadas en la mayoría de los escenarios, excepto en las situaciones siguientes, en las que se consideraron dudosas: lamotrigina en ausencia de síntomas durante la fase estable y/o con polaridad predominante maniaca, y carbamazepina y oxcarbazepina en pacientes con síntomas depresivos subsindrómicos y sin polaridad predominante. La combinación de litio con un antipsicótico atípico se consideró apropiada, excepto cuando en la fase estable el paciente se encuentra asintomático y la polaridad predominante no es maniaca, situaciones en las que se consideró dudosa. Las combinaciones de litio o un anticonvulsivante con un ISRS resultaron apropiadas, salvo cuando la polaridad predominante es maniaca o en casos de trastorno bipolar tipo I asintomáticos en la fase estable y sin polaridad predominante o en casos de trastorno bipolar tipo II asintomáticos, situaciones todas ellas en las que se clasificaron como dudosas (en los escenarios correspondientes a pacientes asintomáticos y con polaridad predominante maniaca no se valoraron las alternativas que incluían un ISRS). Por último, la combinación de un anticonvulsivante con un antipsicótico atípico resultó apropiada en pacientes con trastorno bipolar tipo I con síntomas depresivos subsindrómicos o asintomáticos con polaridad predominante maniaca, y en pacientes con trastorno bipolar tipo II con síntomas depresivos subsindrómicos y

polaridad predominante maniaca o sin polaridad predominante; en los demás escenarios fue considerada dudosa.

En función de la polaridad del último episodio y de si se trataba del primer episodio o no, el porcentaje de desacuerdo encontrado en las combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica valoradas fue del 7,3% para el tratamiento de mantenimiento tras un primer episodio de hipomanía, 5,4% tras posteriores episodios de hipomanía, 0% tras un primer episodio de manía, 9,3% tras posteriores episodios de manía, 6,1% tras un primer episodio de depresión y 3,5% tras posteriores episodios de depresión. No se observaron diferencias en cuanto al grado de acuerdo en función de otras variables clínicas como el tipo de trastorno bipolar, la presencia de síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable o la polaridad predominante en la enfermedad.

En cuanto al nivel de desacuerdo por alternativa terapéutica, a nivel de grupo farmacológico se observó que aquéllas que incluían antipsicóticos atípicos presentaron un mayor porcentaje de escenarios en los que había desacuerdo entre las puntuaciones de los panelistas que aquéllas que no incluían fármacos de este grupo (7,5% frente a 1,8%, $p < 0,001$). Lo contrario se observó en el caso de las alternativas que incluían antipsicóticos de primera generación, entre las que sólo hubo un 0,5% de desacuerdo comparado con el 5,7% en los casos que no incluían fármacos de dicho grupo ($p = 0,003$). A nivel de fármacos individuales, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de desacuerdo; en el caso de aripiprazol y olanzapina, aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas ($p = 0,083$), el porcentaje de desacuerdo fue mayor en las alternativas que incluían dichos fármacos (10,5%) que en las que no los incluían (4,2%).

Ciclación rápida

En este apartado se presentan los resultados correspondientes a pacientes que han presentado cuatro ó más episodios en el último año. Las figuras 13 y 14 muestran, en función de las características del episodio actual, la clasificación de cada una de las alternativas terapéuticas valoradas en apropiada, dudosa o inapropiada. Esta información se encuentra también dentro de los apartados correspondientes a cada tipo de episodio agudo descritos anteriormente, pero se han querido agrupar aquí todos los resultados correspondientes a escenarios con ciclación rápida, para mostrar una visión global de los resultados en este grupo de pacientes.

Figura 13. Clasificación de la adecuación de cada alternativa terapéutica valorada en cicladores rápidos sin tratamiento actual con eutimizantes, en función de las características del último episodio.

		Ciclación rápida. Sin tratamiento actual con eutimizantes																				
EPISODIO ACTUAL	TRASTORNO BIPOLAR	GRAVEDAD DEL EPISODIO	Monoterapia con litio	Monoterapia con haloperidol	Monoterapia con otro APG	Monoterapia con aripiprazol	Monoterapia con olanzapina	Monoterapia con quetiapina	Monoterapia con risperidona	Monoterapia con ziprasidona	Monoterapia con cizapina	Monoterapia con carbamazepina	Monoterapia con lamotrigina	Monoterapia con oxcarbezepina	Monoterapia con valproato	Litio + APG*	Litio + AA	Litio + AC	AC + AA	AA + APG*	Dos AA	TEC
Hipomanía	Tipo I		7A	21	4D	5D	6D	7A	5D	5D	21	6D	31	6D	7A	5D	8A	7A	8A	5D	4D	///
	Tipo II		7A	21	2,5I	5D	5D	5D	5D	4D	21	7A	6Dd	6D	7A	5D	7A	7A	7A	31	31	///
Manía		- Leve-moderado	8A	31	4D	6D	6D	6D	6D	5D	4D	6D	21	6D	7A	7A	8A	8A	7A	31	15D	11
		- Grave sin SP	6D	21	5Dd	6D	7Dd	7A	4D	4D	6D	21	5D	6D	6,5D	8A	8A	8A	8A	5D	5D	21
		- Grave con SP	6D	4D	6D	6D	7A	7A	6D	5Dd	5D	6D	21	5D	6D	7A	7A	7A	7A	5D	5D	5D
Mixto		- Leve-moderado	7A	4D	5D	6D	6D	6D	5D	6D	4D	6D	3Dd	6D	7A	6D	8A	8A	8A	4D	15D	21
		- Grave sin SP	6D	21	5D	6D	7A	7A	6D	5D	7A	5D	6D	7A	7A	8A	8A	8A	8A	4D	5D	31
		- Grave con SP	5D	31	4D	5D	7A	7A	7A	6Dd	4D	6D	31	6D	7A	6D	8A	7A	8A	5D	6D	5D
Depresión		- Leve	8A	11	///	11	11	8Dd	11	11	21	4D	8A	4D	5D	21	5D	5D	5D	21	21	21
	Tipo I	- Moderado	7A	11	11	6D	4D	11	21	5D	6D	4D	8A	4D	5D	21	6D	7A	6D	11	21	31
		- Grave sin SP	6D	11	11	11	7A	11	7A	11	4D	4D	5D	4D	5D	21	7A	7A	7A	11	11	5D
Depresión		- Grave con SP	6D	11	11	21	7A	11	11	31	4D	5D	4D	5D	21	7A	7A	6Dd	11	11	8A	
		- Leve	8A	11	4D	5Dd	6D	21	21	21	31	8A	4Dd	6D	21	5D	5D	5D	11	31	11	
	Tipo II	- Moderado	8A	11	///	5Dd	7A	4D	21	21	4Dd	8A	5D	6D	21	5D	7A	5D	11	21	31	
Depresión		- Grave sin SP	7A	11	11	4D	6D	31	11	21	31	7A	4D	5D	21	6D	8A	6D	11	21	7A	
		- Grave con SP	6D	11	11	4D	4D	31	11	21	21	21	5Dd	21	4D	21	8A	8A	7A	11	21	8A

* En el caso de la depresión la valoración hace referencia sólo al haloperidol.

Los números representan la mediana de las puntuaciones de los panelistas. A: apropiado (los beneficios superan a los riesgos); D: dudoso (riesgos aproximadamente iguales a los beneficios); I: inapropiado (los riesgos superan a los beneficios); d: presencia de desacuerdo entre los panelistas.

APG: antipsicótico de primera generación; AA: antipsicótico atípico; AC: anticonvulsivante; TEC: terapia electroconvulsiva; SP: síntomas psicóticos.

Situaciones especiales

En la segunda ronda del panel de expertos, el grupo valoró la adecuación de distintas alternativas terapéuticas en dieciséis escenarios clínicos, correspondientes a diferentes situaciones que pueden presentarse de forma concomitante al propio trastorno bipolar y que pueden modificar la relación riesgo-beneficio del tratamiento con determinados fármacos.

La figura 15 muestra, para cada uno de los fármacos valorados, su clasificación en apropiado, dudoso o inapropiado en cada una de las situaciones clínicas propuestas. La valoración corresponde al uso de cada fármaco en general, independientemente de si el tratamiento es en monoterapia o con más de un fármaco.

Figura 15. Clasificación de la adecuación de cada fármaco en presencia de determinadas situaciones o condiciones del paciente.

Situaciones especiales															
	Litio	Haloperidol	Otro APG	Aripiprazol	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Clozapina	Carbamazepina	Lamotrigina	Oxcarbazepina	Valproato	ISRS	TEC
Trastorno límite de la personalidad	7 A	5 D	6 D	7 A	7 A	7 A	5 D	6 D	3 I	7 A	7 A	7 A	8 A	7 A	2 I
Abuso / Dependencia de alcohol	7 A	5,5 D	5,5 D	7 A	7 A	7 A	6 D	5 D	4 D	5 D	6 D	6 D	5 Dd	6 D	5 Dd
Abuso / Dependencia de otras sustancias	5 D	6 D	6 D	8 A	7 A	8 A	7 A	5 D	2 I	5 D	5 D	5 D	5 Dd	5 D	5 Dd
Insuficiencia renal	1 I	5 D	5 D	7 A	7 A	7 A	7 A	5 Dd	5 Dd	5 D	5 D	5 D	5 D	7 A	7 A
Diabetes mellitus	7 A	7 A	7,5 A	8 A	2 I	3 I	6 D	7 A	2 I	6 D	7 A	6 D	7 A	8 A	8 A
Sobrepeso	6 D	6 D	6 D	8 A	2 I	3 I	5 D	7 A	2 I	6 D	7 A	6 D	5 D	6 D	7 A
Riesgo cardiovascular	6 D	6 D	6,5 D	7 A	4 D	4 D	5 D	5 Dd	5 D	7 A	8 A	7 A	7 A	7 A	7 A
Historia de rash cutáneo	6 D	7 A	7 A	7 A	7 A	8 A	7 A	8 A	5 Dd	4 D	1 I	4 D	4 D	6 D	8 A
Enfermedad cardíaca	5 D	5 D	6 D	5 D	5 D	6 D	6 D	4 D	5 D	7 A	6 D	7 A	7 A	7 A	5 D
Insuficiencia hepática	6 D	5 D	5 D	6 D	5 D	5 D	5 D	5 D	5 Dd	4 D	5 D	4 D	4 D	6 D	7 A
Mujer en edad fértil	5 Dd	6 D	6 D	6 D	7 A	6 D	6 D	6 D	6 D	5 Dd	8 A	6 D	6 D	8 A	8 A
Embarazo	2 I	5 D	4,5 D	5 D	5 D	5 D	5 D	5 D	3 I	2 I	5 Dd	2 I	2 I	4 Dd	8 A
Periodo de lactancia	2 I	6 Dd	2 I	2 I	3 I	2 I	2 I	2 I	2 I	2 I	3 I	2 I	2 I	2 I	6 D
Mayores de 65 años	7 A	6 D	6 D	7 A	6 D	7 A	7 A	6 D	5 D	6 D	7 A	6 D	6 D	8 A	8 A
Epilepsia	7 A	6 D	4 D	6 D	6 D	6 D	6 D	6 D	3 I	8 A	8 A	8 A	8 A	7 A	7 A
Enfermedades dermatológicas	4 D	7 A	7 A	8 A	8 A	8 A	8 A	8 A	5 Dd	4 Dd	2 I	4 Dd	3 I	7 A	8 A

■ Apropiado □ Dudoso ■ Inapropiado

Los números representan la mediana de las puntuaciones de los panelistas. A: apropiado (los beneficios superan a los riesgos); D: dudoso (riesgos aproximadamente iguales a los beneficios); I: inapropiado (los riesgos superan a los beneficios); d: presencia de desacuerdo entre los panelistas.

APG: antipsicótico de primera generación; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TEC: terapia electroconvulsiva.

En la valoración realizada por los expertos sobre la indicación del litio se observa que en caso de comorbilidades como el trastorno límite de la personalidad, el abuso/dependencia de alcohol, la diabetes mellitus, la

epilepsia o en pacientes mayores de 65 años las puntuaciones son altas, indicando que en estos casos la indicación del litio para el tratamiento del trastorno bipolar no se vería afectada o sería especialmente apropiada. Por el contrario, en presencia de insuficiencia renal y durante el embarazo y la lactancia, las puntuaciones son muy bajas, indicando que debería evitarse el uso de este fármaco en dichas circunstancias.

El haloperidol presentó puntuaciones intermedias para la mayor parte de las situaciones valoradas. Ninguna situación fue puntuada en el extremo inferior de la escala, lo cual indica que ninguna de ellas supondría una contraindicación absoluta para el tratamiento con haloperidol. En el caso de la diabetes mellitus, los antecedentes de rash cutáneo o enfermedades dermatológicas, las puntuaciones fueron más altas, lo cual indicaría que en presencia de estas comorbilidades el haloperidol podría ser una buena alternativa en caso de estar indicado por el cuadro clínico del paciente. En el grupo de otros antipsicóticos de primera generación los resultados son prácticamente superponibles a los del haloperidol, con las excepciones del embarazo, donde la puntuación fue algo menor y del periodo de lactancia, donde la puntuación fue muy baja, indicando que en general no deberían administrarse fármacos de este grupo en mujeres que deseen mantener la lactancia materna.

Los fármacos del grupo de antipsicóticos atípicos (con la excepción de la clozapina) tienen en común una puntuación alta para las situaciones de historia de rash cutáneo y enfermedades dermatológicas, indicando que su indicación no se vería afectada por la presencia de dichos antecedentes o incluso que serían una alternativa especialmente indicada en estos casos; también presentan todos ellos puntuaciones intermedias para su uso en presencia de enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática, epilepsia o en el embarazo y puntuaciones bajas para el periodo de lactancia. En las demás situaciones valoradas se observan ciertas diferencias entre los distintos fármacos del grupo. En presencia de trastorno límite de la personalidad o abuso/dependencia de alcohol, aripiprazol, olanzapina y quetiapina presentaron puntuaciones altas, y risperidona y ziprasidona puntuaciones intermedias; en presencia de abuso/dependencia de otras sustancias aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona presentaron una puntuación alta, y ziprasidona intermedia; en la insuficiencia renal, aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona puntuaron alto, y ziprasidona tuvo una puntuación intermedia; en caso de diabetes mellitus o de sobrepeso, aripiprazol y ziprasidona obtuvieron puntuaciones altas, risperidona intermedias y olanzapina y quetiapina bajas. En presencia de riesgo cardiovascular elevado, aripiprazol fue puntuado alto, mientras que los demás antipsicóticos atípicos obtuvieron una puntuación intermedia. La puntuación sobre su uso en mujeres en edad fértil fue intermedia en todos

los fármacos del grupo excepto en olanzapina, para el que la puntuación fue algo mayor. Por último, con respecto al uso de antipsicóticos atípicos en pacientes mayores de 65 años, aripiprazol, quetiapina y risperidona obtuvieron puntuaciones altas y olanzapina y ziprasidona intermedias. Los resultados obtenidos para la clozapina muestran que en general su uso sería inapropiado en las situaciones siguientes: trastorno límite de la personalidad, abuso/dependencia de sustancias, diabetes mellitus, sobrepeso, epilepsia, embarazo y lactancia. En las demás situaciones valoradas, la puntuación resultante fue intermedia y, en muchos de los casos con desacuerdo entre los expertos, como es el caso de la insuficiencia renal, la historia de rash cutáneo, la insuficiencia hepática o la coexistencia de alguna enfermedad dermatológica.

En cuanto a los fármacos del grupo de los anticonvulsivantes, carbamazepina y oxcarbazepina mostraron un patrón semejante, con puntuaciones altas en presencia de trastorno límite de la personalidad, riesgo cardiovascular elevado, enfermedad cardíaca o epilepsia, puntuaciones bajas en el embarazo y la lactancia y puntuaciones intermedias en las demás situaciones valoradas (abuso/dependencia de alcohol u otras sustancias, insuficiencia renal, diabetes mellitus, sobrepeso, historia de rash cutáneo, insuficiencia hepática, enfermedades dermatológicas o en mujeres en edad fértil o pacientes mayores de 65 años). Lamotrigina obtuvo puntuaciones altas para casos son trastorno límite de la personalidad, diabetes mellitus, sobrepeso, riesgo cardiovascular alto, mujeres en edad fértil, pacientes mayores de 65 años o con epilepsia; hubo desacuerdo entre los expertos en la valoración de su uso durante el embarazo y se consideró inapropiada durante el periodo de lactancia y en presencia de enfermedades dermatológicas o antecedentes de rash cutáneo; en casos de abuso/dependencia de alcohol u otras sustancias, de insuficiencia renal, enfermedad cardíaca o insuficiencia hepática obtuvo puntuaciones intermedias, lo cual indica que en presencia de dichas comorbilidades podría aumentar el riesgo de efectos adversos o disminuir su efectividad. El valproato presentó puntuaciones más altas en el trastorno límite de la personalidad y en la epilepsia, seguidas de la diabetes mellitus, el riesgo cardiovascular y la enfermedad cardíaca. En presencia de estas comorbilidades, en caso de estar indicado el uso de valproato desde el punto de vista del trastorno bipolar, podría ser especialmente apropiada su elección. En presencia de enfermedades dermatológicas habría que considerar otras opciones antes que el valproato y debería evitarse su administración durante el embarazo y el periodo de lactancia.

Los ISRS presentaron puntuaciones intermedias en la valoración de su indicación en pacientes con comorbilidades asociadas como abuso/dependencia de alcohol u otras sustancias, sobrepeso, historia de rash cutáneo o insuficiencia hepática. Hubo desacuerdo entre los expertos en

la valoración de su uso durante el embarazo, mientras que se consideró inapropiada su administración durante la lactancia materna. En presencia de trastorno límite de la personalidad, insuficiencia renal, diabetes mellitus, riesgo cardiovascular elevado, enfermedad cardíaca, epilepsia, enfermedad dermatológica o en el tratamiento de pacientes mayores de 65 años o de mujeres en edad fértil las puntuaciones fueron altas, indicando que dichas situaciones no limitarían la indicación de estos fármacos o incluso podrían hacer que estuvieran especialmente indicados con respecto a otras alternativas también apropiadas para un caso concreto.

Por último, la TEC se consideró inapropiada en presencia de trastorno límite de la personalidad; obtuvo puntuaciones intermedias en caso de abuso/dependencia de alcohol u otras sustancias, enfermedad cardíaca y durante el periodo de lactancia; en las demás situaciones obtuvo puntuaciones altas, indicando que no supondrían una limitación para su aplicación.

Los fármacos y situaciones especiales en las que las puntuaciones de los expertos resultaron en desacuerdo fueron: el valproato y la TEC en caso de Abuso / Dependencia de alcohol o de otras sustancias (13,3% de desacuerdo en estos escenarios), la ziprasidona y la clozapina en presencia de Insuficiencia renal (13,3%), la ziprasidona en caso de Riesgo cardiovascular (6,7%), la clozapina en presencia de Historia de rash cutáneo o de Insuficiencia hepática (6,7%), el litio y la carbamazepina en Mujeres en edad fértil (13,3%), la lamotrigina y los ISRS en el Embarazo (13,3%), el haloperidol durante el Periodo de lactancia (6,7%) y la clozapina, la carbamazepina y la oxcarbazepina en presencia de Enfermedades dermatológicas (20%).

Discusión

El tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar suele requerir un abordaje multidisciplinar y el empleo de intervenciones psicosociales, farmacológicas y en determinadas ocasiones terapias físicas como la terapia electroconvulsiva. Este informe está centrado exclusivamente en los dos últimos: el tratamiento farmacológico y la TEC.

El tratamiento farmacológico es complejo debido a las características específicas de la enfermedad y a la existencia de diversos factores, muchos de ellos desconocidos, que inciden por una parte en la respuesta a los distintos fármacos disponibles y por otra en la aparición de efectos adversos.

Los principales grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de esta patología en sus distintas fases son el litio, los anticonvulsivantes, los antipsicóticos y los antidepresivos. Estos fármacos pueden utilizarse en monoterapia o bien combinados entre sí, lo cual hace que el número de alternativas terapéuticas disponibles sea muy elevado. Además de estos grupos farmacológicos, también son utilizadas frecuentemente las benzodiacepinas; en este caso, su empleo está dirigido principalmente al tratamiento de síntomas que pueden aparecer asociados a determinados episodios, más que al tratamiento de fondo del propio trastorno bipolar, lo cual está fuera de los objetivos de este trabajo. Por lo tanto las benzodiacepinas no han sido incluidas entre las alternativas de tratamiento valoradas por el grupo de expertos.

La evidencia científica existente sobre la eficacia y seguridad de los distintos fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar, aunque limitada, cuenta con un número importante de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. La fase de la enfermedad para la que se dispone de mayor número de ECA es el episodio de manía. Para el episodio mixto, la información proviene fundamentalmente de los análisis de subgrupos de ECA en los que participaron tanto pacientes con un episodio mixto como pacientes con un episodio de manía. Para la depresión bipolar también se dispone de los resultados de algunos ECA y revisiones sistemáticas, mientras que para episodios de hipomanía, prácticamente no hay ECA que se hayan realizado específicamente en muestras de pacientes en dicha fase. En el caso del tratamiento preventivo de nuevos episodios, la evidencia científica es, en general, menor que la disponible acerca del tratamiento de los episodios agudos y con más limitaciones metodológicas; esto probablemente esté relacionado con dificultades específicas en el diseño, la puesta en marcha y la realización del seguimiento en los ECA dirigidos a evaluar la eficacia del tratamiento en la prevención de recaídas y recurrencias de la enfermedad.

Las principales lagunas encontradas en la evidencia científica disponible, según los resultados de la revisión bibliográfica realizada, están relacionadas con la falta de evidencia sobre si se pueden extrapolar los resultados de estudios realizados fundamentalmente con pacientes con trastorno bipolar tipo I a pacientes con trastorno bipolar tipo II, con la limitada evidencia existente sobre si se pueden extrapolar los resultados de eficacia y seguridad de los antidepresivos obtenidos en estudios realizados en pacientes con depresión unipolar a pacientes con depresión bipolar y con la escasez de ECA sobre la eficacia y seguridad de determinadas combinaciones de fármacos y de fármacos de reciente comercialización y sobre la utilización de distintas especialidades en pacientes con comorbilidades o determinadas situaciones clínicas o antecedentes personales.

Además, incluso dentro de las áreas en las que se han realizado ECA, se encuentran algunas en las que el nivel de incertidumbre sigue siendo elevado, debido a la presencia de limitaciones metodológicas en el diseño o realización de dichos estudios. Algunas de las limitaciones encontradas con mayor frecuencia en los ECA incluidos en nuestra revisión y que pueden haber dado lugar a la obtención de resultados sesgados, son: el elevado número de pérdidas durante el seguimiento, una duración del seguimiento insuficiente para medir determinados resultados importantes, la falta de información acerca del método de ocultación de la secuencia de aleatorización de tal forma que no puede valorarse si éste es adecuado o no y la no medición de resultados relevantes para los pacientes como la calidad de vida o el funcionamiento social. Por otra parte, muchos de los estudios se han realizado en muestras formadas por pacientes previamente respondedores y que había tolerado el tratamiento con el fármaco de estudio, o bien parcialmente no respondedores al fármaco de comparación, lo cual limita la generalizabilidad de sus resultados. También cabe señalar que la mayoría de estos ECA han sido financiados y/o realizados por la industria farmacéutica, lo cual puede conllevar un sesgo de patrocinio, que tiende a sobreestimar el efecto beneficioso de los fármacos comercializados por la empresa correspondiente.

Con la valoración, por parte de un grupo de expertos de la adecuación de distintas alternativas terapéuticas de tipo farmacológico en una serie de escenarios clínicos concretos, se trató de complementar la información proveniente de la literatura científica y obtener así unos criterios de uso adecuado con un nivel de detalle alto, que permita su aplicación en la práctica clínica. A partir de las puntuaciones dadas por los expertos, cada alternativa se clasificó en apropiada, dudosa o inapropiada. Las indicaciones apropiadas en un determinado escenario clínico, son aquéllas que estarían indicadas en la mayoría de los casos, por tener un balance riesgo-beneficio favorable; las dudosas, las que estarían indicadas en determinadas ocasiones

en función de aspectos como la respuesta y tolerancia previa a los distintos fármacos, las preferencias del paciente (o los familiares, en determinadas circunstancias) o la presencia de contraindicaciones absolutas o relativas; por último, las indicaciones inapropiadas son las que generalmente no estaría recomendado utilizar en un determinado escenario clínico, salvo algunas excepciones.

Los resultados obtenidos, en general son consistentes con los de los estudios clínicos realizados sobre el tema. En el caso de la hipomanía, prácticamente no hay estudios realizados específicamente en pacientes con un episodio de este tipo, por lo que no se pueden comparar los resultados con estudios primarios. Los resultados fueron similares a los del tratamiento del episodio de manía leve o moderado, lo cual es consistente con las recomendaciones incluidas en la mayor parte de las guías, en las cuales el tratamiento de la hipomanía no se aborda de forma diferenciada de la manía²¹⁻²³.

Para el tratamiento de la manía, como era esperable se observó un gradiente en función de la gravedad del episodio, resultando más apropiadas las alternativas de tratamiento combinado a medida que aumenta la gravedad del mismo, a la vez que disminuye la indicación de alternativas en monoterapia. A diferencia de lo recogido en algunas recomendaciones actuales,^{21,23,24} en las cuales no se incluye el uso de la oxcarbazepina en el tratamiento de los episodios de manía, en nuestro estudio dicho fármaco fue clasificado como dudoso; en episodios graves sus puntuaciones fueron inferiores a las de la carbamazepina y en episodios no graves las puntuaciones para ambos fármacos fueron similares. En la revisión bibliográfica realizada no se encontró ningún estudio sobre la eficacia de la oxcarbazepina en el tratamiento de pacientes con un episodio de manía; sin embargo se encontró un ECA en pacientes con hipomanía,²⁵ donde tanto los pacientes tratados con oxcarbazepina como con valproato experimentaron una mejoría en la sintomatología hipomaniaca a las 8 semanas. A pesar de que se trata de un ECA de pequeño tamaño y con limitaciones metodológicas como el porcentaje de pérdidas en el seguimiento, es posible que los expertos hayan tenido en cuenta sus resultados, así como la analogía con la carbamazepina, y los hayan extrapolado al tratamiento de episodios no graves de manía, dando lugar a que la monoterapia con oxcarbazepina resultara clasificada como dudosa. De esta forma se consideraría como alternativa de segunda línea, tal como ha sido contemplado en algunos estudios.²² Otra diferencia observada con respecto al estudio de Malhi *et al*²⁴ es la valoración realizada de la indicación de la combinación de dos antipsicóticos atípicos. En dicho estudio recomiendan evitar esta combinación, mientras que nuestros resultados muestran que, si bien no se clasifica como apropiada en ninguno de los escenarios valorados, en algunos de ellos se clasifica

como dudosa, especialmente en episodios graves con síntomas psicóticos; en estos casos, según nuestros resultados, la administración combinada de dos antipsicóticos atípicos podría estar indicada, como segunda o tercera elección en determinadas circunstancias. No se han encontrado ECA que estudien la eficacia y seguridad de esta combinación y algunas de las principales guías clínicas²¹⁻²³ no han establecido recomendaciones acerca de su utilización. Sin embargo, en la práctica clínica, ante la falta de eficacia o de tolerabilidad de otras alternativas más respaldadas por la evidencia científica, en ocasiones se utilizan combinaciones como esta, de dos antipsicóticos atípicos. Los resultados presentados aportan información que puede servir como orientación en estos casos, siempre teniendo en cuenta que debido al potencial aumento del riesgo de efectos adversos, la combinación de dos antipsicóticos atípicos debe ser valorada con especial precaución.

El tratamiento de los pacientes que presentan un episodio mixto resulta especialmente complicado, tanto por la propia complejidad del cuadro clínico, como por la menor evidencia científica disponible. En la revisión bibliográfica realizada, no se encontró ningún ECA realizado específicamente en una muestra de pacientes con episodio mixto. La información disponible para el tratamiento de los pacientes con un episodio de este tipo proviene por tanto en su mayor parte de estudios llevados a cabo en muestras de pacientes con episodio mixto o maniaco, en los cuales la aleatorización no fue estratificada por tipo de episodio; por lo tanto, el grado de evidencia a nivel de subgrupos es algo menor que para los resultados globales del ECA. Además, los pacientes con episodio mixto incluidos en estos ECA tienen, en general, una presentación clínica que podría clasificarse más como manía mixta que como depresión mixta, lo cual puede limitar la generalizabilidad de sus resultados a pacientes que presentan un episodio mixto con un mayor peso de la sintomatología depresiva. En comparación con los resultados observados para el tratamiento de los episodios de manía, el litio parece tener un papel algo menor en el tratamiento de los episodios mixtos, lo cual es consistente con otros estudios,^{23,24,26} a pesar de ser un aspecto que no está totalmente demostrado.²² Destaca la inclusión de la carbamazepina y la oxcarbazepina como alternativas apropiadas en el tratamiento de un primer episodio mixto leve-moderado, a diferencia de lo observado para un primer episodio de manía, dado que, según nuestro conocimiento, no hay estudios sobre estos fármacos que hayan sido realizados específicamente en pacientes con episodio mixto. Este puede ser, por tanto, un ejemplo de la utilidad de la metodología empleada en este trabajo, mediante la cual la evidencia proveniente de estudios clínicos se complementa con el conocimiento de los expertos, aunque no se puede descartar que sea un hallazgo casual, derivado del gran número de escenarios valorados. Por lo tanto, dada la ausencia de

ECA sobre el uso de estos fármacos en el tratamiento de episodios mixtos, estos resultados deben valorarse con cautela y reevaluarse a medida que se disponga de resultados de nuevos estudios clínicos. En episodios graves, se observa una tendencia a considerar apropiado el tratamiento con valproato, olanzapina, quetiapina o carbamazepina en monoterapia en más escenarios que en el caso del tratamiento de la manía grave. Estos resultados parecen congruentes con la mayor eficacia de la olanzapina, con respecto a placebo en pacientes con manía disfórica que en pacientes con manía pura observada en algunos estudios.^{27,28}

Los resultados obtenidos sobre el tratamiento de pacientes con un episodio agudo de depresión son en general consistentes con la evidencia existente a partir de ECA y con las recomendaciones aceptadas en la mayor parte de las guías. En algunos casos, la comparación con estas últimas se ve dificultada por la presencia de diferencias en la consideración dada a determinadas alternativas terapéuticas en las distintas guías. Esto sucede, por ejemplo en la valoración de la monoterapia con litio, con valproato o con olanzapina, o de la utilización de los antidepresivos.²⁹ En el caso de la monoterapia con litio, nuestros resultados coinciden con la mayor parte de las guías²⁹ en considerarla como opción de primera línea en muchos de los escenarios valorados, a diferencia de otras,^{21,30} en las que se le otorga un menor grado de recomendación. La monoterapia con valproato se encuentra entre las opciones de primera línea en dos de las guías consultadas,^{22,30} mientras que otras^{21,29} la consideran como alternativa de segunda línea. En nuestros resultados, la monoterapia con valproato resultó clasificada como dudosa en los escenarios correspondientes a episodios de depresión subsiguientes y en los correspondientes a primeros episodios en trastorno bipolar tipo II (excepto en presencia de síntomas psicóticos) o en el tipo I si el episodio es leve; en los demás escenarios se clasificó como inapropiada. Estos resultados están, por tanto, en la línea de considerar la monoterapia con valproato como alternativa de segunda línea, lo cual parece consistente con la limitada información disponible a partir de ECA sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento de la fase aguda de la depresión bipolar. En nuestra revisión bibliográfica, sólo encontramos 2 ECA, los cuales fueron excluidos por no llegar al tamaño muestral establecido en los criterios de selección. Una revisión sistemática publicada recientemente,³¹ localizó 4 ECA (dos de ellos no publicados) y realizaron un metanálisis de sus resultados, en el cual el tratamiento con valproato se asoció con una mayor tasa de respuesta que placebo (RR=2,1 [1,1-2,4]). El pequeño tamaño de los estudios incluidos (entre los cuatro sólo 69 pacientes fueron tratados con valproato y 71 con placebo), hace que éstos deban interpretarse con especial prudencia. Las puntuaciones dadas por los expertos en nuestro estudio se situaron en la zona intermedia de la

escala, posiblemente porque consideraron que no hay evidencia suficiente a favor o en contra de la utilización del valproato en monoterapia en la depresión bipolar. El caso de la monoterapia con olanzapina puede reflejar una situación parecida. En nuestro estudio, las puntuaciones dadas por los expertos son relativamente bajas, y como consecuencia, dicha alternativa resulta clasificada como inapropiada en pacientes con trastorno bipolar tipo I y en el primer episodio de depresión bipolar tipo II (excepto si la gravedad del episodio es moderada, donde sería dudosa); se clasifica como dudosa en los episodios subsiguientes en pacientes con trastorno bipolar tipo II. Estos resultados contrastan con la consideración de alternativa de primera línea dada para el uso de la olanzapina en monoterapia en algunas guías,^{24,30} y coinciden con otras²¹⁻²³ que otorgan un menor papel a la olanzapina en el tratamiento de la depresión bipolar. En este caso, los datos de eficacia de la monoterapia con olanzapina provienen de un único ECA frente a placebo y a la combinación olanzapina-fluoxetina, por lo que es posible que los expertos hayan considerado que la evidencia disponible es insuficiente y hayan priorizado otras alternativas, según su experiencia personal. Otro punto en el que nuestros resultados coinciden con las recomendaciones de algunas guías y no con las de otras, es el uso de los antidepresivos. En concreto, la combinación de litio con un ISRS fue clasificada como apropiada en la mayor parte de los escenarios valorados, lo cual coincide con las recomendaciones de algunas guías clínicas,²¹⁻²³ mientras el papel otorgado a dicha combinación es menor en otra publicación,²⁴ donde la combinación del litio con un antidepresivo se consideró como estrategia de segunda línea. Una posible explicación para esta diferencia radica en que en nuestro estudio se valoró específicamente la combinación de litio con un ISRS y no un antidepresivo en general; dado que hay cierta evidencia de un menor riesgo de viraje a manía con los ISRS que con venlafaxina o con antidepresivos tricíclicos, es posible que el balance riesgo-beneficio sea más favorable en el caso de los ISRS y que esto se haya reflejado en las puntuaciones dadas por los expertos. En cualquier caso hay que señalar que no se han encontrado ECA que estudien la eficacia y seguridad de la combinación de un ISRS con litio específicamente, sino que los ECA publicados estudian la combinación de un ISRS con un eutimizante en general (litio o valproato en la mayoría de los estudios, y en algunos también olanzapina o carbamazepina), de forma que es difícil valorar el efecto de cada una de las combinaciones individualmente.

Respecto al tratamiento de mantenimiento, el litio y el valproato son las alternativas consideradas apropiadas en un mayor porcentaje de los escenarios valorados, siendo las puntuaciones dadas para el litio iguales o superiores a las del valproato en todos los casos; para ambos fármacos, los resultados muestran una mayor indicación cuando la polaridad

predominante es maniaca que cuando predomina el polo depresivo. En relación al tratamiento de mantenimiento tras el primer episodio de hipomanía, hay que tener en cuenta que la valoración realizada por los expertos no fue si estaba indicada o no la instauración del mismo, sino, en caso de estar indicada, cuál sería el grado de adecuación de cada una de las alternativas presentadas. Los resultados de la valoración del uso de la lamotrigina, muestran que su indicación resulta apropiada principalmente cuando la polaridad predominante es depresiva o en presencia de síntomas depresivos subsindrómicos, aunque las puntuaciones de los expertos en general no superan a las dadas para el litio. En el caso de la carbamazepina y la oxcarbazepina, fármacos para los que existe menor evidencia científica en el tratamiento de mantenimiento, no se observa un patrón claro de preferencia en función de la polaridad predominante o de la presencia o ausencia de historia de depresión mayor o de síntomas depresivos subsindrómicos. Los antipsicóticos atípicos como la olanzapina, quetiapina, risperidona y aripiprazol (los dos últimos con puntuaciones algo menores en general que olanzapina o quetiapina), utilizados en monoterapia, han sido clasificados como dudosos en la mayor parte de los escenarios valorados, lo cual indica que son fármacos considerados de segunda elección como tratamiento de mantenimiento. A pesar de que hay estudios en los que se han mostrado eficaces en la prevención de recaídas,³²⁻³⁵ la información es limitada;³⁶ además de esto, los efectos adversos asociados, principalmente relacionados con la incidencia de factores de riesgo cardiovascular, pueden ser dos de los motivos por los que los expertos no han considerado la monoterapia con estos antipsicóticos atípicos como alternativas de primera línea en el tratamiento a largo plazo. Ziprasidona se clasificó como inapropiada en la mayoría de los escenarios, lo cual es consistente con la menor evidencia disponible sobre su uso en el tratamiento de mantenimiento y con la menor experiencia clínica en su utilización en esta indicación. En cuanto a los tratamientos de combinación, el que resulta apropiado en un mayor porcentaje de escenarios es la combinación de litio con un anticonvulsivante, aunque en general sus puntuaciones son más bajas que las de la monoterapia con litio y parecidas a las de la monoterapia con valproato. En un reciente ECA,³⁷ publicado con posterioridad a la reunión de los expertos que participaron en nuestro estudio, el tratamiento combinado con litio y valproato fue más eficaz que la monoterapia con valproato, y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre dicha combinación y la monoterapia con litio a lo largo de un seguimiento de 24 meses. Este ECA se realizó en pacientes con trastorno bipolar tipo I para los que no había una preferencia clara por el tratamiento con litio o con valproato y que habían cumplido y tolerado el tratamiento combinado con ambos fármacos durante una fase de pre-aleatorización. Otra de las combinaciones que fue clasificada como apropiada en determinados

escenarios clínicos fue la de litio o un anticonvulsivante con un antipsicótico atípico. Su indicación se consideró apropiada principalmente en presencia de síntomas depresivos subsindrómicos o de polaridad maniaca predominante. A pesar de que en el momento en que los expertos realizaron la valoración de los escenarios clínicos, la evidencia proveniente de ECA sobre el tratamiento de mantenimiento con la combinación de un antipsicótico atípico y litio/anticonvulsivante era limitada,³⁸⁻⁴⁰ los resultados de nuevos ECA publicados posteriormente⁴¹⁻⁴² parecen apoyar las puntuaciones dadas por el grupo. En dichos estudios, en los que pacientes que habían respondido a la combinación de un antipsicótico atípico con litio o valproato eran aleatorizados a seguir con dicha combinación o a sustituir el antipsicótico por placebo, la combinación se mostró más eficaz que el cambio a la monoterapia con litio o valproato en la prevención de recaídas. En cuanto a las combinaciones que incluyen un ISRS, los resultados obtenidos son consistentes con los publicados en un reciente metanálisis,⁴³ en el que el balance riesgo-beneficio del uso de fármacos antidepresivos asociados a un eutimizante comparado con el uso de un eutimizante en monoterapia en pacientes con trastorno bipolar tipo I resultó no favorecer, en general, la indicación del tratamiento combinado, ya que el pequeño beneficio adicional en la prevención de episodios depresivos se contrarresta con un aumento en el riesgo de episodios de manía.⁴³ Hay que tener en cuenta que en dicho metanálisis incluyen estudios heterogéneos en cuanto al antidepresivo estudiado y a la combinación o no con un eutimizante. En los resultados de nuestro estudio, se observa que, como terapia de mantenimiento, la indicación de tratamiento combinado con un ISRS, en general se clasifica como dudosa (inapropiada en algunos escenarios tras episodios de manía o hipomanía), y apropiada en determinados escenarios caracterizados por una polaridad predominante depresiva, presencia de historia de depresión mayor o de síntomas depresivos subsindrómicos.

Además de los escenarios clínicos anteriores, el panel de expertos valoró la adecuación de cada uno de los fármacos estudiados, en presencia de determinadas comorbilidades o situaciones clínicas que se consideró que podían afectar a la eficacia y/o a la seguridad del tratamiento. En general las puntuaciones de los expertos reflejan la información disponible sobre la incidencia de efectos adversos y sobre la eficacia de los distintos fármacos en cada una de las situaciones valoradas. En cuanto a la valoración del tratamiento farmacológico durante el periodo de lactancia, todos los fármacos estudiados fueron considerados inapropiados, excepto haloperidol que se clasificó como dudoso, y en el cual hubo desacuerdo entre los expertos. Este desacuerdo puede deberse a que existen muy pocos datos disponibles sobre su uso en mujeres en periodo de lactancia. Llama la atención las bajas puntuaciones dadas por los expertos para la

carbamazepina y el valproato, a pesar de ser fármacos clasificados como compatibles con la lactancia por la *American Academy of Pediatrics* y como probablemente seguros por la OMS. Los beneficios del tratamiento pueden ser grandes, dada la importancia del control de la enfermedad durante este periodo, y en cuanto a los riesgos existe incertidumbre, ya que a pesar de que no se haya demostrado la existencia de riesgos importantes con el uso de estos fármacos, la evidencia disponible proviene de series de casos y de opiniones de expertos; por otro lado, aunque los beneficios de la lactancia materna están bien demostrados, los riesgos de la suspensión de la misma pueden considerarse relativamente pequeños y por otra parte, la lactancia artificial puede tener beneficios en estas pacientes al contribuir a mantener un ritmo sueño-vigilia adecuado, reduciendo el riesgo de aparición de nuevos episodios. Es posible que las puntuaciones de los expertos reflejen la opinión de que ante la necesidad de instaurar o mantener un tratamiento farmacológico, siempre que sea posible es preferible suprimir la lactancia materna que modificar el tratamiento farmacológico que se considere más seguro y efectivo para la madre.

En el caso de la valoración del uso de fármacos durante el embarazo, tanto el litio, como el valproato, la carbamazepina y la oxcarbazepina fueron considerados inapropiados, de acuerdo con su clasificación según la FDA (categoría D los tres primeros y C la oxcarbazepina). La clozapina también resultó clasificada como inapropiada, a pesar de estar catalogada como categoría B (sin riesgos confirmados) por la FDA. Dado que la utilización de este fármaco en el tratamiento del trastorno bipolar, en España está restringida a un uso compasivo, es probable que las puntuaciones de los expertos estén reflejando esta situación y hayan tenido en cuenta no sólo los posibles riesgos para el feto, sino también el riesgo de efectos adversos para la propia madre. En el caso de los ISRS hubo desacuerdo entre los expertos; esto puede deberse por un lado a la posible heterogeneidad en los efectos de los distintos fármacos dentro del grupo, lo cual dificulta la realización de una valoración global de los mismos y por otro lado, a la existencia de resultados contradictorios entre distintos estudios, como ocurre en el caso de la paroxetina. Recientemente se han publicado los resultados de varios estudios sobre los efectos de la administración de ISRS durante el embarazo; en uno de ellos,⁴⁴ se observó un posible aumento del riesgo de malformaciones congénitas de los tabiques cardíacos con el uso de sertralina y de citalopram durante el primer trimestre; otro estudio⁴⁵ mostró un aumento del riesgo de malformaciones congénitas cardíacas asociado al uso de fluoxetina durante el primer trimestre. En todos ellos, aunque el riesgo de malformaciones es mayor que el observado en mujeres no expuestas al fármaco durante el embarazo, el riesgo absoluto sigue siendo relativamente pequeño, por lo que habría que tener en cuenta otros

factores a la hora de decidir sobre la indicación de tratamiento con un ISRS durante el embarazo. Este hecho puede haber contribuido también a la existencia de desacuerdo entre las puntuaciones dadas por los expertos, al dificultar que todos ellos piensen en una misma situación clínica. Lo mismo ha podido ocurrir en el caso de la valoración del uso de la lamotrigina en el embarazo (categoría C de la FDA). Al existir incertidumbre acerca del riesgo asociado, adquiere especial importancia la valoración de la necesidad del tratamiento, y ésta depende de características clínicas no especificadas en nuestros escenarios.

Además de las alternativas de tipo farmacológico, por su relevancia, en determinadas circunstancias en el tratamiento del trastorno bipolar, se incluyó la TEC como alternativa a valorar por parte de los expertos. Las indicaciones en las que fue clasificada como apropiada fueron principalmente en la depresión bipolar, donde se consideró apropiada en el tratamiento de un primer episodio depresivo grave con síntomas psicóticos y en el tratamiento de episodios depresivos posteriores graves, con o sin síntomas psicóticos, independientemente de si el paciente estaba en tratamiento eutimizante, del tipo de trastorno bipolar (tipo I o tipo II) y de la presencia de ciclación rápida. En el tratamiento de la manía, la TEC sólo resultó apropiada en caso de ser un episodio grave con síntomas psicóticos en un paciente que estaba en tratamiento eutimizante y sin características de ciclación rápida. En el tratamiento del episodio mixto, la única indicación que resultó apropiada fue en episodios graves con síntomas psicóticos en pacientes en tratamiento eutimizante y con ciclación rápida. Además de estas indicaciones, en determinados escenarios se clasificó como dudosa, por lo que en esos casos podría considerarse como una alternativa de segundo nivel, a valorar en función de la situación clínica concreta.

En cuanto al grado de acuerdo alcanzado entre las puntuaciones de los expertos, éste fue relativamente alto, dado el gran número de indicaciones evaluadas (en el 93,6% de las 3252 combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica no hubo desacuerdo). El porcentaje de escenarios con desacuerdo en otros estudios realizados con la metodología RAND/UCLA se encuentra también alrededor del 6%^{11,46,47} y en concreto, en un estudio sobre el tratamiento del trastorno bipolar¹⁸ este porcentaje fue del 11%, aunque la definición de desacuerdo en este último estudio fue algo diferente. El capítulo en el que se observó el mayor porcentaje de indicaciones con desacuerdo entre las puntuaciones fue el del Episodio mixto. Esto podría deberse por una parte a que se dispone de pocos ECA realizados específicamente en pacientes con un episodio mixto (la mayoría incluyen tanto pacientes con episodio mixto como con episodio de manía puro, por lo que la potencia para determinar la eficacia o seguridad en cada subgrupo por separado es menor); por otra parte, la definición de episodio mixto es actualmente objeto de

debate, por lo que es posible que no todos los expertos estuviesen pensando en la misma situación clínica a la hora de valorar las distintas alternativas terapéuticas en los escenarios de este capítulo. Este hecho probablemente habrá contribuido de forma importante al desacuerdo observado entre las puntuaciones de los expertos. Por el contrario, el episodio de hipomanía fue el que presentó menor porcentaje de escenarios con desacuerdo, a pesar de que prácticamente tampoco hay ECA realizados específicamente en pacientes con un episodio de hipomanía. En la fase de depresión bipolar, en los escenarios correspondientes a pacientes con trastorno bipolar tipo II el porcentaje con desacuerdo fue mayor que en los correspondientes al tipo I (7,5% frente a 4,0%), lo cual puede ser reflejo de la menor evidencia científica disponible sobre el tratamiento del trastorno bipolar tipo II.

Por fármacos, los que presentaron un nivel más alto de desacuerdo fueron ziprasidona (23,1%) y olanzapina (13,5%). En el caso de la ziprasidona, el alto porcentaje de escenarios con desacuerdo se observa en todos los capítulos, con la excepción del correspondiente al tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Ziprasidona es un fármaco sobre el que hay menos evidencia proveniente de ECA, por lo que la experiencia clínica personal de los expertos habrá tenido un peso mayor a la hora de valorar su adecuación que en otros fármacos. Además, la experiencia con el uso de la ziprasidona, puede que esté sujeta a mayor variabilidad que con otros antipsicóticos atípicos, debido a que su utilización tiene algunas particularidades (como la disminución de su biodisponibilidad si se toma con alimentos o el empleo de dosis por debajo del umbral de eficacia) y a que lleva menos tiempo comercializada, lo cual puede explicar el mayor nivel de desacuerdo en su valoración. En el caso de la olanzapina, los niveles altos de desacuerdo se concentran principalmente en los capítulos de depresión bipolar y de mantenimiento a largo plazo. A pesar de ser uno de los fármacos con mayor nivel de evidencia sobre su eficacia, la frecuencia de efectos adversos asociados a su uso puede haber dado lugar a las diferencias observadas entre las puntuaciones de los expertos, que en función de su propia experiencia han dado mayor o menor peso a dichos efectos adversos a la hora de valorar el balance riesgo-beneficio. En el otro extremo, los fármacos en los que el porcentaje de escenarios con desacuerdo fue menor fueron el haloperidol (0%) y el valproato (1,2%).

La presencia de niveles más altos de desacuerdo entre las puntuaciones de los expertos en determinados escenarios clínicos y/o alternativas terapéuticas, puede indicar que en esas áreas existe mayor incertidumbre. Dentro de estas áreas, aquéllas que además constituyan situaciones frecuentes en la práctica clínica, tengan una importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes o sean alternativas de tratamiento utilizadas frecuentemente, podrían ser priorizadas como temas de investigación. En este sentido podríamos destacar la necesidad de obtener mayor evidencia

acerca de la eficacia y seguridad de la olanzapina tanto en el tratamiento de los episodios agudos de depresión como en el mantenimiento a largo plazo y de la lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar. Igualmente, sería importante disponer de más información científica sobre la eficacia de distintas alternativas en el tratamiento de los episodios mixtos.

A la hora de interpretar los resultados obtenidos, hay que tener en cuenta una serie de limitaciones derivadas tanto de la propia metodología utilizada, como de su aplicación en este trabajo concreto. Uno de los aspectos más debatidos en relación con la metodología RAND/UCLA es la fiabilidad de los resultados, en el sentido de si éstos serían similares en caso de repetir el estudio con un grupo de expertos distinto. Este aspecto ha sido estudiado en varios trabajos y han encontrado que existen diferencias en la fiabilidad en función del procedimiento que se esté evaluando.⁴⁸ En general parece que la reproducibilidad es mayor cuanto mayor es la base científica disponible sobre un tema. Bajo esta hipótesis, es posible que la reproducibilidad de nuestros resultados sea algo menor que la observada en otros estudios, ya que para determinados fármacos o combinaciones de fármacos el nivel de evidencia disponible es escaso. En función de las especialidades representadas en los paneles de expertos, en general los niveles de adecuación son mayores si todos los expertos pertenecen a una misma especialidad, y cuando hay expertos de varias especialidades, aquéllos que realizan el procedimiento a estudio suelen dar puntuaciones más altas.¹⁹ En nuestro caso, para la selección de los expertos, además de los criterios relacionados con la experiencia en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar y con la participación en publicaciones relacionadas con el tema, se ha tratado de formar un panel con variabilidad geográfica y de ámbito de trabajo (hospitales y centros de salud mental). En este sentido hay que señalar que el grupo de expertos estuvo formado exclusivamente por psiquiatras, ya que aunque se intentó incluir profesionales de los ámbitos de la atención primaria y de la farmacología clínica, finalmente las personas seleccionadas no pudieron participar. De todas formas, creemos que este hecho no habrá afectado en gran medida a la calidad de los resultados, ya que el trastorno bipolar es una patología tratada fundamentalmente por psiquiatras en el ámbito de la atención especializada, aunque en determinados aspectos del manejo y del seguimiento de los pacientes la atención primaria tenga un papel importante. En cuanto al número de expertos que forman el grupo, en nuestro caso cabe destacar que, en la primera ronda participaron entre 7 y 9 expertos (según el capítulo de escenarios, ya que no todos pudieron completar las 3571 combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica planteadas) y en la segunda fueron 7 los expertos que respondieron. Esta cifra se encuentra en el límite inferior de lo recomendado,¹⁹ que es entre 7 y 15. Dado que en nuestro caso todos los expertos pertenecían a una misma

especialidad, creemos que 7 miembros pueden ser suficientes para conseguir cierta representatividad.

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta es la validez de los criterios de uso adecuado obtenidos en el estudio. Aunque la metodología RAND/UCLA ha resultado útil en otros trabajos para conseguir criterios de uso apropiado válidos para distintos procedimientos,⁴⁹⁻⁵² es necesario hacer esta comprobación en cada uno de los estudios realizados. En nuestro caso, hemos llevado a cabo una primera aproximación mediante la comparación de nuestros resultados con otros estudios y guías publicadas, según la cual podemos decir que globalmente los resultados son consistentes con dichos estudios. Sin embargo, para poder aplicar estos criterios con mayor confianza, sería importante realizar una validación más detallada, por ejemplo verificando si los pacientes que son tratados de forma apropiada según estos criterios tienen mejores resultados que los que reciben un tratamiento clasificado como inapropiado según estos mismos criterios.

En cuanto a las limitaciones más específicas de la aplicación de la metodología RAND/UCLA en nuestro estudio, podemos señalar por un lado el elevado número de combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica que tuvieron que valorar los expertos, a pesar de que al diseñar el estudio se trató de establecer un equilibrio entre alcanzar un nivel de detalle suficiente como para que los resultados pudieran ser aplicables en la práctica clínica y no sobrecargar en exceso el número de escenarios. Para ello se seleccionaron las variables más relevantes para la toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar en sus distintas fases y se descartaron otras, que se consideró que tenían un peso menor. A pesar de todo, dado el gran número de fármacos y de combinaciones de fármacos empleadas en el tratamiento de esta patología, el número de alternativas a valorar fue elevado. Esto ha impedido que algunos profesionales que en principio aceptaron participar en el estudio, finalmente pudieran hacerlo, debido a la importante dedicación que requería. Por otra parte, al valorar un número tan alto de situaciones, existe el riesgo de que surjan incongruencias en algunas de las puntuaciones realizadas.

Otra limitación que encontramos, también relacionada con la dedicación de tiempo necesaria por parte del grupo de expertos, fue que uno de ellos no pudo asistir a la reunión presencial y completó la segunda ronda de puntuación de los escenarios clínicos posteriormente de forma individual. Por lo tanto este profesional no pudo participar en los debates de la reunión. Para intentar paliar el efecto que esto pudiera tener, se le envió por correo electrónico un documento con el resumen de los aspectos tratados durante la reunión, así como una documentación equivalente a la que recibieron los asistentes, en la que podía ver sus propias puntuaciones en la primera ronda y el resumen de las puntuaciones del grupo.

Los escenarios clínicos valorados por los expertos se configuraron a partir de las variables seleccionadas como las más relevantes para la toma de decisiones sobre la elección del mejor tratamiento farmacológico. Sin embargo, debido principalmente a la necesidad de limitar las combinaciones escenario clínico-alternativa terapéutica a un número que los expertos pudieran valorar con un esfuerzo razonable, algunas variables importantes no fueron incluidas. Consideramos que esto puede haber afectado más a los escenarios clínicos de episodios subsiguientes que a los correspondientes a primeros episodios. En esos casos, factores como el curso previo de la enfermedad o la historia personal y familiar de respuesta y tolerabilidad a distintos fármacos, pueden tener un peso importante en la valoración de las opciones de tratamiento. Este hecho puede reducir en cierta medida la aplicabilidad en la práctica de los resultados correspondientes a los segundos o posteriores episodios.

Las definiciones de las variables que forman parte de los escenarios clínicos son un aspecto importante del estudio, ya que para conseguir unos resultados válidos y permitir una correcta interpretación y aplicación de los mismos, es necesario establecer una definición lo más explícita posible para cada variable. En el presente trabajo, las definiciones elaboradas para la primera ronda del panel de expertos no sufrieron modificaciones durante la reunión del grupo. La única definición que los expertos identificaron como controvertida fue la de episodio mixto. Se valoró la posibilidad de modificarla, pero, dado que se trata de un tema debatido en la actualidad y que no existe un criterio único entre los especialistas, se acordó mantener la definición que se había dado, que se corresponde con los criterios establecidos en las clasificaciones del DSM-IV y la CIE-10. En el caso del capítulo de *Situaciones especiales*, hay que señalar que no fueron definidas expresamente cada una de las situaciones contempladas, lo cual ha podido dar lugar a diferencias en la interpretación realizada por los expertos en algunas de ellas. Las situaciones a las que creemos que esto podría haber afectado principalmente son, por un lado la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática, por no ser explícito el grado de afectación, y por otro lado la enfermedad cardíaca y la enfermedad dermatológica, ya que en estas situaciones pueden incluirse distintas patologías, las cuales pueden tener un impacto diferente en la adecuación de diferentes fármacos. Sin embargo, al analizar el grado de desacuerdo entre las puntuaciones de los expertos, no parece que éste haya sido mayor en estas situaciones que en las demás, excepto quizás en el caso de la enfermedad dermatológica, donde hubo desacuerdo en la valoración de la indicación de 3 fármacos: la clozapina, la carbamazepina y la oxcarbazepina.

En cuanto a las alternativas terapéuticas valoradas, cabe señalar que se seleccionaron aquellos fármacos y combinaciones que más se

utilizan en la práctica en el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar. Aunque en general se procuró estudiar fármacos individuales para poder reflejar posibles diferencias entre fármacos pertenecientes a un mismo grupo terapéutico, las alternativas de tratamiento combinado se definieron a nivel de grupo farmacológico. En el caso de los antidepresivos, además, se decidió incluir únicamente el grupo de los ISRS, por ser los más frecuentemente empleados en la práctica y por la existencia de cierta evidencia sobre su menor riesgo de viraje al polo maniaco. El no haber valorado de forma individual distintos fármacos, puede haber dificultado la valoración por parte de los expertos en determinados escenarios clínicos, aunque consideramos que en la mayor parte de los escenarios los grupos farmacológicos podían considerarse suficientemente homogéneos como para dar una puntuación común. En cualquier caso, si hubiéramos desagregado todas las alternativas terapéuticas a nivel de fármacos individuales, el número de combinaciones se habría multiplicado de tal forma que no hubiera sido factible su valoración por parte del grupo de expertos. Respecto a la TEC, cabe señalar que en este caso las puntuaciones obtenidas provienen estrictamente de la opinión de los expertos, ya que esta terapia no estaba incluida en la revisión bibliográfica que se utilizó como documentación para los expertos.

Por último, como ocurre en todas las guías de práctica clínica, documentos de consenso o revisiones sistemáticas, es necesario valorar periódicamente la vigencia de los resultados y actualizarlos a medida que vayan apareciendo los resultados de nuevos estudios que aporten información relevante sobre los aspectos incluidos en el estudio.

Teniendo en cuenta las limitaciones anteriores, podemos decir que los resultados presentados en este informe aportan unos criterios de indicación apropiada del tratamiento farmacológico en pacientes con trastorno bipolar, que tienen un nivel de detalle elevado, lo cual puede ser útil para distintas aplicaciones prácticas. A pesar de que la opinión de expertos se encuentra en los niveles inferiores de las diferentes clasificaciones de la calidad de la evidencia, puede ser una buena forma de complementar la información proveniente de los ensayos clínicos, mientras se esperan los resultados de estudios nuevos o en aspectos concretos difícilmente abordables mediante la realización de ECA. En este sentido, la metodología RAND/UCLA trata de combinar la mejor evidencia científica disponible, mediante la realización de una revisión bibliográfica exhaustiva, con la opinión de los expertos, de una forma cuantificable y reproducible, de tal modo que el proceso resulta más transparente que en otras metodologías dirigidas a obtener la opinión de expertos. Otra característica de esta metodología es que no fuerza el consenso entre los expertos, sino que las áreas en las que no hay acuerdo son identificadas como áreas de mayor incertidumbre y que podrían ser

objeto de investigación. Otras posibles aplicaciones de los resultados de este trabajo serían servir como fuente de información para la elaboración de guías de práctica clínica o para la investigación de servicios sanitarios. En cuanto a su aplicación para la toma de decisiones a nivel individual en la práctica clínica, esta debería hacerse con cautela mientras no exista una validación más exhaustiva de los criterios elaborados. En cualquier caso, estos criterios de uso adecuado no deben considerarse como una regla, sino que tratan de ser una ayuda en la valoración para seleccionar el mejor tratamiento para cada situación. Hay que tener en cuenta, además, que a pesar de que se han intentado incluir en el listado de escenarios clínicos la mayoría de los factores relevantes para elegir la mejor alternativa terapéutica para cada paciente, en la práctica clínica frecuentemente están presentes otros factores o características específicas que no han sido contempladas en el listado de escenarios y que pueden afectar a la decisión sobre el mejor tratamiento para un paciente concreto.

Conclusiones

La revisión bibliográfica realizada aporta una síntesis de la información sobre la eficacia y seguridad de los fármacos más empleados en el tratamiento del trastorno bipolar en adultos, actualizada a enero de 2009.

La participación de un panel de expertos ha permitido obtener unos criterios de uso adecuado que aportan información más detallada que la que se extrae exclusivamente de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica realizada. Estos criterios pueden ser útiles para la elaboración de guías de práctica clínica y para la investigación en servicios sanitarios. Además, tras su adecuada validación pueden ser utilizados como ayuda en la toma de decisiones para los profesionales involucrados en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar.

Algunas de las áreas en las que la evidencia científica es menor y por lo tanto la información aportada por los resultados puede ser más relevante son:

- El tratamiento del episodio agudo de hipomanía.
- El tratamiento de la depresión bipolar en pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II.
- El tratamiento en pacientes que presentan ciclación rápida.
- La elección de la estrategia terapéutica a seguir en pacientes que, estando en tratamiento eutimizante, presentan un nuevo episodio agudo de tipo hipomaniaco, maniaco, depresivo o mixto.
- El tratamiento de mantenimiento para la prevención de nuevos episodios en función de las características del último episodio o de la evolución de la enfermedad en cada paciente.

Entre las áreas de incertidumbre identificadas a partir de los resultados del estudio, teniendo en cuenta aspectos como la frecuencia y gravedad de los diferentes tipos de episodios y la frecuencia de utilización en nuestro medio de los distintos fármacos, se seleccionaron como áreas en las que la investigación previsiblemente aportaría mayores beneficios para los pacientes con trastorno bipolar, las siguientes: el tratamiento de los episodios mixtos, el papel de la olanzapina y la lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar y la eficacia y seguridad de la olanzapina como tratamiento de mantenimiento.

La revisión bibliográfica realizada puso de manifiesto la presencia de limitaciones metodológicas en los estudios encontrados, que en ocasiones conllevan un riesgo alto de sesgos. Algunos de los aspectos del diseño de

estos estudios susceptibles de mejora serían la utilización de procedimientos que aseguren una ocultación adecuada de la secuencia de aleatorización, el establecimiento de criterios de selección de pacientes que maximicen en la medida de lo posible la aplicabilidad de los resultados a los pacientes atendidos habitualmente en la práctica clínica, la medición de resultados relevantes para los pacientes y la adopción de estrategias que consigan mayores porcentajes de seguimiento completo de los pacientes incluidos en los estudios. Además sería importante que la financiación de los estudios fuese independiente de la industria farmacéutica.

Dado el gran impacto que tiene el trastorno bipolar en la calidad de vida, y también en la supervivencia, de los pacientes con esta enfermedad, y que en muchos casos la eficacia de las estrategias terapéuticas disponibles es insuficiente, es importante que se realicen más estudios, tanto sobre las alternativas utilizadas actualmente como sobre otras nuevas, que aporten información válida y relevante para mejorar la calidad de vida de estas personas.

Anexos

Anexo 1. Revisión sobre la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico en pacientes con trastorno bipolar.

EFICACIA

1. Trastorno bipolar tipo I

1.1- Fases clínicas	
1.1.1- Episodio agudo de hipomanía	89
1.1.2- Episodio agudo de manía	90
1.1.3- Episodio agudo de depresión	105
1.1.4- Episodio mixto	115
1.1.5- Mantenimiento	120
1.2- Gravedad del episodio	133
1.3- Episodio (Primero / Segundo o posterior)	136
1.4- Ciclación rápida	137

2. Trastorno bipolar tipo II

2.1- Fases clínicas	
2.1.1- Episodio agudo de hipomanía	146
2.1.2- Episodio agudo de depresión	146
2.1.3- Episodio mixto	150
2.1.4- Mantenimiento	150
2.2- Gravedad del episodio	151
2.3- Episodio (Primero / Segundo o posterior)	151
2.4- Ciclación rápida	151

SEGURIDAD

1. Litio – Placebo	153
2. Antipsicóticos atípicos – Placebo	154
3. Anticonvulsivantes – Placebo	170
4. Antidepresivos – Placebo	174
5. Antipsicóticos atípicos – Otros fármacos activos	176
6. Anticonvulsivantes – Otros fármacos activos	183
7. Litio – Otros fármacos activos	186

EVIDENCIA SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD EN SITUACIONES ESPECIALES

Trastorno límite de la personalidad	188
Abuso / Dependencia de alcohol	188
Abuso / Dependencia de otras sustancias	190
Insuficiencia renal	192
Diabetes mellitus	192
Sobrepeso	193
Historia de rash cutáneo	194
Enfermedad cardíaca	194
Insuficiencia hepática	194
Riesgo cardiovascular	194
Mujer en edad fértil	195
Embarazo	195
Periodo de lactancia	198
Mayores de 65 años	202
Epilepsia	205
Enfermedades dermatológicas	205

ABREVIATURAS	205
---------------------	-----

REFERENCIAS	207
--------------------	-----

ANEXO DE LA REVISIÓN	218
-----------------------------	-----

EFICACIA

En este apartado se presentan por separado los resultados sobre eficacia en pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II. Dentro de cada uno de estos dos grupos, se presentan los resultados de cada fármaco en función de variables que pueden influir en la eficacia de los distintos fármacos: fase clínica de la enfermedad, gravedad del episodio, si se trata del primer episodio de enfermedad, si existe ciclación rápida y si están presentes síntomas psicóticos.

Se presentan en primer lugar los resultados de revisiones sistemáticas (resumidas en el Anexo de esta revisión) y a continuación los de los ensayos clínicos aleatorizados.

1. Trastorno bipolar tipo I

En este apartado se incluyen también los resultados de estudios que incluyen tanto pacientes con tipo I como con tipo II y que solo presentan los resultados agrupados de ambos tipos de pacientes. En la mayor parte de estos estudios, el porcentaje de pacientes con trastorno bipolar tipo II es inferior al de trastorno bipolar tipo I.

1.1- Fases clínicas

1.1.1- Episodio agudo de hipomanía

No se ha encontrado ninguna RS sobre el tratamiento de la hipomanía específicamente y únicamente un ECA (*Suppes, 2007*). En él se incluyeron tanto pacientes con trastorno bipolar tipo I como tipo II con un episodio actual de hipomanía (YMRS \geq 12). Cada paciente fue aleatorizado a recibir tratamiento con **oxcarbazepina** (en monoterapia o politerapia) o con **valproato** (también en monoterapia o en politerapia). El tratamiento con oxcarbazepina se inició con 300 mg/d y se aumentó hasta la dosis de 1200 mg/d (máximo 2400 mg/d). El valproato se inició a 500 mg/d y se ajustó para mantener unos niveles de 50 mg/ml. La medida de resultado principal fue el cambio en la puntuación en la escala YMRS. La persona que realizaba las evaluaciones en el seguimiento era ciega con respecto al grupo al que pertenecía cada paciente. De los 30 pacientes que fueron aleatorizados, 17 completaron las 8 semanas de seguimiento. En las características basales, no hubo diferencias en la distribución por género ni en la media del peso corporal; en el grupo asignado a valproato había un mayor porcentaje de pacientes con trastorno bipolar tipo II (46,7% frente a 26,7%) y un menor porcentaje de pacientes hispanos (6,7% frente

a 26,7%) y de desempleados (26,7% frente a 46,7%) comparado con el grupo de oxcabazepina (diferencias no estadísticamente significativas); hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad media, que era mayor en el grupo de valproato: 36,9 (DE=9,9) frente a 30,1 (DE=7,9), $p=0,05$. La puntuación basal en la escala YMRS era de 20,5 (DE=6) en el grupo de valproato y de 22,1 (DE=5,9) en el de oxcabazepina. No hubo diferencias estadísticamente significativas a las 8 semanas en eficacia ni tolerabilidad entre los dos grupos de tratamiento. En ambos mejoraron las puntuaciones en las escalas *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (reducción del 64% en el grupo de oxcabazepina y del 79% en el de valproato) y *Inventory of Depressive Symptoms-Clinician Version* (IDS-C) (reducción del 49% en el grupo de oxcabazepina y del 20% en el de valproato).

Resumen: no existe prácticamente evidencia derivada de ECA sobre el tratamiento de la hipomanía. En el único ECA encontrado solo se aleatorizaron 30 pacientes y los grupos de tratamiento formados presentaron diferencias en características basales como el tipo de trastorno bipolar y la edad. Además, solo 17 pacientes completaron las 8 semanas de seguimiento.

1.1.2- Episodio agudo de manía

Bastantes estudios incluyen pacientes con episodios de manía o mixtos y presentan los resultados globales, sin diferenciar por tipo de episodio. En general la proporción de pacientes con episodio mixto es menor que la de pacientes con episodio puro de manía. Los resultados del análisis de subgrupos, en los casos en los que ha sido publicado, se resumen en el apartado correspondiente a Episodio mixto (1.1.4).

LITIO

Revisiones sistemáticas:

Los resultados de una RS (*Poolsup, 2000*) sobre la eficacia del litio en el tratamiento de pacientes con un episodio agudo de manía muestran una mayor eficacia del litio que del placebo, a partir de los resultados de 1 ECA paralelo (RR=1,95 [IC_{95%}: 1,17-3,23]) y 2 ECA cruzados de pequeño tamaño. Existe poca evidencia sobre la eficacia del litio comparada con haloperidol (3 ECA de pequeño tamaño, con resultados heterogéneos). De los 3 ECA que compararon la eficacia del litio con la carbamazepina, solo 1 incluyó más de 100 pacientes (N=105) y ninguno encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos. El RR

de respuesta en el ECA de mayor tamaño fue de 1,01 [IC_{95%}: 0,54-1,88]. Un ECA (N=27) que comparó la reducción en la puntuación en la escala BPRS entre litio y valproato no encontró diferencias estadísticamente significativas (dif.media=2 [IC_{95%}: -4,53-8,53]), al igual que el análisis conjunto de 2 ECA (N=132) que presentaban resultados en forma de tasa de respuesta: RR=1,22 [IC_{95%}: 0,91-1,64] (a favor del litio). Un ECA (N=30), cuya muestra estuvo formada por pacientes con puntuaciones más altas en la escala BPRS que las encontradas en otros estudios, comparó litio frente a risperidona, y la diferencia en la reducción de síntomas de manía a las 4 semanas fue de -2,79 [IC_{95%}: -4,22-(-1,36)], a favor de risperidona.

ANTIPSICÓTICOS

Revisiones sistemáticas:

Dos RS estudiaron la eficacia de los antipsicóticos atípicos en general y una estudió específicamente la evidencia disponible sobre risperidona.

En la RS *Derry, 2007* presentaron por separado los resultados de los estudios con una duración menor de 6 semanas y los de mayor duración. Entre los primeros el número de ECA encontrados fue mayor, por lo que además de los resultados globales presentan los resultados para cada fármaco individualmente:

Como grupo, el tratamiento con antipsicóticos atípicos presentó un RR de respuesta comparado con placebo de 1,6 [IC_{95%}: 1,5-1,8], NNT=5,1 [IC_{95%}: 4,4-6,2].

Como fármacos individuales:

Olanzapina: RR de respuesta frente a placebo=1,8 [IC_{95%}: 1,3-2,4], NNT=4,3 [IC_{95%}: 2,8-8,7]. En un estudio que analizó la mediana del tiempo hasta la respuesta, esta fue menor en el grupo de olanzapina que en el de valproato y en otro, fue menor en el grupo de olanzapina+estabilizador (litio, valproato o carbamazepina) que en el de placebo+estabilizador (18 días frente a 28). En otro estudio el tiempo hasta alcanzar la remisión fue mayor en el grupo de olanzapina (34 días) que en el de haloperidol (29 días).

Risperidona: RR de respuesta frente a placebo=1,7 [IC_{95%}: 1,5-2,0], NNT=4,5 [IC_{95%}: 3,6-6,2].

Quetiapina: RR de respuesta frente a placebo=1,5 [IC_{95%}: 1,3-1,7], NNT=6,1 [IC_{95%}: 4,4-9,8]. El RR de depresión, en presencia de terapia combinada con estabilizador del ánimo (litio, valproato o carbamazepina) fue de 1,2 [IC_{95%}: 0,7-1,8].

Aripiprazol: RR de respuesta frente a placebo=1,8 [IC_{95%}: 1,4-2,3], NNT=4,7 [IC_{95%}: 3,4-7,6].

Los resultados obtenidos a partir de los estudios encontrados con una duración mayor de 6 semanas:

Como grupo, en los estudios de 6-12 semanas de duración el RR de respuesta frente a placebo fue de 1,6 [IC_{95%}: 1,4-1,9], NNT=4 [IC_{95%}: 3,1-5,6], con resultados muy parecidos entre fármacos individuales.

En los estudios que comparaban antipsicóticos atípicos con otros fármacos activos, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos. Un estudio individual, con una duración de 6-12 semanas en pacientes con trastorno bipolar tipo I y episodio agudo de manía o mixto (Vieta, 2005), encontró una mayor tasa de respuesta con aripiprazol que con haloperidol, aunque la tasa de respuesta fue baja para ambos fármacos (49,7% frente a 28,4% a las 12 semanas).

La otra RS que estudió el grupo de antipsicóticos atípicos (**Scherk, 2007**) presenta resultados de eficacia para fármacos individuales tanto comparados con placebo como con otros fármacos activos:

Aripiprazol mostró mayor eficacia que placebo en la reducción de síntomas de manía, con una diferencia estandarizada de medias (DEM) a partir de 3 ECA de -0,25 [IC_{95%}: -0,5-(-0,01)]. No hubo diferencias entre aripiprazol y haloperidol (1 ECA, N=347) en la reducción de síntomas medida por YMRS: diferencia de medias=0 [IC_{95%}: -0,21-0,21].

Olanzapina mostró mayor eficacia que placebo en la reducción de síntomas de manía, con una DEM (2 ECA) de -0,47 [IC_{95%}: -0,72-(-0,22)]. También mostró más eficacia que valproato: DEM (3 ECA)=-0,26 [IC_{95%}: -0,47-(-0,07)]. En otro ECA (N=444), la mejora en la escala YMRS fue mayor en el grupo de haloperidol que en el de olanzapina: diferencia de medias=0,2 [IC_{95%}: 0,02-0,39]. Como tratamiento adyuvante, un ECA (N=334) encontró una mayor eficacia de olanzapina añadida a valproato o litio que placebo con valproato o litio en pacientes sin respuesta completa a monoterapia con valproato o litio (diferencia de medias=-0,45 [IC_{95%}: -0,68-(-0,22)]).

Quetiapina mostró mayor eficacia que placebo en la reducción de síntomas de manía: DEM (2 ECA, N=403)=-0,40 [IC_{95%}: -0,60-(-0,20)]. Uno de los ECA, incluía un grupo tratado con litio, y no hubo diferencias estadísticamente significativas con el grupo de quetiapina: DEM=0,06 [IC_{95%}: -0,22-0,33]. Dos ECA encontraron mayor eficacia con quetiapina añadida a valproato o litio que con valproato o litio más placebo en pacientes sin respuesta completa a monoterapia con valproato o litio: DEM=-0,35 [IC_{95%}: -0,52-(-0,18)]. La mejora en la escala YMRS fue mayor en el grupo de haloperidol que en el de quetiapina en 1 ECA (N=199): diferencia de medias=0,48 [IC_{95%}: 0,19-0,76].

Risperidona mostró mayor eficacia que placebo en la reducción de síntomas de manía: DEM (3 ECA, N=823)=-0,66 [IC_{95%}: -0,84-(-0,48)]. Un

ECA (N=30) comparó el tratamiento con risperidona con el litio y no encontró diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la escala YMRS: DEM=-0,36 [IC_{95%}: -1,08-0,36]. Dos ECA (N=238) encontraron mayor eficacia con risperidona añadida a valproato, litio o carbamazepina que con valproato, litio o carbamazepina más placebo (aproximadamente 50% de los pacientes, con respuesta parcial a la monoterapia), con una DEM=-0,45 [IC_{95%}: -0,71-(-0,19)]. La mejora en la escala YMRS fue mayor en el grupo de risperidona que en el de haloperidol en 2 ECA (N=327), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas: DEM=-0,13 [IC_{95%}: -0,34-0,09].

Ziprasidona mostró mayor eficacia que placebo en la reducción de síntomas de manía: DEM (2 ECA, N=399)=-0,44 [IC_{95%}: -0,65-(-0,23)]. Un ECA (N=205) encontró mayor eficacia con ziprasidona como terapia adyuvante al litio que con placebo: DEM=-0,11 [IC_{95%}: -0,39-0,16], diferencias no estadísticamente significativas.

En esta RS la mayoría de los estudios incluidos que comparan los antipsicóticos con placebo como terapia adyuvante a estabilizadores del ánimo, se habían realizado en pacientes sin respuesta completa a la monoterapia con los estabilizadores del ánimo, por lo que puede que los resultados no sean generalizables a todos los pacientes.

Los resultados de la RS **Rendell, 2006a** muestran un mayor cambio medio en las escalas YMRS y MADRS con risperidona en monoterapia que con placebo y menor tasa de no respuesta (RR=0,64 [IC_{95%}: 0,45-0,89]) y de no remisión (RR=0,78 [IC_{95%}: 0,66-0,92]), medidas a las 3 semanas. Con risperidona+litio/anticonvulsivante, se observó mayor cambio medio en YMRS y menor (no estadísticamente significativa) tasa de no respuesta (RR=0,77 [IC_{95%}: 0,57-1,04]) y de no remisión (RR=0,65 [IC_{95%}: 0,46-0,92]), medidas a las 3 semanas. No diferencias estadísticamente significativas en la reducción en HAM-D-21. Tanto en monoterapia como en terapia combinada, hay cierta evidencia de que la superioridad de risperidona frente a placebo se da a partir de los 3 días de tratamiento y se mantiene durante al menos 3 semanas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre risperidona (monoterapia o asociada a litio o anticonvulsivantes) y haloperidol en el cambio en la puntuación en la escala YMRS. Un estudio de risperidona en monoterapia que presentaba datos del tiempo de respuesta, no encontró diferencias estadísticamente significativas con haloperidol en la mejoría en YMRS a la semana, a las 2 semanas ni a las 3 semanas.

Ensayos clínicos aleatorizados:

A parte de los incluidos en las RS anteriores, se han identificado 11 publicaciones que presentan resultados de ECA. En algunos casos son los resultados principales del estudio y en otros casos son publicaciones

posteriores que presentan resultados de análisis *post hoc*, cuya interpretación debe de hacerse con mayor cautela por el riesgo de encontrar asociaciones espurias.

- *Monoterapia:*

Los fármacos estudiados en los 7 ECA encontrados sobre antipsicóticos atípicos en monoterapia son: aripiprazol (2 ECA), risperidona (1 ECA), olanzapina (3 ECA) y quetiapina (1 ECA).

Dos ECA estudiaron la eficacia de aripiprazol en monoterapia comparada con placebo. En ambos se incluyeron pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados por un episodio agudo de manía o mixto. En uno de ellos (*Sachs, 2006a*) 272 pacientes fueron aleatorizados a recibir **aripiprazol** 30 mg/d o **placebo** (doble ciego). Los pacientes tratados con aripiprazol presentaron una mejoría significativamente mayor en la escala YMRS que los tratados con placebo, desde el 4º día hasta el final del estudio a las 3 semanas. La tasa de respuesta a las 3 semanas (descenso $\geq 50\%$ en la puntuación YMRS con respecto a la basal) fue significativamente mayor en el grupo tratado con aripiprazol: 53% frente a 32%.

En el segundo de los ECA (*Keck, 2009*), estudio multicéntrico y doble ciego, tras un periodo de lavado de 2-14 días, se aleatorizaron (método de aleatorización no especificado) 480 pacientes a recibir **aripiprazol** (N=155), **litio** (N=160) o **placebo** (N=165). Los pacientes tenían que haber tenido al menos un episodio previo de manía o mixto que requiriera hospitalización o tratamiento con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos. Excluyeron pacientes con ciclación rápida, no respondedores al tratamiento con un antipsicótico o un estabilizador del ánimo a dosis y duración adecuadas, y aquellos con abuso de alcohol o cocaína. Los pacientes permanecían hospitalizados las 2 primeras semanas y eran dados de alta si cumplían criterios de estabilización (CGI-BP manía ≤ 3 y CGI-BP cambio desde la fase previa ≤ 2). El resultado de eficacia principal fue el cambio medio en la puntuación en la escala YMRS entre la situación basal y a las 3 semanas. Este cambio fue mayor en el grupo aripiprazol que en el de placebo: -12,6 frente a -9 ($p < 0,001$), siendo las diferencias estadísticamente significativas desde el 2º día: -4,3 frente a -2,8 ($p = 0,003$). El grupo de litio también tuvo un mayor descenso en la puntuación YMRS a las 3 semanas que el grupo placebo: -12 frente a -9 ($p = 0,005$) y la diferencia fue estadísticamente significativa desde el 7º día. De los pacientes aleatorizados, el porcentaje con respuesta a las 3 semanas (descenso $\geq 50\%$ en YMRS) fue del 46,8% en el grupo aripiprazol, del 45,8% en el de litio y del 34,4% en el de placebo.

La magnitud de la diferencia en el porcentaje de respondedores entre el grupo de aripiprazol y el de placebo fue algo menor en el segundo ECA (*Keck, 2009*).

En **Keck, 2009** se presentan también resultados de mejoría en la escala YMRS a las 12 semanas para los pacientes tratados con aripiprazol o con litio (los asignados a placebo fueron retirados del estudio a las 3 semanas). La mejoría en la puntuación YMRS se mantuvo en ambos grupos: el cambio medio con respecto a la basal en el grupo de aripiprazol fue de -14,5 (EE=0,9) y en el de litio de -12,7 (EE=0,9).

Un ECA doble ciego (**Gopal, 2005**) estudió la eficacia de risperidona en 291 pacientes con trastorno bipolar tipo I, hospitalizados con un episodio agudo de manía o mixto (YMRS \geq 20) que fueron aleatorizados a tratamiento con **risperidona** 1-6 mg/d (N=146) o con **placebo** (N=145) durante 3 semanas. Los pacientes tenían que haber tenido al menos un episodio previo de manía o mixto que requirió tratamiento, y los que presentaban ciclación rápida eran excluidos. La puntuación media basal en la escala YMRS fue de 37,2. Hubo un mayor porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio en el grupo placebo, tanto debido a respuesta insuficiente (15% frente a 5%) como a pérdida del seguimiento (7% frente a menos de 1%). En global, un mayor porcentaje de pacientes completó el estudio en el grupo de risperidona (89%) que en el de placebo (71%). El porcentaje de pacientes que consiguió una remisión (YMRS \leq 8 mantenido durante el resto del estudio o hasta ser censurado) fue del 42% en el grupo de risperidona y del 13% en el de placebo. La OR de remisión en el grupo risperidona comparado con placebo fue 5,6 [IC_{95%}: 3-10,4], ajustada por la presencia de síntomas psicóticos, YMRS basal, género y nº de episodios en el año previo. En el análisis de supervivencia, el HR ajustado fue de 4 [IC_{95%}: 2,3-6,8].

Tres de los ECA identificados estudian la eficacia y seguridad de olanzapina comparada con otros principios activos como risperidona, litio y valproato:

En el ECA **Perlis, 2006**, estudio doble ciego de 3 semanas de duración, se aleatorizaron pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados por un episodio agudo de manía o mixto (YMRS \geq 20) sin síntomas psicóticos a recibir **olanzapina** (N=165) o **risperidona** (N=164). Un mayor porcentaje de pacientes del grupo olanzapina completó el estudio: 78,7% frente al 67% del grupo risperidona (p=0,019), principalmente por un mayor porcentaje de abandono del estudio por decisión del paciente. El resultado principal del estudio fue el cambio en la puntuación en la escala YMRS. No hubo diferencias en la medida de resultado principal (-15,03 en el grupo de olanzapina frente a -16,62 en el de risperidona; p>0,05) ni en las secundarias como la tasa de respuesta, definida como mejoría \geq 50% en la escala YMRS (62,1% en el grupo de olanzapina frente a 59,5% en el de risperidona; p>0,6) y la tasa de remisión definida como YMRS \leq 12 y HAM-D-21 \leq 8 (38,5% frente a 28,5%, respectivamente; p=0,075). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en

la puntuación en la escala MADRS, en el *Cognition Test for Delirium*, en el *Psychological General Well-Being* (PGWB) ni en la calidad de vida medida por el SF-12. Los pacientes tratados con olanzapina tuvieron mayor mejoría en dos medidas de resultado secundarias: cambio en la puntuación en las escalas HAM-D-21 (-6,35 en el grupo de olanzapina frente a -5,36 en el de risperidona; $p=0,04$) y CGI-BP (-1,33 en el grupo de olanzapina frente a -1,16 en el de risperidona; $p=0,026$).

En el ECA doble ciego *Niufan, 2008* compararon la eficacia y seguridad de **olanzapina** comparada con **litio** en pacientes con episodio agudo de manía o mixto ($YMRS \geq 20$), tanto hospitalizados como tratados ambulatoriamente durante 4 semanas. El cambio en la escala CGI-BP fue la medida resultado principal. Los pacientes que al tercer día de tratamiento no pudieran tolerar una dosis de 5 mg/d de olanzapina o 600 mg/d de litio eran excluidos. Los únicos fármacos psicotrópicos permitidos a parte de los fármacos a estudio fueron las benzodiacepinas para el tratamiento de la agitación y anticolinérgicos para aliviar síntomas extrapiramidales. Se realizó un análisis por intención de tratar en el que se incluyeron todos los pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de los fármacos a estudio. 140 pacientes fueron aleatorizados a recibir olanzapina ($N=69$) o litio ($N=71$). El estudio se realizó en población china, la edad media de los pacientes fue de 32,6 años (31,2 en el grupo olanzapina y 34 en el grupo litio), el 52,9% eran mujeres (en el grupo olanzapina el 56,5% y en el de litio el 49,3%), en el 20% este era su primer episodio de manía, ninguno presentaba un episodio mixto, el 13,6% tenía síntomas psicóticos (11,6% en el grupo olanzapina y 15,5% en el grupo litio) y el 0,7% ciclación rápida. La puntuación basal media en la escala CGI-BP era de 5,2 ($DE=0,83$) en el grupo de olanzapina y de 5,1 ($DE=0,92$) en el grupo de litio, y en la escala YMRS de 34 ($DE=6,8$) y 32,4 ($DE=7,2$), respectivamente. El porcentaje de pacientes que completó las 4 semanas de seguimiento fue del 91,3% en el grupo olanzapina y del 78,9% en el de litio ($p=0,057$). El cambio medio con respecto a la puntuación basal en la escala CGI-BP fue mayor en el grupo de olanzapina (-2,83) que en el de litio (-2,22), diferencia de medias = -0,61 [$IC_{95\%}$: -1,06-(-0,15)], $p=0,009$). También se observó mayor mejoría en el grupo de olanzapina en varias medidas de resultado secundarias como el cambio medio en la escala YMRS (cambio de -24,63 en el grupo olanzapina y de -20,15 en el de litio, diferencia de medias = -4,48 [$IC_{95\%}$: -8,01-(-0,96)], $p=0,013$), en la escala BPRS (-11,16 en el grupo olanzapina frente a -9,04 en el de litio, diferencia de medias = -2,12 [$IC_{95\%}$: -4,16-(-0,18)], $p=0,032$) y en CGI-BP-escala de manía (-2,91 en el grupo olanzapina frente a -2,33 en el de litio, diferencia de medias = -0,58 [$IC_{95\%}$: -1,03-(-0,13)], $p=0,012$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en las escalas MADRS ni CGI-BP-escala de depresión. El porcentaje de pacientes que

consiguíó una respuesta clínica (descenso $\geq 50\%$ en la puntuación YMRS) fue mayor en el grupo de olanzapina (87%) que en el de litio (73,2%), de forma estadísticamente significativa (OR=2,71 [IC_{95%}: 1,07-6,87]). También fue mayor el porcentaje de pacientes que alcanzó criterios de remisión (YMRS ≤ 12), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (82,6% en el grupo de olanzapina frente al 70,4% en el de litio; OR=2,2 [IC_{95%}: 0,93-5,22]).

En la publicación **Lipkovich, 2008** presentan los resultados de un análisis *post hoc* de un ECA que comparaba la eficacia de **olanzapina** con la de **valproato** en pacientes con un episodio agudo de manía o mixto. La fase de ECA duraba 3 semanas (*Tohen, 2002b*) tras las que se continuó el seguimiento durante 44 semanas más (*Tohen, 2003a*). El objetivo de este análisis era identificar grupos de pacientes con un perfil de respuesta al tratamiento similar y construir modelos predictivos de respuesta al tratamiento (con olanzapina o valproato) para dichos grupos a partir de datos basales. Para ello utilizaron los datos de las 7 primeras semanas del estudio. Entre los 222 pacientes incluidos, identificaron 4 grupos en función de su respuesta al tratamiento: uno con respuesta inicial lenta y que no alcanzaban en su mayoría la remisión, otro con respuesta inicial rápida y con remisión mantenida, otro con respuesta rápida al tratamiento pero sin alcanzar una remisión y otro con respuesta lenta pero que conseguían en su mayoría una remisión mantenida. En los grupos caracterizados por una respuesta inicial más paulatina, había un mayor porcentaje de pacientes con síntomas psicóticos, un menor porcentaje con episodios mixtos y la media de puntuación en el ítem 10 (apariencia) de la escala YMRS fue mayor que entre los que presentaban una respuesta inicial más rápida. Dentro de los grupos con respuesta inicial lenta, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que posteriormente conseguirían una remisión mantenida y los que no. Dentro de los grupos con respuesta inicial rápida, aquellos que posteriormente alcanzaron una remisión mantenida tenían, comparados con los que no alcanzaron la remisión, menos episodios de manía en el último año (media de 3,9 [DE=5,6] frente a 8,2 [DE=10,7]), mayor puntuación media en el ítem 9 (agresividad) de la escala YMRS (2,2 [DE=1,5] frente a 1,7 [DE=1,3]), con más frecuencia habían sido aleatorizados a recibir olanzapina (61% frente a 33%) y tenían menos síntomas depresivos (media en la escala HAM-D-21 de 14,6 [DE=7,6] frente a 16,8 [DE=5,5]).

En el ECA doble ciego **Li, 2008**, 155 pacientes con trastorno bipolar, hospitalizados por un episodio de manía fueron aleatorizados a recibir **quetiapina** o **litio**. La dosis inicial de quetiapina fue de 100-200 mg/d, aumentándose hasta 200-600 mg/d en el día 4 y posteriormente se realizaron los ajustes necesarios (máximo 800 mg/d). La dosis inicial de

litio fue de 250-500 mg/d, aumentándose hasta 500-2000 mg/d en el día 4 y posteriormente con los ajustes necesarios para mantener los niveles séricos entre 0,6-1,2 mmol/l (máximo 2000 mg/d). El tiempo de seguimiento fue de 4 semanas. Algunos de los criterios de exclusión aplicados son la presencia de episodio mixto, ciclos rápidos o manía unipolar. Se realizó el análisis por intención de tratar, en el que se incluyeron los 154 pacientes que tomaron la medicación y tuvieron al menos una evaluación clínica en el seguimiento. El estudio se llevó a cabo en población china. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en las características basales de edad, género, peso, puntuaciones en las escalas YMRS, PANSS y MADRS o presencia de síntomas psicóticos, aunque el porcentaje de mujeres fue mayor en el grupo de quetiapina (57,1% frente a 48,1%). La puntuación basal media en la escala YMRS era de 29,3 (DE=5,78) en el grupo de quetiapina (N=77) y de 29,8 (DE=5,69) en el de litio (N=77) y el porcentaje de pacientes con síntomas psicóticos 26% y 29,9%, respectivamente. Un mayor porcentaje de pacientes completó el estudio en el grupo de quetiapina (94,8%) que en el de litio (80,5%). Esta diferencia se explica por un mayor porcentaje de pacientes asignados al litio que abandonaron el estudio por efectos adversos o que revocaron el consentimiento informado. La dosis media de quetiapina estuvo por encima de los 600 mg/d y la concentración sérica media de litio fue de 0,8 mmol/l. No se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes que tomaron medicación concomitante. A los 28 días, el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (mejoría $\geq 50\%$ en YMRS) fue mayor con quetiapina que con litio (77,9% frente a 59,7%, $p=0,013$). El porcentaje de pacientes que consiguieron la remisión (YMRS ≤ 12 y MADRS ≤ 8) también fue mayor en el grupo asignado a quetiapina (70,1% frente a 48,1%, $p=0,007$). El cambio medio en la puntuación YMRS fue de -18,2 (DE=10,43) en el grupo de quetiapina y de -15,9 (DE=12,18) en el de litio ($p>0,05$).

- *Combinaciones de fármacos:*

Se han identificado 3 ECA que estudian la eficacia de fármacos antipsicóticos en politerapia. De ellos uno estudia el aripiprazol y 2 olanzapina.

En el ECA sobre la eficacia de aripiprazol (*Vieta, 2008a*) una muestra de pacientes ambulatorios con un episodio de manía o mixto (con o sin síntomas psicóticos) parcialmente no respondedores a la monoterapia con litio o valproato fueron aleatorizados (estratificado por eutimizante recibido) a añadir **aripiprazol** (N=253) o **placebo** (N=131) durante 6 semanas. La dosis inicial de aripiprazol era de 15 mg/d y la máxima permitida de 30 mg/d. Consideraron parcialmente no respondedores para ser incluidos en el estudio aquellos pacientes que tenían una puntuación YMRS ≥ 16 al final de las fases de cribado (de 3 a 30 días durante los que se retiraba la medicación

psicotrópica excepto el litio o el valproato) y la fase basal (2 semanas de monoterapia con litio o valproato) y que habían experimentado un descenso $\leq 25\%$ entre dichas fases. El diseño fue doble ciego. Se excluyeron del estudio los pacientes con ciclación rápida, hospitalización mayor de 3 semanas por el episodio actual, falta de respuesta previa a tratamientos para síntomas maníacos o historia de abuso o dependencia de drogas. De los pacientes aleatorizados, completaron las 6 semanas de seguimiento del estudio el 85% y 79% en los grupos placebo y aripiprazol, respectivamente. La puntuación basal en la escala YMRS fue de 22,7 en el grupo placebo y 23,1 en el de aripiprazol. La mejoría media en dicha escala a las 6 semanas (resultado principal) fue significativamente mayor con aripiprazol (-13,3) que con placebo (-10,7), tamaño del efecto: $d=0,33$. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas desde la primera semana. En el análisis de subgrupos, tanto en el subgrupo que recibía valproato como en el que recibía litio la mejoría en la escala YMRS fue mayor con aripiprazol, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el caso del litio (-12,4 frente a -10,8, $p=0,24$). Los porcentajes de respuesta (reducción $\geq 50\%$ en YMRS) y remisión ($YMRS \leq 12$) fueron mayores en el grupo de aripiprazol: a las 6 semanas el 62,8% de los pacientes de dicho grupo había respondido al tratamiento frente al 48,5% en el grupo placebo ($p < 0,01$) y el 66% estaba en remisión comparado con el 50,8% en el grupo placebo ($p < 0,01$). El NNT tanto para la respuesta al tratamiento como para la remisión era de 7 pacientes. La incidencia de depresión fue menor en el grupo aripiprazol que en el de placebo: 7,7% frente a 16,9% ($p < 0,01$).

La publicación *Namjoshi, 2004* presenta los resultados de calidad de vida de un ECA doble ciego diseñado para evaluar la eficacia de la olanzapina como adyuvante al tratamiento con valproato o litio en pacientes parcialmente no respondedores a dichos estabilizadores del ánimo. Los resultados principales de dicho estudio (*Tohen, 2002a*) están recogidos en la RS *Scherk, 2007*. 337 pacientes con trastorno bipolar tipo I, con al menos 2 episodios previos de manía, depresión o mixtos y con un episodio actual de manía o mixto que no ha respondido completamente al tratamiento durante 2 semanas con valproato o litio ($YMRS \geq 16$), fueron aleatorizados a recibir terapia adyuvante con **olanzapina** (N=224) o con **placebo** (N=112). De estos, finalizaron las 6 semanas de estudio y completaron el cuestionario de calidad de vida el 76% (N=161) en el grupo de olanzapina y el 70% (N=78) en el de placebo. Entre los que completaron el estudio, se observó una mayor mejoría en el grupo de olanzapina que en el de placebo en 8 de las 9 dimensiones de calidad de vida evaluadas por el cuestionario *Lehman's Brief Quality of Life Interview*; la diferencia fue estadísticamente significativa en 5 de ellas: satisfacción con la vida en general, con las actividades diarias, con la situación vital, con el contacto familiar y con las relaciones sociales. En el

análisis de subgrupos que comparaba los pacientes del grupo de olanzapina que recibían litio (N=56) con los que recibían valproato (N=104), no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mejoría en ninguna de las dimensiones del *Lehman's Brief Quality of Life Interview*. El cambio en la calidad de vida se relacionó más con el cambio en los síntomas depresivos que en los de manía.

Otro ECA que estudió la eficacia de olanzapina en politerapia fue **Tohen, 2008**. En este estudio multicéntrico entraron 134 pacientes, de los cuales 118 fueron aleatorizados a recibir **carbamazepina+olanzapina** (N=58) o **carbamazepina+placebo** (N=60). En una primera fase de 6 semanas el estudio fue doble ciego. A continuación los pacientes de ambos grupos fueron tratados con carbamazepina+olanzapina durante 20 semanas. Se incluyeron pacientes con trastorno bipolar tipo I y episodio actual de manía o mixto (17,8%) (YMRS ≥ 20), que no tuvieran historia de efectos adversos o resistencia al tratamiento. El porcentaje de pacientes con un episodio clasificado como grave (con o sin síntomas psicóticos) fue del 53,5% en el grupo de carbamazepina+olanzapina y del 63,3% en el de carbamazepina+placebo. La dosis inicial de carbamazepina fue de 400 mg/d y se fue ajustando hasta un máximo de 1200 mg/d a las 2 semanas. La dosis inicial de olanzapina fue de 10 mg/d y se ajustó hasta un máximo de 30 mg/d en la 3ª semana. El 72% de los pacientes completaron la 1ª fase del estudio (N=85) y de estos, el 70% completaron también la 2ª fase (N=62). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de abandono del estudio entre los dos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría en las escalas YMRS (resultado principal), MADRS ni CGI-BP en ninguno de los momentos de seguimiento hasta las 6 semanas. El porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (reducción $\geq 50\%$ en YMRS) fue del 63,8% en el grupo de carbamazepina+olanzapina y del 66,1% en el de carbamazepina+placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión (YMRS <12) en las 6 semanas fue del 55,2% en el grupo de carbamazepina+olanzapina y del 59,3% en el de carbamazepina+placebo. Un 10,2% de los pacientes del grupo de carbamazepina+olanzapina cumplieron criterios de viraje a depresión (MADRS basal ≤ 12 y MADRS ≥ 16 u hospitalización debida a empeoramiento de los síntomas depresivos en algún momento durante las 6 semanas) frente a un 14% en el grupo de carbamazepina+placebo. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

85 pacientes entraron en la 2ª fase (66 respondedores y 19 no respondedores). En global se observó una mejoría en la puntuación YMRS de 5,9 puntos (DE=8,09) a lo largo de las 20 semanas que duró esta fase abierta de tratamiento con carbamazepina+ olanzapina.

VALPROATO

Revisiones sistemáticas:

Una RS de ECA sobre la eficacia y seguridad del valproato en el tratamiento de episodios agudos en pacientes con trastorno bipolar (*Macritchie, 2003*) encontró que con valproato el porcentaje de sujetos que no responden al tratamiento era un 38% menor que con placebo: RRR=38%; RR=0,62 [IC_{95%}: 0,51-0,77] (3 ECA, N=316).

En la comparación con otros fármacos activos, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre valproato y litio ni entre valproato y carbamazepina en la tasa de no respuesta. Se observó una tendencia a una mayor tasa de no respuesta con valproato que con olanzapina (1 ECA, N=251) y a una mayor reducción media en la puntuación de síntomas de manía con olanzapina que con valproato (2 ECA, N=363).

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se identificaron 4 publicaciones con resultados de ECA. Todos ellos estudian la eficacia de valproato en monoterapia: dos de ellos comparada con placebo, uno con litio y otro con olanzapina.

En el ECA *Bowden, 2006a*, pacientes hospitalizados por un episodio agudo de manía o mixto (MRS \geq 18 y puntuación >1 en al menos 4 ítems) con algún otro episodio de manía o mixto en los últimos 3 años, fueron aleatorizados a recibir **valproato** de liberación prolongada (N=192) o **placebo** (N=185). Los pacientes permanecieron hospitalizados al menos durante 15 días con enmascaramiento del tratamiento asignado. No se observaron diferencias en las características basales entre los dos grupos de tratamiento, excepto en un mayor porcentaje de pacientes con menos de 6 episodios previos de manía en el grupo placebo (45%) que en el asignado a valproato (37%), p=0,032. El porcentaje de pacientes con episodio mixto era del 45% en el grupo placebo y 43% en el de valproato, el de cicladores rápidos del 7% y 5% y el de pacientes con síntomas psicóticos, del 22% y 19%, respectivamente. Completaron el estudio el 52% de los pacientes en el grupo placebo y el 58% en el de valproato. La mejoría en la puntuación en la escala MRS con respecto a la basal (resultado principal) fue mayor en el grupo que recibió valproato que en el grupo placebo desde la primera evaluación en el día 5 hasta el final del seguimiento a los 21 días (-11,5 frente a -9, p=0,013). Entre las medidas de resultado secundarias, el porcentaje de pacientes que tuvieron una mejoría de al menos un 50% en la escala MRS fue mayor en el grupo que recibió valproato que en el grupo placebo (48% frente a 34%, p=0,012); también fue mayor en el grupo asignado a valproato el porcentaje de pacientes que consiguió la remisión (MRS \leq 12): 48% frente a 35% (p=0,015) y el porcentaje de pacientes que cumplió criterios de

efectividad ($MRS \leq 12$ y $DSS \leq 13$, sin haber abandonado el estudio debido a efectos adversos): 38% en el grupo de valproato y 26% en el grupo placebo ($p=0,032$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la mejoría en la escala GAS.

La publicación **Welge, 2004** presenta un análisis *post hoc* de los datos agrupados de 2 ECA (uno de ellos publicado (*Bowden, 1994*) y el otro no) con el objetivo de identificar factores predictores de respuesta al tratamiento con **valproato** y con **placebo** en pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados por un episodio agudo de manía o mixto. Los factores que analizan son: n° de hospitalizaciones previas, n° de episodios previos de manía y de depresión, edad del paciente en su primer episodio de manía, duración de la enfermedad, gravedad del episodio actual (medida por la escala MRS) y edad en el episodio actual. La medida de resultado utilizada fue el cambio en la puntuación en la escala MRS. La muestra estaba formada por 210 pacientes tratados con valproato y 147 con placebo. No se encontró asociación entre la mejora en los síntomas de manía y el número de episodios previos de manía o de depresión, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad. Se observaron asociaciones estadísticamente significativas pero de pequeña magnitud, tanto en los pacientes tratados con valproato como en los tratados con placebo, entre la mejoría en la puntuación en la escala MRS y el n° de hospitalizaciones previas (correlación negativa, $R^2=0,037$, $d=0,39$, $p<0,001$), la gravedad basal de los síntomas de manía en el episodio actual (correlación positiva, $R^2=0,026$, $d=0,33$, $p=0,002$) y la edad en el primer episodio de manía (correlación positiva, $R^2=0,018$, $d=0,27$, $p=0,016$). En global, el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (mejoría $\geq 50\%$) fue mayor en el grupo de valproato (20%) que en el de placebo (13%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,12$).

En **Revicki, 2003** se presentan resultados adicionales a la publicación inicial (*Zajecka, 2002*), cuyos resultados principales están incluidos en la *RS Macritchie, 2003*. Se trata de un ECA doble ciego en el que pacientes hospitalizados por un episodio agudo de manía son aleatorizados a **valproato** ($N= 63$) o a **olanzapina** ($N=57$). Fueron seguidos durante 21 días y si no presentaban mejoría clínica (según la escala MRS) se les excluía del seguimiento posterior. De los 120 pacientes iniciales, 78 (65%) fueron seguidos a partir de los 21 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la mejoría con respecto a la situación basal, en la puntuación de la escala MRS ni en la calidad de vida medida por el *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q) a las 6 y 12 semanas.

En el ECA no enmascarado **Bowden, 2008b**, 300 pacientes con trastorno bipolar tipo I en fase de manía aguda fueron aleatorizados a

recibir tratamiento con **litio** (dosis inicial de 400 mg/d) o **valproato** (dosis inicial de 20 mg/kg/d) durante 12 semanas. La medida de eficacia principal fue la remisión, definida como $YMRS \leq 12$ al final del estudio y reducción ≥ 2 en la escala de gravedad CGI-BP. El porcentaje de pacientes que alcanzaron dicha remisión fue del 65,5% en el grupo de litio y del 72,3% en el de valproato. Se demostró la no inferioridad del valproato con respecto al litio (diferencia entre los grupos=6,78% [$IC_{95\%}$: -3,8-17,36]). El análisis secundario mediante modelos mixtos de medidas repetidas, mostró mayor tasa de remisión con valproato que con litio.

LAMOTRIGINA

Revisiones sistemáticas:

No se encontraron RS sobre la eficacia de lamotrigina en el tratamiento de pacientes con episodio agudo de manía.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se identificó un ECA de pequeño tamaño (*Ichim, 2000*), en el que 30 pacientes adultos hospitalizados por un episodio agudo de manía fueron aleatorizados a tratamiento con **lamotrigina** o con **litio**. El estudio era doble ciego. No está especificada la ocultación de la secuencia de aleatorización. Se retiraron todos los fármacos psicotrópicos excepto los de estudio al menos el día previo a la entrada en el estudio. Como medicación adicional solo se permitió el uso de loracepam. La puntuación basal media en la escala MRS era alta (34,4 en el grupo lamotrigina y 31,6 en el de litio). La media de los niveles de litio fue de 0,743 mmol/l. A las 4 semanas ambos grupos habían mejorado significativamente según varias escalas (MRS, BPRS, GAS, CGI-S y CGI-I) y no hubo diferencias entre los grupos. El porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción de al menos el 50% en la puntuación de la escala MRS fue del 53,3% en el grupo de lamotrigina y del 60% en el de litio.

Resumen: los fármacos más estudiados son los antipsicóticos atípicos, sobre los que se han encontrado 4 RS de ECA y varios ECA posteriores a dichas RS. La mayor parte de los trabajos estaban financiados por la industria farmacéutica y en muchos de ellos algunos de los autores eran trabajadores de dichas empresas. En cuanto a la calidad metodológica de los estudios, la mayor parte de ellos no aportan información sobre la ocultación de la secuencia de aleatorización, por lo que no se puede valorar este aspecto, importante para la validez interna de los ECA. La mayoría de los estudios se describen como doble ciego, aunque el perfil de efectos

adversos propio de cada fármaco o grupo farmacológico puede reducir la eficacia del enmascaramiento. El porcentaje de pérdidas durante el seguimiento fue mayor del 20% en casi todos los estudios, lo cual puede introducir sesgos en los resultados. En este sentido, el análisis estadístico llevado a cabo en la mayor parte de los trabajos utiliza, para la imputación de valores perdidos, la técnica de llevar al final la última observación disponible de cada paciente, lo cual puede introducir un sesgo, cuya dirección depende de distintos factores y es difícil de predecir. En cuanto a la validez externa, hay que tener en cuenta que en la mayor parte de los estudios excluyeron pacientes mayores de 65 años, sin episodios anteriores de manía o mixtos, con historia de abuso o dependencia de sustancias, con riesgo elevado de suicidio y con historia de falta de respuesta o de tolerabilidad a los fármacos estudiados, por lo que la extrapolación de sus resultados a pacientes con estas características no es directa.

Teniendo en cuenta las limitaciones anteriores, los resultados de los estudios encontrados muestran que todos los antipsicóticos atípicos estudiados (olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona) fueron más eficaces que placebo en la mejoría de los síntomas de manía.

Comparados con litio, olanzapina mostró mejores resultados en un estudio en pacientes con episodio puro de manía y sin ciclación rápida, risperidona no mostró diferencias (en un estudio con solo 30 pacientes), quetiapina en un ECA tampoco mostró diferencias y en otro, realizado en pacientes con episodio puro de manía y sin ciclación rápida, fue mejor que litio, y aripiprazol no mostró diferencias.

Comparados con haloperidol, en un estudio sobre olanzapina, el tiempo hasta observar respuesta al tratamiento fue menor con haloperidol; en los estudios con risperidona no se observaron diferencias estadísticamente significativas con haloperidol en la mejoría clínica ni en el tiempo medio hasta la respuesta; en 1 ECA, quetiapina se asoció con menor mejoría clínica que haloperidol; aripiprazol presentó mayor tasa de respuesta que haloperidol en 1 ECA y en otro no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Comparados con valproato, en monoterapia solo se ha encontrado evidencia sobre la eficacia de olanzapina, la cual presentó menor tiempo hasta la respuesta al tratamiento en un seguimiento de 3 semanas.

No se encontraron estudios que compararan ziprasidona con otros fármacos activos.

En cuanto al uso de antipsicóticos atípicos en politerapia, el número de estudios es menor, y se trata de estudios en pacientes no respondedores o parcialmente no respondedores al tratamiento

de comparación, por lo que sus resultados no se pueden extrapolar para el tratamiento de primera elección. En la mayor parte de estos estudios encontraron que la adición de un antipsicótico atípico (olanzapina, risperidona, quetiapina o aripiprazol) al tratamiento con litio o valproato consiguió mayor eficacia que la adición de placebo. Un estudio sobre ziprasidona encontró también mayor eficacia, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En un estudio en el que olanzapina se añadió al tratamiento con carbamazepina, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al tratamiento con carbamazepina + placebo.

Respecto al litio en el tratamiento de los episodios de manía, los resultados de la RS encontrada muestran que es más eficaz que placebo y que la evidencia con respecto a otros fármacos activos como haloperidol, valproato, carbamazepina y risperidona es escasa. Después de esta RS se han publicado algunos estudios que comparan el tratamiento con litio con otros principios activos: quetiapina y olanzapina obtuvieron mejores resultados que litio en sendos ECA y valproato demostró la no inferioridad con respecto a litio en otro ECA. La evidencia disponible sobre lamotrigina con respecto a litio se limita a 1 ECA de solo 30 pacientes.

Por último, respecto a valproato se han encontrado pocos estudios. Una RS muestra una mayor eficacia de este fármaco con respecto a placebo, ausencia de diferencias con respecto a litio o carbamazepina y menor eficacia que olanzapina a corto plazo (3 semanas), sin diferencias a largo plazo (6-12 semanas).

1.1.3- Episodio agudo de depresión

LITIO

Revisiones sistemáticas:

Se localizó una RS de ECA (*Crossley, 2007*) sobre el efecto del litio como acelerador del efecto de los antidepresivos (Anexo de la revisión). En el único ECA realizado en pacientes con trastorno bipolar (*Ebert, 1995*) que se incluyó en la revisión se observó una tendencia a una mayor reducción precoz de la sintomatología depresiva en el grupo al que se añadió litio al tratamiento con amitriptilina, comparado con el grupo tratado con amitriptilina y placebo (a las 2 semanas las puntuaciones medias en la escala HAM-D eran 14,5 y 17,5, respectivamente, con una DEM de -0,42 [IC_{95%}: -1,04; 0,21]). El tamaño muestral del ECA era pequeño (40 pacientes) y todos los participantes eran hombres.

ANTIPSICÓTICOS

Revisiones sistemáticas:

Se localizó una RS de ECA (*Derry, 2007*) sobre los antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar. Incluía 5 ECA sobre el tratamiento del episodio agudo de depresión en pacientes con trastorno bipolar tipo I o tipo II.

Comparado con **placebo**, **olanzapina** (2-20 mg/d) mostró (1 ECA) mayor tasa de respuesta y de remisión: NNT=11,6 (IC_{95%}: 6,4-62) y 12,1 (IC_{95%}: 6,7-62), respectivamente; no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de viraje a manía (6% con olanzapina frente a 7% con placebo). A partir de los resultados de 2 ECA, quetiapina (300-600 mg/d) mostró también mayor tasa de respuesta y de remisión que placebo: NNT=5,4 (IC_{95%}: 4,2-7,7) y 4,3 (IC_{95%}: 3,5-5,9), respectivamente; tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de viraje a manía (5% con quetiapina frente a 3% con placebo).

Sobre la comparación con otros fármacos activos, la información aportada por los ECA incluidos en la RS es menor. Un ECA comparaba risperidona con paroxetina, pero incluyó solo 10 pacientes en cada rama de tratamiento. En el otro ECA (*Brown, 2006*), también doble ciego, 410 pacientes con trastorno bipolar tipo I y episodio agudo de depresión fueron aleatorizados a recibir **olanzapina+fluoxetina** o **lamotrigina** durante 7 semanas. No hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de finalización del estudio (66,8% en el grupo de olanzapina+fluoxetina y 65,4% en el de lamotrigina; p=0,835). Los pacientes tratados con olanzapina+fluoxetina tuvieron una mejoría ligeramente mayor que los tratados con lamotrigina en el resultado principal del estudio: la puntuación en la escala CGI-S (p=0,002, tamaño del efecto=0,26). También en otras escalas como MADRS (p=0,002, tamaño del efecto=0,24) e YMRS (p=0,001; tamaño del efecto=0,24). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con una mejoría ≥50% en la escala MADRS (68,8% en el grupo de olanzapina+fluoxetina frente a 59,7% en el de lamotrigina, p=0,073). El tiempo hasta la aparición de respuesta, fue significativamente más corto en el grupo de olanzapina+fluoxetina: mediana=17 días [IC_{95%}: 14-22] frente a 23 días [IC_{95%}: 21-34], p=0,01.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se ha localizado una publicación (*Thase, 2008*), que presenta los datos combinados de 2 ECA de aripiprazol frente a placebo. A continuación se resumen también resultados adicionales de ECA incluidos en la RS *Derry, 2007*, presentados en distintas publicaciones (*Calabrese, 2005, Thase, 2006, Weisler, 2008, Dubé, 2007, Shi, 2004 y Tohen, 2003b*).

En *Calabrese, 2005*, ECA doble ciego llevado a cabo en 39 centros de EEUU, 542 pacientes ambulatorios (360 con trastorno bipolar tipo I y

182 con tipo II) con un episodio agudo de depresión fueron aleatorizados a recibir monoterapia con **quetiapina** a 600 mg/d (N=180), quetiapina a 300 mg/d (N=181) o **placebo** (N=181). Entre los criterios de exclusión se encontraban una duración del episodio actual mayor de 12 meses y la falta de respuesta a más de dos clases de fármacos antidepresivos utilizados durante un tiempo adecuado (6 semanas). La aleatorización se llevó a cabo de forma centralizada, a través de un servicio interactivo de respuesta por voz y fue estratificada por tipo de trastorno bipolar. La medida de resultado principal fue el cambio en la puntuación en la escala MADRS. En el análisis por intención de tratar incluyeron todos los pacientes que tomaron al menos 1 dosis del fármaco y que tenían al menos una evaluación post-basal. No hubo diferencias en las características basales de los pacientes entre los 3 grupos de tratamiento en cuanto a edad, género, raza, porcentaje de pacientes tipo I, porcentaje con ciclación rápida, puntuación basal en las escalas MADRS, HAM-D-17 y *Hamilton Anxiety Rating Scale*. La gravedad del episodio depresivo era moderada o grave (puntuación basal media en MADRS entre 30,3 y 30,6 en los tres grupos). El porcentaje de pacientes que completaron el seguimiento fue del 54% en el grupo de quetiapina 600 mg/d, 67% en el de quetiapina 300 mg/d y 59% en el de placebo. Se observó mayor reducción de la puntuación en la escala MADRS en los dos grupos de quetiapina que en el de placebo, desde la semana 1 hasta el final del seguimiento. El cambio medio desde la situación basal hasta la semana 8 fue de -16,73 en el grupo de quetiapina 600 mg/d, -16,39 en el de quetiapina 300 mg/d y de -10,26 en el de placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta (mejoría $\geq 50\%$ en la puntuación MADRS) fue del 58% en los grupos de quetiapina y del 26,1% en el de placebo ($p < 0,001$). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 22 días en los grupos de quetiapina y de 36 días en el de placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión (puntuación MADRS ≤ 12) fue del 52,9% en los grupos de quetiapina y del 28,4% en el de placebo ($p < 0,001$). La mediana del tiempo hasta la remisión fue de 27 días en el grupo de quetiapina 600 mg/d, 29 días en el de quetiapina 300 mg/d y de 65 días en el de placebo. En otras medidas de resultado secundarias (HAM-D-17, CGI, *Hamilton Anxiety Scale*, *Pittsburgh Sleep Quality Index* y *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*) también fue mayor la mejoría en los grupos asignados a quetiapina que en el de placebo.

En el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar tipo I el cambio medio en la puntuación en la escala MADRS fue de -18,05 en el grupo de quetiapina 600 mg/d (N=114), de -16,91 en el de quetiapina 300 mg/d (N=116) y de -9,24 en el de placebo (N=112). El tamaño del efecto fue de 1,09 en el grupo de quetiapina 600 mg/d y de 0,91 en el de quetiapina 300 mg/d.

En **Cookson, 2007** calcularon, a partir de los datos de este ECA (*Calabrese, 2005*) que el NNT para conseguir tanto una respuesta como una remisión con quetiapina en monoterapia (300 ó 600 mg/d) comparado con placebo era de 5 pacientes.

El otro ECA sobre quetiapina (**Thase, 2006**), también doble ciego y multicéntrico (llevado a cabo en 41 centros de EEUU) utilizó la misma metodología que *Calabrese, 2005*. 509 pacientes ambulatorios (338 con trastorno bipolar tipo I y 171 con tipo II) con un episodio agudo de depresión fueron aleatorizados a recibir monoterapia con **quetiapina** a 600 mg/d (N=169), a 300 mg/d (N=172) o **placebo** (N=168). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes entre los 3 grupos de tratamiento. La gravedad del episodio depresivo era moderada o grave (puntuación basal media en MADRS entre 29,6 y 31,1 en los tres grupos). El porcentaje de pacientes de raza blanca fue menor en el grupo de quetiapina 300 mg/d (69%) que en el de quetiapina 600 mg/d (76,2%) o en el de placebo (85,7%). El porcentaje de pacientes que completaron el seguimiento fue del 53,3% en el grupo de quetiapina 600 mg/d, 58,7% en el de quetiapina 300 mg/d y 65,5% en el de placebo. Se observó mayor reducción de la puntuación en la escala MADRS en ambos grupos de quetiapina que en el de placebo, desde la semana 1 hasta el final del seguimiento. El cambio medio desde la situación basal hasta la semana 8 fue de -16,0 en el grupo de quetiapina 600 mg/d, -16,94 en el de quetiapina 300 mg/d y -11,93 en el de placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta (mejoría $\geq 50\%$ en la puntuación MADRS) fue del 58,3% en el grupo de quetiapina 600 mg/d, del 60% en el de quetiapina 300 mg/d y del 44,7% en el de placebo ($p < 0,05$). El porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión (puntuación MADRS ≤ 12) fue del 52,3% en el grupo de quetiapina 600 mg/d, del 51,6% en el de quetiapina 300 mg/d y del 37,3% en el de placebo ($p < 0,05$). En otras medidas de resultado secundarias (HAM-D-17, CGI, *Hamilton Anxiety Scale*, *Sheehan Disability Scale* y *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form*) también fue mayor la mejoría en los grupos asignados a quetiapina que en el de placebo.

En el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar tipo I el cambio medio en la puntuación en la escala MADRS fue de -18,23 en el grupo de quetiapina 600 mg/d (N=101), de -19,65 en el de quetiapina 300 mg/d (N=104) y de -13,73 en el de placebo (N=110). El tamaño del efecto fue de 0,51 en el grupo de quetiapina 600 mg/d y de 0,67 en el de quetiapina 300 mg/d.

En un análisis conjunto (**Weisler, 2008**) de los 694 pacientes con trastorno bipolar tipo I incluidos en los 2 ECA anteriores (*Calabrese, 2005* y *Thase, 2006*) el cambio medio en la puntuación en la escala MADRS entre la basal y la de la semana 8 fue de -19,6 en el grupo de quetiapina 600 mg/d,

de -19,4 en el de quetiapina 300 mg/d y de -12,6 en el de placebo ($p<0,001$). El tamaño del efecto fue de 0,8 en el grupo de quetiapina 600 mg/d y de 0,78 en el de quetiapina 300 mg/d.

La publicación **Thase, 2008** presenta los resultados de 2 ECA, doble ciego que comparten un mismo diseño. Pacientes con trastorno bipolar tipo I y un episodio actual de depresión sin síntomas psicóticos fueron aleatorizados, tras un periodo de lavado de al menos 3 días para todos los fármacos psicotrópicos para el tratamiento del trastorno bipolar, a recibir **aripiprazol** o **placebo**. Excluyeron pacientes para los que este era su primer episodio de depresión, con 6 ó más episodios afectivos en el último año, con trastorno límite de la personalidad, abuso o dependencia de sustancias en los últimos 3 meses y en los que habían fallado 2 intentos de tratamiento con 2 antidepresivos distintos combinados con estabilizadores del ánimo para el episodio actual. La dosis inicial de aripiprazol fue de 10 mg/d (en 2 dosis) y posteriormente fue ajustada en incrementos de 5 mg a la semana en función de la respuesta y la tolerabilidad, con un rango de 5-30 mg/d. Bajo ciertas condiciones se permitió la administración de benzodiacepinas y de anticolinérgicos. El resultado principal fue el cambio medio entre la medición basal y la de las 8 semanas en la puntuación de la escala MADRS. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos ECA en dicho resultado entre el grupo de aripiprazol y el de placebo. Se observó un patrón de respuesta más temprana en el grupo de aripiprazol que en el de placebo. El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento fue mayor en el grupo de aripiprazol en ambos estudios (47% frente a 35% en uno y 41% frente a 30% en otro). La potencia estimada de los ECA para detectar una diferencia de 3,75 en el resultado principal era del 90%.

En el ECA **Tohen, 2003b** (incluido en la RS *Gijsman, 2004* sobre antidepresivos) 833 pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados con trastorno bipolar tipo I y un episodio agudo de depresión (MADRS ≥ 20) fueron aleatorizados a recibir **olanzapina** (N=370), **olanzapina+fluoxetina** (N=86) o **placebo** (N=377). Es un estudio multicéntrico, en el que tanto los investigadores como los evaluadores de los resultados y los pacientes estaban enmascarados con respecto al tratamiento asignado. Los resultados de un análisis *post hoc* (**Dubé, 2007**) muestran que a la semana de tratamiento se observó mayor reducción en la sintomatología depresiva (MADRS) en el grupo de olanzapina+fluoxetina que en el de placebo (-9,55 frente a -5,08, $p<0,001$). El análisis de supervivencia mostró un tiempo más corto hasta una respuesta mantenida en el grupo de olanzapina+fluoxetina que en el de placebo ($p<0,001$), en el grupo de olanzapina que en el de placebo ($p=0,04$) y en el grupo de olanzapina+fluoxetina que en el de olanzapina ($p=0,03$).

En **Shi, 2004** se presentan los resultados de un análisis secundario del mismo ECA (**Tohen, 2003b**). Este análisis está centrado en los resultados

de CVRS. Al inicio del estudio, no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones basales del SF-36 ni del QLDS (*Quality of Life in Depression Scale*). A las 8 semanas, había información disponible del SF-36 en 250 pacientes del grupo olanzapina (66,3%), en 58 del de olanzapina+fluoxetina (67,4%) y en 265 del grupo placebo (71,6%). Los pacientes de los grupos de olanzapina presentaron mayor mejoría, de forma estadísticamente significativa, que los del grupo placebo en 3 dimensiones (salud mental, rol emocional y función social) y en el componente sumario mental del SF-36. No se observaron diferencias en la puntuación del QLDS. El grupo olanzapina+fluoxetina presentó mayor mejoría en 5 dimensiones (salud general, salud mental, rol emocional, función social y vitalidad) y en el componente sumario mental del SF-36, así como en la puntuación global del QLDS comparado tanto con el grupo placebo como con el grupo olanzapina.

VALPROATO

Revisiones sistemáticas:

Se localizó una RS de ECA (*Macritchie, 2003*) en la que no encontraron ECA que cumplieran los criterios de inclusión.

Ensayos clínicos aleatorizados:

No se identificaron ECA sobre valproato en el tratamiento de la depresión bipolar publicados después de la RS *Macritchie, 2003*.

LAMOTRIGINA

Revisiones sistemáticas:

Se encontró una RS de ECA (*Geddes, 2009*) sobre la eficacia de **lamotrigina** comparada con **placebo** en el tratamiento de pacientes con depresión bipolar. Incluyeron los 5 ECA realizados por una empresa farmacéutica, todos ellos en monoterapia; adicionalmente hicieron una búsqueda en las principales bases de datos biomédicas, donde encontraron 2 ECA, pero que no fueron incluidos en el metanálisis por diferencias en el diseño con respecto a los otros 5 y por no disponer de los datos individuales de los participantes. En estos dos ECA se encontró una mayor eficacia de lamotrigina con respecto a placebo (en uno de ellos, en tratamiento combinado con litio). De los ECA, 3 incluyeron solo pacientes con trastorno bipolar tipo I, uno sólo con trastorno bipolar tipo II y otro de ambos tipos. La duración del seguimiento estuvo entre 7 y 10 semanas y las dosis estudiadas de lamotrigina entre 100 y 400 mg/d. 1072 pacientes participaron entre los 5 ECA. El porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (mejoría >50%) fue mayor en

el grupo de lamotrigina que en el de placebo, medido tanto en la escala HAM-D-17 (RR=1,27 [IC_{95%}: 1,09-1,47]; NNT=11 [IC_{95%}: 7-25]) como en la MADRS (RR=1,22 [IC_{95%}: 1,07-1,41]; NNT=13 [IC_{95%}: 7-33]). La DEM en la reducción de las puntuaciones en la escala HAM-D-17 fue de -0,11 [IC_{95%}: -0,23-0,01] y en la MADRS de -0,12 [IC_{95%}: -0,24-0,00], en ambos casos a favor de lamotrigina, pero sin llegar a ser estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes que consiguieron la remisión también fue mayor con lamotrigina, aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas solo al utilizar la escala MADRS (RR=1,21 [IC_{95%}: 1,03-1,42]); el RR de remisión medida con la escala HAM-D-17 fue de 1,10 [IC_{95%}: 0,90-1,36].

No hubo diferencias en la tasa de abandono del estudio entre los grupos de tratamiento: RR=1,02 [IC_{95%}: 0,93-1,11].

En el análisis de subgrupos no se demostró interacción entre el tipo de trastorno bipolar y el efecto del tratamiento.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se localizó un ECA (*Brown, 2006*), incluido en la RS *Derry, 2007* que comparaba el tratamiento con **lamotrigina** con la combinación de **olanzapina+fluoxetina** en 410 pacientes con trastorno bipolar tipo I y episodio agudo de depresión. A las 7 semanas los pacientes tratados con lamotrigina tuvieron menor mejoría en la puntuación en la escala CGI-S (resultado principal del estudio), de forma estadísticamente significativa y con un tamaño del efecto pequeño (p=0,002; tamaño del efecto=0,26). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con una mejoría ≥50% en la escala MADRS (59,7% en el de lamotrigina frente a 68,8% en el grupo de olanzapina+fluoxetina, p=0,073). El tiempo hasta la aparición de respuesta, fue más largo en el grupo de lamotrigina: mediana=23 días (IC_{95%}: 21-34) frente a 17 días (IC_{95%}: 14-22), p=0,01. No hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de pacientes que completaron el estudio.

ANTIDEPRESIVOS

Revisiones sistemáticas:

Se identificó una RS (*Gijsman, 2004*) sobre los antidepresivos en el tratamiento a corto plazo de la depresión bipolar. Incluyen estudios en pacientes con episodio agudo de depresión o mixto y con trastorno bipolar tipo I o tipo II. Comparado con **placebo**, el tratamiento con **antidepresivos** mostró (4 ECA, N=662) mayor tasa de respuesta (RR=2,29 [IC_{95%}: 1,29-4,04]); dos de los ECA incluidos en este metanálisis son relativamente antiguos y los pacientes no recibían tratamiento concomitante con estabilizadores del ánimo.

Dos ECA (N=573) presentaron datos de la tasa de remisión, que fue mayor en los grupos tratados con **antidepresivos** (paroxetina, imipramina o fluoxetina) **asociados a un estabilizador del ánimo o un antipsicótico** que en los grupos tratados con **placebo y estabilizador del ánimo** (RR=1,41 [IC_{95%}: 1,11-1,8]), con un NNT=8,4 [IC_{95%}: 4,8-33].

Se observó una tendencia a menor tasa de respuesta (5 ECA) en los grupos tratados con **antidepresivos tricíclicos** que en los tratados con **otros antidepresivos**, (RR=0,84 [IC_{95%}: 0,67-1,06]), aunque no estadísticamente significativa. Un estudio comparó la tasa de remisión entre **imipramina** y **paroxetina** y no encontró diferencias estadísticamente significativas (RR=0,84 [IC_{95%}: 0,47-1,48]).

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se han identificado 4 ECA que estudian la eficacia de distintos antidepresivos: paroxetina, sertralina, venlafaxina o bupropion. Además se han encontrado 2 publicaciones que presentan resultados de análisis secundarios de un ECA (*Tohen, 2003b*) incluido en la RS *Gijsman, 2004*, en el que uno de los grupos de comparación fue tratado con la combinación olanzapina-fluoxetina (resultados descritos previamente en el apartado sobre antipsicóticos).

En el ECA *Sachs, 2007*, 366 pacientes participantes del estudio STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*) (*Sachs, 2003*) que presentaron un episodio de depresión mayor fueron aleatorizados a recibir **estabilizadores del ánimo + antidepresivo o estabilizadores del ánimo + placebo**. La aleatorización fue estratificada por grupos de incertidumbre terapéutica o indeterminación clínica (3 estratos: placebo o bupropion, placebo o paroxetina y placebo o cualquiera de los dos antidepresivos). Los estabilizadores del ánimo utilizados fueron litio, valproato, carbamazepina y antipsicóticos atípicos. El resultado principal fue la proporción de sujetos con eutimia (no más de 2 síntomas de depresión o manía) durante al menos 8 semanas consecutivas. La edad media de los pacientes de la muestra era de 40 años, aproximadamente el 68% tenía trastorno bipolar tipo I y el 29% historia de ciclación rápida. Muchos de los pacientes incluidos recibieron alguna forma de intervención psicosocial. La puntuación basal en la escala MADRS era de 24,5 (DE=10) en el grupo de estabilizador del ánimo + antidepresivo y de 24,0 (DE=9,4) en el de estabilizador del ánimo + placebo. El 23,5% consiguió mantenerse en eutimia durante al menos 8 semanas en el grupo de antidepresivos y el 27,3% en el de placebo (p=0,4). No hubo diferencias significativas entre los que recibieron **bupropion** y los que recibieron **paroxetina**.

En el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar tipo I (N=240), el porcentaje de pacientes en eutimia durante al menos 8 semanas fue similar

en ambos grupos de tratamiento (estabilizadores del ánimo + bupropion/ paroxetina y estabilizadores del ánimo + placebo).

Un ECA (*Vieta, 2002*) comparó la eficacia de **paroxetina** con **venlafaxina** en 60 pacientes con un episodio agudo de depresión mientras estaban en tratamiento con estabilizadores del ánimo. A las 6 semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en la tasa de respuesta ni en la seguridad. En el análisis por intención de tratar, el 43% (N=13) de los pacientes asignados a paroxetina y el 48% (N=14) de los asignados a venlafaxina fueron considerados respondedores (según la escala HAM-D). El 3% (N=1) de los pacientes viró a hipomanía o a manía en el grupo de paroxetina y el 13% (N=4) en el de venlafaxina.

En el ECA *Post, 2006*, 174 pacientes con un episodio depresivo a pesar de estar recibiendo tratamiento con estabilizadores del ánimo con niveles terapéuticos (litio, valproato o carbamazepina) fueron aleatorizados a recibir tratamiento **adyuvante con bupropion, sertralina o venlafaxina**. No había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las características basales, aunque se observaba un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de bupropion (55% frente a 45% en el de sertralina y 51% en el de venlafaxina), menor edad al comienzo de la enfermedad (media 19 años, frente a 25 en el de sertralina y 23 en el de venlafaxina) y mayor porcentaje de pacientes con tipo II (31% frente a 28% en sertralina y 22% en venlafaxina) y con ciclación rápida (31% frente a 22% en el de sertralina y 28% en el de venlafaxina). La gravedad basal del episodio de depresión era menor en el grupo bupropion (CGI-BP=4,25 y IDS=30,6) que en el de venlafaxina (CGI-BP=4,65, IDS=34,08) y que en el de sertralina (CGI-BP=4,71, IDS=35,8). La tasa de abandono del estudio debido a falta de mejoría o empeoramiento fue del 29% en el grupo asignado a bupropion, 28% en el de sertralina y 38% en el de venlafaxina. A las 10 semanas, el porcentaje de pacientes que habían respondido (mejoría de al menos un 50% en la puntuación del IDS o descenso de al menos 2 puntos en CGI-BP escala depresión) fue del 49% con bupropion, 53% con sertralina y 51% con venlafaxina. Los porcentajes de remisión (IDS <12 y/o CGI-BP escala depresión =1) fueron 41% con bupropion, 36% con sertralina y 34% con venlafaxina. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Al no incluir un grupo placebo no se puede concluir que el añadir un antidepresivo al tratamiento con estabilizadores del ánimo en pacientes con depresión bipolar sea eficaz. El porcentaje de pacientes con un episodio de manía o hipomanía (YMRS >13) durante las 10 semanas de seguimiento fue del 4% en el grupo de bupropion, 7% en el de sertralina y del 15% en el de venlafaxina. En el análisis de supervivencia, se observó un riesgo mayor de viraje en el grupo de venlafaxina que en el de sertralina o bupropion, incluso tras ajustar por el tratamiento con litio como estabilizador del ánimo.

En otra publicación (*Altshuler, 2006*) se presentan resultados procedentes de la misma muestra de pacientes (*Post, 2006*), en función del tipo de trastorno bipolar. 48 pacientes estaban diagnosticados como tipo II y 134 como tipo I. El porcentaje global de viraje a hipomanía/manía a las 10 semanas fue del 9% (definida como YMRS >13) y de 18% (definida como CGI-subescala de manía ≥ 3). No había diferencias significativas entre los grupos con trastorno bipolar tipo I y tipo II en cuanto a edad, género, edad al diagnóstico, número de episodios previos ni fármaco antidepresivo asignado. El porcentaje de pacientes cicladores rápidos fue algo superior en el subgrupo de tipo I (30% frente a 23%), así como el de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y/o con valproato (80% frente a 48%). El porcentaje de pacientes con viraje a hipomanía/manía fue mayor en el subgrupo de tipo I, tanto considerando viraje cuando YMRS >13 (12% frente a 2%) como considerándolo cuando CGI-subescala de manía ≥ 3 (22% frente a 8%). El tiempo hasta la aparición del episodio de manía/hipomanía (CGI-subescala de manía ≥ 3) también fue mayor en el subgrupo con trastorno bipolar tipo II (62 días [DE=27,3] frente a 55 [DE=21,6]).

Resumen: se han encontrado 3 RS sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión bipolar y ECA publicados con posterioridad y no incluidos en las RS. El tiempo de seguimiento fue de 8 semanas en la mayor parte de los estudios y en general, el porcentaje de pérdidas rondaba el 30%. Algunos de los estudios sí especifican el método de ocultación de la secuencia de aleatorización, siendo este adecuado y en algún caso se especifica que tanto el paciente como el investigador y el evaluador de la respuesta al tratamiento eran ciegos con respecto al tratamiento asignado. Además de las pérdidas durante el seguimiento, los criterios de exclusión utilizados pueden limitar la extrapolación de los resultados. Pacientes con historia de mala respuesta a los fármacos estudiados o con una duración prolongada del episodio actual fueron en general excluidos de los ECA.

Respecto a los fármacos antipsicóticos, estudios sobre olanzapina y quetiapina han mostrado mayor tasa de respuesta con dichos fármacos que con placebo; en el caso de aripiprazol, no se han demostrado diferencias con respecto a placebo en 2 ECA de 8 semanas de duración en pacientes sin síntomas psicóticos. Tanto olanzapina en monoterapia como asociada a fluoxetina mostraron mayor mejoría en la sintomatología depresiva y en la calidad de vida que placebo. Hay poca información proveniente de ECA sobre la eficacia de antipsicóticos comparada con otros principios activos.

No se han encontrado ECA sobre la eficacia de valproato en la depresión bipolar. Una RS sobre lamotrigina encontró mayor tasa

de respuesta con este principio activo que con placebo, aunque la magnitud del efecto puede ser pequeña (NNT entre 7 y 33). En 1 ECA la combinación de olanzapina con fluoxetina fue superior a lamotrigina en la mejoría sintomática.

En cuanto a los antidepresivos, los resultados de una RS indican que su eficacia es superior a placebo en la tasa de respuesta. Un ECA posterior no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con estabilizadores del ánimo + antidepresivo (bupropion o paroxetina) y con estabilizadores del ánimo + placebo en la consecución de un periodo de eutimia de al menos 8 semanas. No existe evidencia sobre la eficacia relativa de distintos antidepresivos como tratamiento adyuvante a estabilizadores del ánimo: un estudio no encontró diferencias entre paroxetina y venlafaxina, aunque el número de pacientes aleatorizados fue pequeño (60 pacientes); otro estudio no encontró diferencias en eficacia entre bupropion, sertralina y venlafaxina, aunque venlafaxina se asoció a un mayor riesgo de viraje a hipomanía/manía.

1.1.4- Episodio mixto

No se localizó ninguna RS ni ECA realizado específicamente en una muestra de pacientes con un episodio mixto. Se identificaron 7 publicaciones, que presentan resultados de análisis de subgrupos de ECA en función de la presencia de sintomatología disfórica o de un episodio clasificado como mixto. En tres de ellas el fármaco estudiado es olanzapina, en dos valproato, en una aripiprazol y en una comparan olanzapina con risperidona.

Baker, 2004 presenta un análisis de subgrupos a partir de los resultados del ECA *Tohen, 2002a*. El estudio estaba diseñado para evaluar la eficacia de la olanzapina como adyuvante al tratamiento con valproato o litio en pacientes parcialmente no respondedores a dichos fármacos estabilizadores del ánimo. Los resultados principales del estudio están recogidos en una de las RS incluidas en el apartado sobre el Episodio de manía (*Scherk, 2007*). 337 pacientes con trastorno bipolar tipo I, con al menos 2 episodios previos de manía, depresión o mixtos y con un episodio actual de manía o mixto que no ha respondido completamente al tratamiento con valproato o litio durante 2 semanas ($YMRS \geq 16$) fueron aleatorizados a recibir terapia **adyuvante con olanzapina** (N=224) o **con placebo** (N=112). Esta publicación presenta los resultados en función de la presencia de manía disfórica, definida como $HAM-D-21 \geq 20$ (N=85) o no disfórica (N=259) en el momento de la aleatorización. En ambos subgrupos el tratamiento combinado con olanzapina y un estabilizador del ánimo (valproato o litio) fue más eficaz que la monoterapia con estabilizadores del ánimo, tanto en la reducción

de síntomas depresivos como de manía. Sin embargo, en el subgrupo con manía disfórica la eficacia del tratamiento combinado fue significativamente mayor que en el subgrupo sin manía disfórica. En el caso de la mejoría de los síntomas depresivos esta diferencia fue estadísticamente significativa (p de interacción=0,016), siendo la diferencia entre tratamientos en la reducción de la puntuación en el HAM-D-21 de 7,4 en el subgrupo con manía disfórica frente a 2,9 en el subgrupo con manía no disfórica. En el caso de la mejoría en los síntomas de manía las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p de interacción=0,11): la diferencia entre tratamientos en la mejoría en la puntuación en la escala YMRS fue de 7,1 en el subgrupo con manía disfórica, frente a 3,3 en el subgrupo de manía no disfórica.

La publicación **Baker, 2003b** presenta un análisis de subgrupos de los datos agrupados de 2 estudios controlados (*Tohen, 1999* y *Tohen, 2000a*) de **olanzapina** frente a **placebo** (N=254). En estos estudios participaron pacientes hospitalizados por un episodio de manía o mixto (YMRS \geq 20) sin estar en tratamiento con antidepresivos. Compararon la eficacia de olanzapina en el subgrupo de pacientes con manía disfórica, definida como HAM-D-21 \geq 20 (N=68, 33 grupo olanzapina y 35 placebo) con los que presentaban manía pura (N=178, 91 grupo olanzapina y 87 placebo). No había diferencias estadísticamente significativas en las características basales estudiadas entre los asignados a olanzapina y a placebo, en ninguno de los dos subgrupos, aunque en el subgrupo de pacientes con manía disfórica, entre los asignados a olanzapina había un mayor porcentaje de pacientes con síntomas psicóticos (63,6%) y con ciclos rápidos (48,5%) que entre los asignados a placebo (42,9% y 37,1%, respectivamente). El porcentaje de pacientes que cumplían criterios de episodio mixto en el subgrupo de pacientes con manía disfórica era menor entre los asignados a olanzapina (48,5%) que entre los asignados a placebo (54,3%). La medida principal de eficacia fue el cambio en la puntuación en la escala YMRS a las 3 semanas. No se observó interacción entre el subgrupo (manía disfórica o no disfórica) y el tratamiento ($p=0,476$), lo que indica que la mejora media en la sintomatología maniaca en los pacientes asignados a olanzapina comparada con la de los asignados a placebo no fue diferente en función de la presencia (diferencia de medias=8,1) o ausencia de disforia (diferencia de medias=5,4). En cuanto a la mejoría de los síntomas depresivos, se observó una interacción estadísticamente significativa entre el subgrupo (manía disfórica o no disfórica) y el tratamiento ($p=0,029$); entre los pacientes con disforia basal, la mejoría en la escala HAM-D-21 fue mayor ($p=0,038$) entre los asignados a olanzapina (-11,45) que a placebo (-6,83), mientras que en el subgrupo sin disforia, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría entre los grupos de tratamiento (-2,64 con olanzapina frente a -2,31 con placebo, $p=0,64$).

Comparando los subgrupos con episodio mixto o puro, la interacción entre el subgrupo y el tratamiento tampoco fue significativa ($p=0,401$); los pacientes con manía pura tuvieron una mejora media en la puntuación YMRS de 12,37 en los asignados a olanzapina ($N=84$) y de 4,37 en los de placebo ($N=82$); en el subgrupo con un episodio mixto, las mejoras en la YMRS fueron de 11,15 en el grupo de olanzapina ($N=34$) y de 6,06 en el de placebo ($N=32$). La publicación *Baldessarini, 2003* compara también el subgrupo con episodio mixto con el subgrupo con manía pura de estos mismos ECA, pero utilizaron como medida de eficacia la respuesta al tratamiento (mejoría $\geq 50\%$ en la puntuación en la escala YMRS). La eficacia de la olanzapina comparada con placebo en el subgrupo con episodio de manía puro dio un $RR=1,64$ [$IC_{95\%}: 1,37-1,98$] y en el subgrupo con episodio mixto un $RR=1,56$ [$IC_{95\%}: 1,23-1,99$]. La diferencia en dichas medidas entre los dos subgrupos no fue estadísticamente significativa.

Bowden, 2005 muestra los resultados de un análisis secundario de un ECA (*Bowden, 2000*) cuyos resultados principales han sido considerados en las RS incluidas (*Geddes, 2004* y *Smith, 2007*). El diseño general del estudio consistía en la inclusión de pacientes con un episodio agudo de manía, que eran tratados según el criterio del investigador durante 3 meses, y aquellos que conseguían la recuperación ($N=372$) eran aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento durante 52 semanas con **valproato** ($N=187$), **litio** ($N=91$) o **placebo** ($N=94$). En el presente estudio analizan los resultados en función de la sintomatología inicial, clasificada en eufórica o disfórica. Se definió como manía disfórica la presencia del ítem de humor depresivo en la escala SADS y al menos 1 ítem adicional de la subescala de Síndrome Depresivo (una puntuación ≥ 1 se consideró como presencia del síntoma). Hubo diferencias estadísticamente significativas en algunas características basales entre el subgrupo de manía eufórica ($N=122$) y el de manía disfórica ($N=247$): en los pacientes disfóricos su último episodio depresivo era más reciente (media 434 días, $DE=923$) que en los eufóricos (media 806 días, $DE=1275$) y la puntuación basal media en la subescala de síndrome depresivo de la escala SADS fue mayor: 5,7 ($DE=3,8$) frente a 3,5 ($DE=3,5$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en otras características basales, aunque el porcentaje de mujeres era mayor en el subgrupo con manía disfórica (54,7% frente a 44,3%) y las medias de edad en el primer episodio de manía y de depresión eran menores en el subgrupo con disforia (25,4 [$DE=11,2$] frente a 24,0 [$DE=10,3$] y 22,4 [$DE=9,9$] frente a 21,1 [$DE=10,0$], respectivamente). En el día 30 post-aleatorización, la concentración sérica media de valproato era de 84,8 microg/dl ($DE=29,9$) y la de litio de 1,0 mEq/l ($DE=0,48$); no había diferencias entre los subgrupos de manía eufórica y disfórica. En cuanto a los resultados de eficacia, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta un episodio

afectivo (manía o depresión) entre los dos subgrupos, ni entre las 3 ramas de tratamiento dentro de cada subgrupo. En el análisis por tipo de episodio, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta un episodio depresivo dentro del subgrupo con manía eufórica, en el que el tiempo fue mayor entre los tratados con valproato que en los tratados con litio ($p=0,05$) o con placebo ($p=0,11$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el subgrupo de manía disfórica y el de manía eufórica en el cambio medio en las puntuaciones en las escalas MRS, subescala de Síndrome Depresivo de la SADS ni en la GAS. Solo en el subgrupo de manía eufórica se observó que los tratados con litio empeoraron más en su puntuación en la subescala de Síndrome Depresivo de SADS y en la escala GAS que los tratados con placebo o valproato. En cuanto a la tolerabilidad del tratamiento, hubo más abandonos del estudio debidos a intolerancia en el subgrupo de manía disfórica (15,7%) que en el de manía eufórica (7,3%, $p=0,032$). El tratamiento de mantenimiento con cualquiera de los dos fármacos estudiados se asoció con mayor intolerancia que el placebo en el subgrupo de disforia: el porcentaje de pacientes que abandonó el estudio debido a intolerancia al fármaco fue del 23,2% con litio, del 17,1% con valproato y del 4,8% con placebo ($p=0,003$ y $p=0,02$, respectivamente). En el subgrupo de manía eufórica, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con litio abandonó el estudio debido a intolerancia a la medicación (18,2%) comparado con los tratados con placebo (0%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratados con valproato (7,1%) y con placebo (0%).

En el ECA **Bowden, 2006a** realizan un análisis sobre la influencia de distintas características basales en la medida de resultado principal (cambio en la puntuación en la escala MRS a las 21 semanas entre el grupo asignado a **valproato** de liberación prolongada y el grupo **placebo**). No se observaron diferencias en el efecto del tratamiento activo en función de si el episodio índice era mixto ($N=159$) o de manía ($N=205$).

La publicación **Suppes, 2008c** presenta un análisis *post hoc* de 2 ECA agrupados (**Sachs, 2006a** y **Keck, 2003**). En ambos se incluyeron pacientes hospitalizados con trastorno bipolar tipo I con un episodio agudo de manía o mixto que fueron aleatorizados a recibir **aripiprazol** (30 mg/d) o **placebo**. Ambos estudios fueron doble ciego y tuvieron una duración de 3 semanas. Analizaron la eficacia de aripiprazol en varias subpoblaciones definidas según distintas características, entre ellas la presencia de episodio mixto (criterios DSM-IV y SCID (Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del DSM-III-R)). Aripiprazol fue más efectivo que placebo en la reducción de los síntomas maníacos, medidos mediante la escala YMRS, tanto en el subgrupo con episodio mixto (cambio medio -11,7 [DE=1,1] en el grupo aripiprazol ($N=93$) frente a -7 [DE=1] en el grupo placebo ($N=97$),

$p < 0,01$) como en el subgrupo con manía pura (cambio medio $-10,2$ [DE=0,9] en el grupo aripiprazol (N=168) frente a $-4,7$ [DE=0,9] en el grupo placebo (N=158), $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes respondedores a las 3 semanas (reducción YMRS $\geq 50\%$) fue mayor en el grupo de aripiprazol que en el de placebo tanto en el subgrupo con episodio mixto (aripiprazol: 54,4% frente a placebo: 29,2%, $p < 0,001$) como en el subgrupo sin características de episodio mixto (aripiprazol: 42,5% frente a placebo: 23,4%, $p < 0,001$). Los porcentajes de pacientes en remisión (YMRS ≤ 12) también reflejan mayor eficacia de aripiprazol en ambos subgrupos: episodio mixto, aripiprazol: 47,8% frente a placebo: 29,2% ($p = 0,01$) y sin episodio mixto, aripiprazol: 28,3% frente a placebo: 21,5% ($p = 0,001$).

Por último en el ECA **Perlis, 2006**, doble ciego, de 3 semanas de duración, 329 pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados por un episodio agudo de manía o mixto (YMRS ≥ 20) sin síntomas psicóticos fueron aleatorizados a recibir **olanzapina** 5-20 mg/d o **risperidona** 1-6 mg/d en monoterapia. El porcentaje de pacientes con episodio mixto fue del 56,4% en el grupo de olanzapina y del 61% en el de risperidona. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado principal del estudio (cambio en la puntuación en la escala YMRS) entre los dos grupos de tratamiento. Analizaron la existencia de interacción entre el efecto del tratamiento y el tipo de episodio (manía pura o mixto) y no se encontró una interacción estadísticamente significativa en ninguna de las medidas de eficacia.

Resumen: la ausencia de ECA realizados específicamente para estudiar la eficacia del tratamiento de pacientes con episodio mixto hace que los únicos datos provenientes de ECA que se han encontrado correspondan a resultados de análisis secundarios o *post hoc*. Su nivel de evidencia, por tanto, no es tan alto como el que corresponde a los ECA.

Solo tres de los estudios presentan resultados en función de que el episodio fuese de manía puro o mixto; en los 3 estudiaban la eficacia en el tratamiento del episodio agudo y el fármaco se utilizó en monoterapia. En ninguno se observaron diferencias en la eficacia relativa de los fármacos estudiados (olanzapina y aripiprazol con respecto a placebo, y olanzapina con respecto a risperidona) entre el subgrupo con episodio mixto y el subgrupo con episodio de manía puro.

Las demás publicaciones presentan resultados en función de si el episodio cumplía criterios de manía disfórica o no. Estos criterios son homogéneos solo entre los dos estudios sobre olanzapina. En ellos encuentran que la eficacia de olanzapina (monoterapia o combinada con valproato o litio) con respecto a placebo es mayor en el subgrupo con manía disfórica, especialmente en cuanto a la mejoría de los

síntomas depresivos. Al interpretar esta mayor diferencia en la eficacia sobre la sintomatología depresiva, un aspecto a valorar es la posible influencia de un “efecto suelo” en la escala HAM-D-21, ya que el margen de mejoría en el subgrupo sin disforia es escaso.

En el estudio sobre la eficacia del tratamiento de mantenimiento, aunque no presentan un análisis de la presencia de interacción entre el subgrupo y el tratamiento, observan que en el subgrupo con manía disfórica no había diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos (valproato, litio y placebo), mientras que en el subgrupo con manía eufórica el tiempo hasta un nuevo episodio depresivo era mayor en los tratados con valproato que en los tratados con litio. Hay que tener en cuenta que las características basales de los dos subgrupos diferían, caracterizándose el subgrupo con disforia por un menor tiempo desde el episodio depresivo anterior, un mayor porcentaje de mujeres y una edad media menor en el primer episodio de manía y de depresión.

En tres de los estudios (uno sobre olanzapina y risperidona, otro sobre aripiprazol y otro sobre valproato y litio en el tratamiento de mantenimiento) se declara la existencia de conflicto de intereses, por ser varios de los autores accionistas y/o empleados de las empresas farmacéuticas que los financian.

1.1.5- Mantenimiento

- **Fase de remisión aguda-último episodio maniaco**

LITIO, VALPROATO

Revisiones sistemáticas:

En *Macritchie, 2001* encontraron un único ECA (*Bowden, 2000*) que cumpliera los criterios de inclusión. El diseño general del estudio consistía en la inclusión de pacientes con un episodio agudo de manía (N=571), los cuales eran tratados según el criterio del investigador durante 3 meses y posteriormente, aquellos que conseguían la recuperación (N=372) eran aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento durante 52 semanas con **valproato** (N=187), **litio** (N=91) o **placebo** (N=94). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre **valproato** y **litio** en el número de pacientes que abandonaron el estudio por un episodio agudo de cualquier tipo (RR=0,78 [IC_{95%}: 0,52-1,17]).

Comparado con **placebo**, el grupo **valproico** tuvo menos abandonos debidos a la aparición de un episodio agudo (RR=0,63 [IC_{95%}: 0,44-0,9]). Sin embargo el análisis principal del estudio no encontró diferencias. La

muestra de estudio estaba constituida por pacientes con sintomatología no grave y la potencia del estudio para detectar diferencias era insuficiente.

Ensayos clínicos aleatorizados:

No se encontraron ECA nuevos sobre valproato que no estuvieran ya incluidos en las RS publicadas. En **McElroy, 2008** presentan los resultados de un análisis *post hoc* del ECA (*Bowden, 2000*) incluido en la RS descrita en el apartado anterior (*Macritchie, 2001*). Todos los pacientes incluidos en dicho estudio debían tener al menos 1 episodio previo al actual en los últimos 3 años. El tratamiento de la fase de mantenimiento fue asignado de forma aleatoria, independientemente del tratamiento recibido durante la fase aguda. El eutimizante al que no había resultado aleatorizado cada paciente era retirado gradualmente durante las 2 primeras semanas desde la aleatorización, al mismo tiempo que se aumentaba la dosis del fármaco asignado, que era administrado en 3 tomas diarias. Los niveles séricos a alcanzar eran de 71-125 microg/ml en el caso del valproato y de 0,8-1,2 mEq/l en el caso del litio. La hipótesis del análisis *post hoc* era que los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con el **mismo fármaco** que contribuyó principalmente a la resolución del episodio agudo tendrán mejores resultados que los que **cambiaron a otro eutimizante o a placebo**. De los 372 pacientes aleatorizados, 142 estaban siendo tratados con litio al final de la fase abierta, 149 con valproato y 81 no recibían ningún eutimizante. Había diferencias entre estos subgrupos en cuanto a la edad, género, número de episodios previos de depresión, edad cuando el primer episodio de manía, tiempo desde el episodio anterior, duración de la fase abierta del estudio y puntuaciones en las escalas MRS y de depresión en el momento de la aleatorización. Entre los pacientes tratados con valproato en la fase abierta, el tiempo hasta la aparición de un episodio agudo fue mayor en los que fueron asignados a valproato que en los que lo fueron a litio ($p=0,04$) o a placebo ($p=0,05$); también fue mayor el tiempo de permanencia en el estudio: 208,9 días de media, comparado con 161,5 días en los asignados a litio ($p=0,098$) y 142,9 días en los asignados a placebo ($p=0,03$). Entre los pacientes tratados con litio en la fase abierta, no hubo diferencias en el tiempo hasta la aparición de un episodio agudo entre los que fueron asignados a litio y los asignados a valproato; se observó una tendencia ($p=0,07$) a un mayor tiempo de permanencia en el estudio entre los que fueron asignados a valproato (187,7 días de media) que a litio (130,3 días de media). Entre los pacientes tratados sin eutimizantes en la fase abierta, no hubo diferencias en el tiempo hasta la aparición de un episodio agudo entre los tres grupos de tratamiento; el tiempo de permanencia en el estudio fue mayor entre los que fueron asignados a valproato (200,8 días de media) que a litio (167,4 días de media) o a placebo (175,9 días

de media), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Entre los pacientes que fueron asignados a recibir el mismo eutimizante que recibían al final de la fase abierta, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la aparición de un episodio agudo si se trataba del litio, el valproato o ninguno de los dos eutimizantes; en cuanto al tiempo de permanencia en el estudio, este fue mayor en los pacientes tratados con valproato en ambas fases (208,9 días de media) que en los tratados con litio en ambas fases (media: 130,3 días) o sin eutimizante en la fase abierta y con placebo en la aleatorizada (media: 175,9 días).

ANTIPSICÓTICOS

Revisiones sistemáticas:

Como resultado de la estrategia de búsqueda no se encontró ninguna RS que abordase específicamente el papel de los antipsicóticos en el tratamiento de mantenimiento tras un episodio de manía.

Fuera del periodo de búsqueda se encontró una RS (*Fountoulakis, 2009*), que estudia la eficacia y seguridad de aripiprazol en el tratamiento del trastorno bipolar y que incluye 3 ECA sobre el tratamiento en la fase de mantenimiento (dos de ellos descritos en el apartado siguiente y otro que no publicó sus resultados debido a un elevado porcentaje de pérdidas durante el seguimiento).

Ensayos clínicos aleatorizados:

Dos ECA estudiaron la eficacia de aripiprazol en el tratamiento de mantenimiento, uno de ellos lo compara con placebo y el otro con litio.

En *Keck, 2006*, 161 pacientes tratados con aripiprazol durante 6-18 semanas y que consiguieron la estabilización (YMRS ≤ 10 y MADRS ≤ 13 durante 6 semanas consecutivas) fueron aleatorizados a **seguir con aripiprazol** (N=78) o **cambiar a placebo** (N=83) durante 26 semanas. El resultado principal era el tiempo hasta la recaída por un episodio de manía, mixto o de depresión (definido como abandono debido a falta de eficacia, reflejada en la hospitalización por episodio afectivo y/o aumento de la medicación psicotrópica a parte del aripiprazol). Aripiprazol fue superior a placebo en retrasar el tiempo hasta la recaída ($p=0,02$). Por tipo de recaída, las diferencias fueron estadísticamente significativas en el tiempo hasta la recaída por un episodio de manía, pero no de depresión. En el grupo de aripiprazol el porcentaje de pacientes con recaída fue del 25% y en el de placebo del 43% ($p=0,013$).

En *Keck, 2009*, ECA multicéntrico, doble ciego, con pacientes con trastorno bipolar tipo I, además de los resultados a las 3 semanas, miden los resultados del seguimiento hasta las 12 semanas de los pacientes de los

grupos **aripiprazol** y **litio** que ya no requerían hospitalización a las 3 semanas. La diferencia con respecto a la puntuación basal en la escala YMRS se mantuvo hasta las 12 semanas tanto en el grupo de aripiprazol (-14,5) como en el de litio (-12,7). El porcentaje de los pacientes iniciales con respuesta a las 12 semanas (descenso $\geq 50\%$ en YMRS) fue del 56,5% en el grupo aripiprazol y del 49% en el de litio. De los pacientes aleatorizados, 42 (27%) completaron las 12 semanas de seguimiento en el grupo de aripiprazol y 54 (34%) en el de litio.

- **Fase de remisión aguda-último episodio depresivo**

No se encontraron RS ni ECA que estudiaran la eficacia de algún tratamiento farmacológico en la fase aguda de remisión tras un episodio de depresión.

- **Fase de remisión a largo plazo-asintomático**

ANTIPSICÓTICOS

La publicación **Keck, 2007** presenta resultados a largo plazo de los pacientes incluidos en **Keck, 2006** y que completaron las 26 semanas de seguimiento sin presentar recaída. Estos pacientes fueron incluidos en una fase de continuación de 74 semanas más, en la que continuaron en el mismo grupo de tratamiento. A las 100 semanas, el tiempo hasta la recaída había sido significativamente mayor en el grupo de **aripiprazol** (N=7) que en el de **placebo** (N=5): hazard ratio=0,53 [IC_{95%}: 0,32-0,87], p=0,011. Por tipo de recaída, las diferencias fueron estadísticamente significativas en el tiempo hasta la recaída por un episodio de manía, pero no de depresión.

- **Fase de remisión a largo plazo-síntomas depresivos subsindrómicos**

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se encontró, fuera del periodo de búsqueda, 1 ECA doble ciego (**Juruena, 2009**) que comparaba la eficacia de **carbamazepina** y **oxcarbazepina** como tratamiento adyuvante del litio en 52 pacientes con trastorno bipolar (26 tipo I y 26 tipo II) con síntomas residuales a pesar del tratamiento con litio con niveles séricos adecuados. Los pacientes incluidos tenían al menos 2 episodios en el último año y al menos uno de ellos en los últimos 6 meses. El seguimiento duró 8 semanas, durante las cuales los pacientes participaron en un grupo de psicoeducación con familiares. Las dosis iniciales fueron 300 mg/d de oxcarbazepina o 200 mg/d de carbamazepina, y a partir del tercer día se fueron aumentando en 300 y 200 mg respectivamente cada 2 días, hasta un máximo de 600-1200 mg/d. La única medicación adicional

permitida fue loracepam. Las características basales de los pacientes eran similares en ambos grupos de tratamiento. Se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes desempleados, que era mayor en el grupo asignado a carbamazepina (46% frente a 31%), y en la edad en el primer episodio de manía o hipomanía (23,9 años [DE=9] en el grupo de carbamazepina y 26,4 años [DE=10,2] en el de oxcarbazepina). Todos los pacientes completaron el seguimiento. A las 8 semanas los dos grupos habían mejorado en las puntuaciones en las escalas YMRS, HAM-D, MADRS, CGI-S y CGI-I. La mejoría fue mayor en el grupo de oxcarbazepina desde la 2ª semana, aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas en la 4ª y 8ª semanas. Las puntuaciones basales en las escalas eran prácticamente iguales en ambos grupos. Al final del seguimiento, el cambio medio observado en cada grupo fue: en la escala YMRS: -9,2 [DE=8,2] en el grupo de oxcarbazepina y -6,8 [DE=6,2] en el de carbamazepina; en la escala HAM-D: -12,2 [DE=6,3] y -6,1 [DE= 9,1], respectivamente; en la escala MADRS: -12,0 [DE=5,8] y -6,2 [DE=4,3], respectivamente; en la escala CGI-S: -1,9 [DE=0,7] y -1,0 [DE=0,8]; y en la escala CGI-I: -1,9 [DE=0,9] y -0,9 [DE=0,8], respectivamente.

Además se identificó una publicación (**Tohen, 2006**) que estudiaba específicamente el tratamiento farmacológico durante la fase de remisión a largo plazo en pacientes que presentan sintomatología depresiva subsindrómica. Se trata de un análisis *post hoc* de un ECA (**Tohen, 2005**) en el que participaron 424 pacientes con trastorno bipolar tipo I. Estudiaron la influencia de los síntomas subsindrómicos en la evolución de los pacientes y los factores predictores de la presencia de dichos síntomas. Tras una primera fase de tratamiento abierto con **olanzapina** y **litio** para el episodio de manía o mixto, los pacientes que alcanzaron la remisión fueron aleatorizados a recibir como tratamiento de mantenimiento uno de los dos fármacos en monoterapia. En la muestra inicial no había diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a las variables sociodemográficas y clínicas. El porcentaje de pacientes con ciclos rápidos era del 3,3% en el grupo de litio y del 2,8% en el de olanzapina; el porcentaje de episodios mixtos 5,7% y 6,6%, de síntomas psicóticos 24,2% y 27,2%, la mediana de episodios previos 7 y 6, y la de la duración de la enfermedad 13,5 y 13,3 años, respectivamente. A lo largo de las 48 semanas de seguimiento, sobre el total de la muestra el 39,3% de los asignados a litio presentaron síntomas subsindrómicos (YMRS 9-14 ó HAM-D-21 9-14) en algún momento y el 37,6% de los asignados a olanzapina. Entre los pacientes que experimentaron síntomas subsindrómicos, éstos estuvieron presentes, como media, el 27,4% del tiempo. Entre los pacientes que completaron la primera fase de 8 semanas sin recaída (N=340), los que tenían síntomas subsindrómicos (N=87) presentaron mayor riesgo de recaída depresiva que los que no tenían dichos síntomas (N=253), independientemente del tratamiento (olanzapina o litio): RR=1,9

[IC_{95%}: 1,09-3,33]. La presencia de síntomas subsindrómicos depresivos (no los del polo maniaco) aumentó el riesgo de recaída tanto bipolar en general como depresiva. Los pacientes que no tenían síntomas subsindrómicos al inicio de la fase de mantenimiento pero que los desarrollaron durante las primeras 8 semanas (N=39), tuvieron mayor riesgo de recaída posterior que los que no presentaron síntomas subsindrómicos (N=253): RR=1,73 [IC_{95%}: 1,21-2,48]. Por el contrario, no se observó un riesgo diferente de recaída entre los que presentaban síntomas subsindrómicos desde el inicio de la fase de mantenimiento y durante las primeras 8 semanas (N=48) y los que no tuvieron dichos síntomas en ese periodo de tiempo (N=253): RR=0,84 [IC_{95%}: 0,5-1,43].

Los factores que se encontraron asociados a la presencia de síntomas depresivos subsindrómicos fueron: síntomas psicóticos (RR=2,51 [IC_{95%}: 1,47-4,3]) y nº de episodios depresivos previos (2-3 episodios previos comparado con menos de 2 episodios: RR=1,96 [IC_{95%}: 1,04-3,71] y 4 ó más episodios depresivos previos comparado con menos de 2: RR=2,35 [IC_{95%}: 1,21-4,54]).

- **Fase de mantenimiento, sin especificar**

La mayor parte de los estudios encontrados no especifican las características del último episodio, ni si se trata de la fase aguda o a largo plazo del mantenimiento, por lo que se han incluido en este apartado.

La RS *Smith, 2007* evaluó la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con los distintos fármacos aprobados para su uso en el trastorno bipolar, en la profilaxis de nuevos episodios. En total se incluyeron 14 ECA.

Comparado con **placebo**: la **lamotrigina** presentó un 32% menor riesgo de recaída por episodio afectivo (3 ECA, N=588; HR=0,68 [IC_{95%}: 0,55-0,85]), el **litio** un 32% (3 ECA, N=534; HR=0,68 [IC_{95%}: 0,53-0,86]) y el **valproato** un 18% menor (1 ECA, N=279; HR=0,82 [IC_{95%}: 0,57-1,2]). En 1 ECA (N=361), el grupo de **olanzapina** presentó un 42% menor riesgo de abandono del estudio por un episodio afectivo que el grupo de placebo (RR=0,58 [IC_{95%}: 0,49-0,69]). Por tipo de episodio, para las recaídas por episodios de manía se encontró la misma tendencia a mayor incidencia en los grupos placebo, aunque las diferencias solo fueron estadísticamente significativas con el litio (HR=0,53 [IC_{95%}: 0,35-0,79]) y con olanzapina (RR=0,37 [IC_{95%}: 0,24-0,57]). Para las recaídas por depresión, en todos los estudios incluidos la incidencia fue menor en los grupos de tratamiento activo (litio, lamotrigina, olanzapina y valproato) que en los de placebo, pero las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en el caso del valproato (1 ECA, N:281; RR=0,4 [IC_{95%}: 0,2-0,82]). Solo encontraron 1 ECA sobre **carbamazepina**, de pequeño tamaño (N=22) que no encontró diferencias estadísticamente significativas con placebo.

Comparado con otros fármacos, el **litio** presentó un riesgo de recaída por episodio afectivo un 7% menor que **lamotrigina** (2 ECA, N=387; HR=0,93 [IC_{95%}: 0,7-1,25]) y un 1% menor que **carbamazepina** (2 ECA, N=175; RR=0,99 [IC_{95%}: 0,59-1,67]) y mayor riesgo que **valproato** (2 ECA, N=337; HR=1,34 [IC_{95%}: 0,96-1,88]) y que **olanzapina** (1 ECA, N=431; HR=1,35 [IC_{95%}: 0,98-1,87]), aunque en ninguno de los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas. Por tipo de episodio, para las recaídas por episodios de manía se encontraron las mismas tendencias. Las diferencias solo fueron estadísticamente significativas con la lamotrigina (HR=0,56 [IC_{95%}: 0,34-0,92]) y con olanzapina (RR=1,69 [IC_{95%}: 1,12-2,55]). Para las recaídas por depresión, lamotrigina y valproato presentaron menor riesgo que litio (HR=1,22 [IC_{95%}: 0,85-1,75] y HR=1,5 [IC_{95%}: 0,6-3,73], respectivamente) y olanzapina mayor riesgo que litio (RR=0,69 [IC_{95%}: 0,42-1,12]), aunque en ningún caso las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Uno de los ECA incluidos (N=99) en el que participaron solo pacientes con trastorno bipolar tipo I, comparó el tratamiento con **olanzapina+(litio o valproato)** con el tratamiento con **placebo +(litio o valproato)** en pacientes en remisión tras 6 semanas de tratamiento con olanzapina+(litio o valproato) por un episodio de manía o mixto (alrededor del 50% de los casos). El tiempo hasta la recaída en un episodio sindrómico afectivo fue mayor en el grupo de tratamiento combinado (mediana de 94 días) que en el de monoterapia (mediana 40,5 días), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR=1,13 [IC_{95%}: 0,55-2,31]). No hubo diferencias en la tasa de recaídas (29% en el grupo con tratamiento combinado y 31% en el de monoterapia).

LITIO

Revisiones sistemáticas:

La RS *Geddes, 2004* estudió la eficacia y aceptabilidad del litio comparada con placebo en la prevención de recaídas en el trastorno bipolar. **Litio** fue más eficaz que **placebo** en la prevención de episodios afectivos (5 ECA, N=770): RR=0,65 [IC_{95%}: 0,5-0,84]. El riesgo medio de recaída en el grupo placebo fue del 60% y en el grupo litio, del 40% (NNT=5). Por tipo de episodio, la eficacia parece ser mayor para la prevención de episodios de manía (RR=0,62 [IC_{95%}: 0,43-0,8], NNT=10) que de depresión (RR=0,78 [IC_{95%}: 0,6-1,01], NNT=14). Los ECA no excluían a pacientes con tratamiento previo con litio, por lo que en los estudios pueden estar sobre representados los pacientes respondedores a dicho fármaco y por lo tanto la magnitud del beneficio del litio en la práctica clínica podría ser menor.

Cipriani, 2005 estudia la eficacia del litio en la prevención de conductas suicidas y en la mortalidad general en pacientes con trastornos afectivos, entre los que se incluye el trastorno bipolar. Incluyeron 32 ECA en los que 1389 pacientes habían sido asignados a tratamiento con litio y 2069 con otros fármacos activos durante al menos 3 meses. 7 ECA presentaban resultados sobre el número de suicidios (2 comparaban litio con placebo, 2 con amitriptilina, 2 con carbamazepina y 1 con lamotrigina); la incidencia de suicidio fue del 0,39% en el grupo de litio y 1,83% en los grupos de comparación (OR=0,26 [IC_{95%}: 0,09-0,77]). Para el resultado combinado de suicidios y conductas autolesivas se obtuvieron datos de 9 ECA (3 frente a placebo, 2 frente a amitriptilina, 2 frente a carbamazepina y 2 frente a lamotrigina) y la incidencia global fue del 0,29% en el grupo de litio y 2,30% en los grupos de comparación (OR=0,21 [IC_{95%}: 0,08-0,50]). En cuanto a la mortalidad general, a partir de los datos de 11 ECA se obtuvo información de 12 comparaciones (6 con placebo, 3 con antidepresivos tricíclicos, 2 con carbamazepina y 1 con lamotrigina) y el resultado combinado fue una mortalidad del 1,29% en el grupo de litio y del 2,79% en los grupos de comparación (OR=0,42 [IC_{95%}: 0,21-0,87]). En los análisis de sensibilidad realizados, no encontraron diferencias en los resultados entre estudios que comparaban litio con placebo y los que lo comparaban con un fármaco activo, ni entre estudios con pacientes con trastorno bipolar y estudios con pacientes con depresión unipolar.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se han identificado 5 ECA que comparan la eficacia del litio con la de distintos anticonvulsivantes. Están descritos en el apartado correspondiente a “ANTICONVULSIVANTES”.

ANTIPSIÓTICOS

Revisiones sistemáticas:

Se identificaron 2 RS que trataban de estudiar el efecto de fármacos antipsicóticos como tratamiento de mantenimiento.

En la primera de ellas (*Rendell, 2006b*), sobre la risperidona, no se encontró ningún ECA que cumpliera los criterios de inclusión ni sobre el tratamiento de mantenimiento en general ni específicamente sobre la fase aguda o de mantenimiento a largo plazo.

La segunda (*Derry, 2007*), sobre fármacos antipsicóticos en general encontró evidencia proveniente de ECA para la olanzapina. A partir de los datos de 2 ECA (N=429) sobre el mantenimiento de la remisión más allá de las 26 semanas, el riesgo de recaída en el grupo de **olanzapina** fue menor que en el de **placebo** (45% frente a 75%, RR=0,6 [IC_{95%}: 0,5-0,7],

NNT=3,4 [IC_{95%}: 2,6-4,9]) y el tiempo hasta cualquier recaída fue mayor con olanzapina (174 días frente a 22). En otros 2 estudios (N=487), comparados con un fármaco activo (**litio** o **valproato**), el porcentaje de pacientes con recaída fue menor en el grupo de **olanzapina**: 32% frente a 41% (RR=0,8 [IC_{95%}: 0,6-0,98], NNT=11 [IC_{95%}: 5,7-250]). En el ECA que comparó olanzapina+eutimizante (litio o valproato) con placebo+eutimizante (litio o valproato), el tiempo hasta una recaída de cualquier tipo fue mayor en el grupo con olanzapina: 163 días frente a 42 días. En el estudio que comparó olanzapina con litio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta cualquier recaída entre los grupos.

Por tipo de recaída (2 ECA), las diferencias en las recaídas por episodio depresivo entre olanzapina (29%) y placebo (39%) fueron marginalmente significativas (RR=0,7 [IC_{95%}: 0,6-0,97], NNT=10 [IC_{95%}: 5,3-200]). Por episodio maniaco, el porcentaje de recaídas fue menor en el grupo de olanzapina (13%) que en el de placebo (32%), con un RR=0,4 [IC_{95%}: 0,3-0,6] y NNT=5,4 [IC_{95%}: 3,7-9,4].

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se han identificado 2 ECA, no incluidos en las RS publicadas hasta el momento, que estudian la eficacia de risperidona y de quetiapina.

En el primero de ellos (*Yatham, 2007*), en el que se incluyeron 49 pacientes, la eficacia (medida por diferentes escalas) del tratamiento de mantenimiento con **risperidona inyectable** de acción prolongada asociada a un estabilizador del ánimo no presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al tratamiento con un **antipsicótico oral** asociado a un estabilizador del ánimo.

En el segundo ECA (*Vieta, 2008c*), los pacientes con trastorno bipolar tipo I que completaron una fase abierta de tratamiento con **quetiapina + litio/valproato** y se mantuvieron en remisión durante al menos 12 semanas (706 de los 1461 incluidos en el estudio), fueron aleatorizados (estratificado por el tratamiento adyuvante con litio o valproato) a seguir con el mismo tratamiento o a **sustituir la quetiapina por placebo** hasta completar 104 semanas. La medida de resultado principal fue el tiempo hasta la recurrencia de cualquier tipo de episodio bipolar (definida como YMRS o MADRS ≥ 20 en 2 evaluaciones consecutivas o en la última evaluación antes de dejar el estudio, o abandono del estudio por un episodio de manía, depresión o mixto según el criterio del investigador, u hospitalización por un episodio de manía, depresión o mixto, o inicio de tratamiento con un fármaco para tratar episodios de manía, depresión o mixtos). Las características basales de los pacientes aleatorizados fueron similares entre los dos grupos en cuanto a edad, género, raza, tipo de episodio índice y puntuaciones en las escalas YMRS y MADRS en el momento de la aleatorización. El tiempo hasta la

recurrencia fue mayor en el grupo de quetiapina+eutimizante que en el de placebo+eutimizante (HR=0,28 [IC_{95%}: 0,21-0,37]). También si se excluían los episodios de las 4 primeras semanas (HR=0,33 [IC_{95%}: 0,24-0,45]). En las medidas de resultado secundarias, el tiempo hasta la recurrencia tanto por un episodio de manía como de depresión (excluyendo los ocurridos en las 4 primeras semanas tras la aleatorización) fue mayor en el grupo de quetiapina (HR=0,37 [IC_{95%}: 0,24-0,56] y HR=0,29 [IC_{95%}: 0,17-0,48], respectivamente). Los resultados del análisis estratificado por el tipo de episodio índice, por el tratamiento adyuvante (litio o valproato) o por la presencia de ciclación rápida son similares a los anteriores. El tiempo hasta el abandono del tratamiento por cualquier causa también fue mayor en el grupo de quetiapina+eutimizante que en el de placebo+eutimizante.

ANTICONVULSIVANTES

Revisiones sistemáticas:

Se localizó una RS (*Vasudev, 2008*), en la que incluyeron 2 ECA que comparaban **oxcarbazepina** con **litio**. El pequeño tamaño de los estudios (10 y 8 pacientes) hace que no se puedan extraer conclusiones sólidas.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se identificaron 5 ECA que comparaban el tratamiento de mantenimiento con distintos anticonvulsivantes (oxcarbazepina, valproato, carbamazepina y lamotrigina) con litio.

Dos de las publicaciones estudian el valproato. Una de ellas (*Gyulai, 2003*), presenta los resultados de un análisis secundario de un ECA (*Bowden, 2000*) cuyos resultados principales han sido considerados en la descripción de la RS *Macritchie, 2001* en el subapartado “*Fase de remisión aguda-último episodio maniaco*”. En dicho estudio 372 pacientes que consiguieron la recuperación tras un episodio agudo de manía tratado según el criterio del investigador durante 3 meses, fueron aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento durante 52 semanas con **valproato** (N=187), **litio** (N=91) o **placebo** (N=94). En la presente publicación analizaron varios factores como posibles predictores de recaída depresiva. El número de episodios previos de manía y depresión y el género femenino se asociaron a un mayor riesgo de recaída depresiva. Otros factores estudiados y para los que no se encontró relación con la recaída depresiva fueron: la edad, tipo de manía (clásica o disfórica), puntuaciones basales en MRS y en la subescala de Síndrome Depresivo de la SADS, número de hospitalizaciones previas y edad en el primer episodio de manía. Los factores identificados como predictores de empeoramiento en los síntomas depresivos fueron: número de episodios de manía previos, número de

hospitalizaciones previas y puntuación basal en la subescala de Síndrome Depresivo de la SADS (esta última, en relación inversa).

La otra publicación sobre el valproato se trata de un ECA pragmático (**Revicki, 2005**), en el que 221 pacientes hospitalizados por un episodio de manía fueron aleatorizados a **valproato** o **litio** y seguidos durante 12 meses. A lo largo del seguimiento el tratamiento fue ajustado y modificado por los psiquiatras según las necesidades del paciente. Durante los primeros 3 meses, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante con un antipsicótico. A partir de los 3 meses el 69% de los pacientes asignados a valproato y el 63% de los asignados a litio estaban en monoterapia. A los 12 meses el porcentaje de pacientes que seguían en tratamiento con el fármaco asignado era del 39% en el caso de valproato y del 40% en el de litio. El 5% y el 8% de los pacientes abandonaron el tratamiento por respuesta insuficiente en los grupos de valproato y litio respectivamente. El porcentaje de abandono por efectos adversos fue del 7% en el grupo de valproato y del 14% en el de litio. La media de tiempo sin síntomas de manía o depresión fue de 5,3 meses (DE=4,6) en el grupo de valproato y de 5,4 meses (DE=4,4) en el de litio ($p=0,81$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en las medidas resumen de calidad de vida del SF-36 a lo largo del seguimiento. En la comparación entre los pacientes que mantuvieron el tratamiento con estabilizadores del ánimo (N=129 [64%]) y los que no (N=72 [36%]) a los 3 meses no hubo diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la componente sumario física (PCS) y se observó una tendencia a mejores puntuaciones en la componente sumario mental (MCS) en el subgrupo que seguía en tratamiento con algún estabilizador del ánimo, tanto a los 6 meses (MCS media subgrupo con estabilizador del ánimo=43,7 frente a 40,7) como a los 12 meses (MCS media subgrupo con estabilizador del ánimo=44 frente a 41,9).

La publicación **Frye, 2006** presenta un análisis *post hoc* de dos ECA doble ciego sobre el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar tipo I, con un seguimiento de 18 meses. Aproximadamente en el 25% de las visitas estaban presentes síntomas subsindrómicos. El porcentaje de visitas en remisión fue mayor en pacientes tratados con **lamotrigina** (63%, $p=0,02$) o con **litio** (60%, $p=0,165$) que en los tratados con **placebo** (54,8%). La mediana de tiempo hasta la aparición de síntomas subsindrómicos fue de 15 días para los grupos de lamotrigina (N=223) y litio (N=164) y de 9 días para placebo (N=188). Comparados con placebo, lamotrigina y litio retrasaron el tiempo hasta la aparición de síntomas subsindrómicos y desde su aparición hasta la recaída en un episodio agudo, de forma estadísticamente significativa. No se observaron diferencias entre los fármacos activos.

En **Kleindienst, 2002** se presentan los resultados de un análisis secundario realizado en el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar incluidos en un ECA realizado en pacientes con trastorno bipolar o esquizoafectivo (*Greil, 1997*). Los participantes en el estudio debían haber tenido al menos 1 episodio previo (en los 3 años anteriores en el caso del trastorno esquizoafectivo y en los 5 años anteriores en el caso del bipolar) y no estar en tratamiento preventivo justo antes del episodio actual. Los pacientes entraron en la fase de mantenimiento del estudio en situación estable, definida como GAS>70 durante al menos 2 semanas consecutivas tras el alta. En general la fase de estabilización (entre el alta y la entrada en el estudio) duró entre 3 y 4 meses. De los 171 pacientes con trastorno bipolar, 86 fueron aleatorizados a recibir litio y 85 a carbamazepina. No hubo enmascaramiento y el tiempo de seguimiento establecido fue de 2 años y medio. Los niveles medios de **litio** y de **carbamazepina** desde el 2º mes hasta el final del estudio fueron de $0,61 \pm 0,12$ mmol/l y $6,12 \pm 1,27$ microg/ml, respectivamente. Las medidas de resultado evaluadas fueron: buena respuesta (sintomatología entre episodios por debajo de la mediana, sin rehospitalización y sin abandono del estudio), fallo parcial del tratamiento (sintomatología entre episodios por encima de la mediana o abandono del estudio, sin rehospitalización) y fallo completo del tratamiento (rehospitalización por episodio afectivo). La tasa de rehospitalización fue similar en ambos grupos: 28% en el de carbamazepina y 31% en el de litio ($p=0,74$). El porcentaje de pacientes con buena respuesta fue mayor en el grupo de litio que en el de carbamazepina (40% frente a 24%, $p=0,032$). El porcentaje de pacientes que abandonó el estudio sin tener ninguna rehospitalización fue mayor en el grupo de carbamazepina que en el de litio: 34,1% frente a 12,8% ($p=0,001$). En ambos grupos, la mayoría de los abandonos probablemente estuvieron relacionados con la medicación, principalmente con la aparición de efectos adversos y con la falta de cumplimiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sintomatología en los periodos entre episodios; los pacientes del grupo de carbamazepina presentaron sintomatología el 42% del tiempo y los del grupo de litio el 36% del tiempo.

En el ECA **Vieta, 2008b**, pacientes con trastorno bipolar tipo I y II en remisión tras al menos 2 episodios en el último año y que se encontraban en tratamiento con litio, fueron aleatorizados a recibir **tratamiento adyuvante** con **oxcarbazepina** (N=26) o **placebo** (N=29) durante 52 semanas. La medida de eficacia principal fue la duración del periodo de remisión, valorado por las escalas YMRS y MADRS. El tiempo medio hasta el primer episodio de cualquier tipo fue de 19,2 semanas (DE=13,9) en el grupo de oxcarbazepina y de 18,6 semanas (DE=17) en el de placebo ($p=0,315$). El porcentaje de pacientes que presentó un nuevo episodio de cualquier tipo

fue del 38,5% en el grupo de oxcarbazepina y del 58,6% en el de placebo ($p=0,135$). Se observó una tendencia a una menor frecuencia de episodios depresivos en el grupo de oxcarbazepina que en el de placebo (11,5% frente a 31%, $p=0,085$) y a una mejor funcionalidad medida por la escala GAF ($p=0,074$). La impulsividad fue mejor prevenida por la oxcarbazepina que por el placebo ($p=0,044$).

ANTIDEPRESIVOS

Revisiones sistemáticas:

No se encontraron RS sobre fármacos antidepresivos como tratamiento de mantenimiento.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se localizó una publicación (*Leverich, 2006*) que presenta resultados del seguimiento de pacientes incluidos en el ECA *Post, 2006*. Aquellos que estando en tratamiento con estabilizadores del ánimo a niveles terapéuticos presentaron un episodio agudo de depresión ($N=159$) y respondieron al tratamiento con un antidepresivo adyuvante, fueron seguidos hasta completar 1 año de seguimiento. De los 159 pacientes iniciales, al final del seguimiento 37 (23,3%) se mantenían sin episodios de hipomanía ni manía y con respuesta al tratamiento. Al no incluir un grupo placebo, no se puede establecer una relación causal entre el viraje y el tratamiento con los antidepresivos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta ni de viraje entre los tres antidepresivos estudiados (**sertralina, bupropion y venlafaxina**) ni a las 10 semanas ni al año. Sin embargo, la razón entre virajes por encima del umbral definido para la hipomanía (7 ó más días consecutivos) y la manía (2 ó más días) y virajes por debajo de dicho umbral, fue mayor en el grupo de venlafaxina que en el de bupropion. En el de sertralina fue intermedio entre ambos, pero más próximo al de bupropion.

Al igual que a las 10 semanas, al año también se observó mayor riesgo de viraje a hipomanía o manía en los pacientes con trastorno bipolar tipo I ($N=115$) que en los de tipo II ($N=44$), $p=0,03$.

Resumen: existe heterogeneidad en la metodología de los estudios encontrados acerca del tratamiento en la fase de mantenimiento en cuanto a aspectos como el periodo de seguimiento, las características del último episodio o el tiempo desde el último episodio. Algunos de los trabajos corresponden a la prolongación del seguimiento de pacientes incluidos en ECA diseñados para estudiar la fase aguda y otros han sido diseñados más específicamente para evaluar la eficacia

del tratamiento de mantenimiento. En la mayor parte de los casos, la muestra incluida está formada por pacientes que han respondido al fármaco a estudio.

La mayoría de los fármacos estudiados han mostrado mayor eficacia que placebo en la prevención de nuevos episodios o en el tiempo hasta la aparición de una recaída: valproato, lamotrigina, litio, olanzapina (en monoterapia y combinada con estabilizadores del ánimo), quetiapina (combinada con estabilizadores del ánimo) y aripiprazol. La evidencia sobre oxcarbazepina y carbamazepina frente a placebo es menor, ya que los estudios encontrados eran de pequeño tamaño.

En cuanto a la eficacia de distintos fármacos entre sí, la evidencia no es concluyente. Las comparaciones estudiadas son: litio con lamotrigina, carbamazepina, valproato y olanzapina (en general se observa mayor eficacia con litio, pero sin alcanzar la significación estadística y en algunos casos con resultados contradictorios); oxcarbazepina con carbamazepina como adyuvantes al litio (los resultados de 1 ECA pequeño orientan a una mayor eficacia de oxcarbazepina); y aripiprazol con litio (litio fue mejor que aripiprazol, aunque el elevado número de pérdidas durante el seguimiento limita la confianza en los resultados).

1.2- Gravedad del episodio

Revisiones sistemáticas:

Una de las RS localizadas (*Rendell, 2006a*) presenta un análisis de subgrupos en función de la presencia o no de síntomas psicóticos en pacientes con episodio agudo de manía o mixto. No se encontraron diferencias entre dichos subgrupos en el tamaño del efecto (cambio medio en YMRS) de la **risperidona** comparada con **placebo**, tanto en monoterapia (2 ECA) como combinada con litio o un anticonvulsivante (1 ECA): en presencia de síntomas psicóticos (N=241) la DEM fue de -5,5 [IC_{95%}: -8,2-(-2,8)], a favor de risperidona y en ausencia de los mismos (N=314) la DEM=-5,5 [IC_{95%}: -7,4-(-3,6)]. Comparada con **haloperidol**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en ninguno de los subgrupos: en presencia de síntomas psicóticos (N=141) la DEM fue de 1,4 [IC_{95%}: -2,3-5,1], a favor de haloperidol y en ausencia de los mismos (N=257) la DEM=-1,5 [IC_{95%}: -3,7-0,7)], a favor de risperidona.

En la RS *Geddes, 2009* sobre la eficacia de lamotrigina, que incluyó 5 ECA de **lamotrigina** en monoterapia comparada con **placebo** (N=1071), presentan un análisis de subgrupos en función de la gravedad del episodio depresivo. Se observó una interacción estadísticamente significativa entre la gravedad del episodio y el efecto del tratamiento: lamotrigina fue superior a placebo en pacientes con síntomas graves de depresión (HAM-D-17 >24), con un RR=1,47 [IC_{95%}: 1,16-1,87] y un NNT=7 [IC_{95%}: 4-17]. En pacientes

con gravedad moderada (HAM-D-17 ≤ 24) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (RR=1,07 [IC_{95%}: 0,90-1,27]). La interacción se explicaba por un mayor porcentaje de pacientes respondedores en el grupo placebo del subgrupo con sintomatología moderada (44,6%) que en el de sintomatología grave (30,1%).

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se identificaron 3 publicaciones que presentan resultados de análisis de subgrupos de ECA en función de la presencia o ausencia de síntomas psicóticos y 2 con análisis en función de la gravedad de los síntomas de manía.

Tohen, 2004 comparaba el tratamiento de mantenimiento combinado **olanzapina + litio/valproato** con la monoterapia con **placebo + litio/valproato** en pacientes con trastorno bipolar tipo I. No encontró diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento combinado en la reducción del tiempo hasta la recaída por un episodio de manía o depresión, entre los pacientes que presentaban síntomas psicóticos en el episodio índice (N=19) y los que no (N=49): HR=3,15 y HR=2, respectivamente (valor p de la interacción=0,59).

En **Baldessarini, 2003** presentan los resultados de un análisis de subgrupos de los datos conjuntos de 2 ECA (*Tohen, 1999* y *Tohen, 2000a*) de **olanzapina** frente a **placebo** (N=254). En estos estudios participaron pacientes hospitalizados por un episodio de manía o mixto (YMRS ≥ 20) sin estar en tratamiento con antidepresivos. Las características basales eran similares en ambos grupos, excepto una mayor edad de inicio (24,6 frente a 22,3) y un menor porcentaje de pacientes con historia de abuso de sustancias (54,4% frente a 66,7%) en el grupo de olanzapina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de la olanzapina comparada con placebo entre el subgrupo con síntomas psicóticos (RR=1,75 [IC_{95%}: 1,39-2,21]) y el subgrupo sin dichos síntomas en el episodio actual (RR=1,57 [IC_{95%}: 1,3-1,9]).

En el ECA **Gopal, 2005**, que estudió la eficacia de **risperidona** comparada con **placebo** en 291 pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados con un episodio agudo de manía o mixto, se observó que entre los pacientes que no presentaban síntomas psicóticos al inicio del episodio el porcentaje que alcanzaba la remisión (YMRS ≤ 8 mantenido durante el resto del estudio o hasta ser censurado) era mayor que en el grupo que sí tenía síntomas psicóticos: la OR ajustada por tratamiento asignado, YMRS basal, género y n° de episodios en el año previo fue 2,1 [IC_{95%}: 1,1-3,8] y el HR=1,8 [IC_{95%}: 1,1-2,9]. Sin embargo, no se observó una interacción estadísticamente significativa, por lo que no se demostró que la eficacia de risperidona sea diferente en función de la presencia de síntomas psicóticos.

En la publicación *Suppes, 2008c* presentan los resultados de un análisis *post hoc* de 2 ECA agrupados (*Sachs, 2006a* y *Keck, 2003*). En ambos se incluyeron pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados con un episodio agudo de manía o mixto y fueron aleatorizados a recibir **aripiprazol** (30 mg/d) o **placebo**. Ambos estudios fueron doble ciego y tuvieron una duración de 3 semanas. Analizaron la eficacia de aripiprazol en varias subpoblaciones definidas según distintas características, entre ellas la gravedad del episodio actual. Aripiprazol fue más efectivo que placebo en la reducción de los síntomas maniacos, medidos mediante la escala YMRS, tanto en el subgrupo que presentaba mayor gravedad basal (YMRS>27) (cambio medio -11,9 [DE=1,1] en el grupo aripiprazol frente a -5,3 [DE=1,1] en el grupo placebo, $p<0,001$) como en el que presentaba menor gravedad basal (YMRS≤27) (cambio medio -9,6 [DE=0,9] en el grupo aripiprazol frente a -5,7 [DE=0,9] en el grupo placebo, $p<0,01$).

Tampoco se encontraron diferencias en la eficacia del tratamiento en función de la presencia o ausencia de síntomas psicóticos. En el subgrupo con síntomas psicóticos, el cambio medio en la puntuación en la escala YMRS fue de -12,2 [DE=2] en el grupo aripiprazol (N=45) frente a -5 [DE=1,8] en el grupo placebo (N=54) ($p<0,01$) y en el subgrupo que no presentaba síntomas psicóticos el cambio medio fue de -10,5 [DE=0,7] en el grupo aripiprazol (N=221) frente a -5,9 [DE=0,8] en el grupo placebo (N=201) ($p<0,001$). El porcentaje de pacientes respondedores a las 3 semanas (reducción YMRS ≥50%) fue mayor en el grupo de aripiprazol que en el de placebo tanto en el subgrupo con síntomas psicóticos (aripiprazol: 38,6% frente a placebo: 16,7%, $p=0,02$) como en el subgrupo sin dichos síntomas (aripiprazol: 48,4% frente a placebo: 28%, $p<0,001$). Los porcentajes de pacientes en remisión (YMRS ≤12) también reflejaron mayor eficacia de aripiprazol en ambos subgrupos: con síntomas psicóticos, aripiprazol: 31,8% frente a placebo: 16,7% ($p=0,09$) y sin síntomas psicóticos, aripiprazol: 43,7% frente a placebo: 26,5% ($p<0,001$).

En el ECA *Bowden, 2006a* realizan un análisis sobre la influencia de distintas características basales en la medida de resultado principal (cambio en la puntuación en la escala MRS a las 21 semanas entre el grupo asignado a **valproato de liberación prolongada** y el grupo **placebo**). Observaron un mayor efecto del tratamiento activo cuando la gravedad del episodio era mayor: cuando MSS basal >13 (valor de la mediana), la reducción en la puntuación en la escala MRS fue de 15 puntos en el grupo asignado a valproato y 9,6 puntos en el asignado a placebo, mientras que cuando la puntuación basal en la subescala MSS era ≤13, la reducción en la puntuación en la escala MRS fue de 7,5 y 7,7, respectivamente.

En este mismo estudio, la presencia de síntomas psicóticos no se relacionó con diferencias en el efecto del tratamiento con valproato, aunque

el número de pacientes con dichos síntomas era pequeño (36 en el grupo de valproato y 39 en el de placebo), lo cual limita la potencia del estudio para detectar un posible efecto.

Resumen: la información encontrada acerca de la eficacia del tratamiento farmacológico en función de la gravedad del episodio deriva de la realización de análisis de subgrupos y en la mayoría de los casos el análisis de los datos se limita a describir el efecto del tratamiento en cada subgrupo sin realizar un análisis estadístico para evaluar la presencia de una interacción significativa. Las 7 publicaciones encontradas declaran la existencia de algún conflicto de interés con la industria farmacéutica (en la mayor parte de ellas varios de los autores trabajan en la empresa farmacéutica que financia el estudio y/o tienen acciones en la misma).

A parte de estas limitaciones, el número de estudios y de fármacos estudiados es escaso. En el caso de los episodios de depresión bipolar, solo se ha encontrado información en una RS, que analiza la eficacia de lamotrigina, y encuentra que la superioridad de lamotrigina con respecto a placebo encontrada en el análisis global desaparece en el subgrupo de pacientes con una puntuación basal en la escala HAM-D-17 ≤ 24 .

En el caso de los episodios de manía, en general no se detectaron diferencias en la eficacia de los fármacos estudiados (risperidona, olanzapina y aripiprazol, todos ellos frente a placebo) en función de la gravedad de los síntomas basales o de la presencia de síntomas psicóticos; la única excepción fue el ECA sobre valproato, en el que la eficacia del tratamiento prácticamente desaparecía en el subgrupo que presentaba un episodio menos grave.

En el único estudio sobre el tratamiento de mantenimiento, no se observaron diferencias en la eficacia de olanzapina (como adyuvante al litio/valproato) en función de la presencia o ausencia de síntomas psicóticos en el episodio índice.

En algunos casos, sobre todo en los estudios encontrados sobre olanzapina y aripiprazol, el tamaño muestral de algunos subgrupos, especialmente los de pacientes con síntomas psicóticos es pequeño, por lo que no se puede descartar que exista alguna diferencia que pueda ser detectada en estudios con mayor tamaño muestral.

1.3- Episodio (Primero ó Segundo o posterior)

No se encontraron RS ni ECA que mostrasen resultados sobre la eficacia de algún fármaco en función de si se trataba del primer episodio afectivo o de episodios posteriores.

Algunos de los ECA encontrados tienen entre sus criterios de inclusión la historia de al menos 1 episodio previo, por lo que la evidencia disponible sobre la eficacia del tratamiento en los primeros episodios es menor.

1.4- Ciclación rápida

Revisiones sistemáticas:

Una de las RS localizadas (*Smith, 2007*), que estudia la eficacia en la profilaxis y la tolerabilidad de los distintos fármacos disponibles para el tratamiento del trastorno bipolar, analizó específicamente si la eficacia del tratamiento era distinta en cicladores rápidos. Encontraron resultados en 3 de los ECA incluidos. En un caso, los resultados provenían de un análisis de subgrupos de un ECA (*Tohen, 2004*) que comparaba el tratamiento de mantenimiento combinado **olanzapina+(litio o valproato)** con la monoterapia con **placebo +(litio o valproato)** en pacientes con trastorno bipolar tipo I. En este análisis no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento combinado en la reducción del tiempo hasta la recaída por un episodio de manía o depresión, entre los pacientes que presentaban ciclación rápida (N=29) y los que no (N=39): HR=2,54 y HR=2,17, respectivamente. Los otros dos ECA (uno comparaba **lamotrigina con placebo** [N=182] y el otro **litio con valproato** [N=60]) habían incluido exclusivamente pacientes con ciclos rápidos. Estos presentaron resultados consistentes con los de estudios realizados no específicamente en cicladores rápidos.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se identificaron 13 publicaciones que presentaban resultados en pacientes con ciclación rápida. La mayoría de ellas corresponden a análisis secundarios o *post hoc* de ECA. Los fármacos estudiados son: lamotrigina, litio, valproato, antidepresivos, aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona.

En *Goldberg, 2008a* se presentan los resultados de un análisis *post hoc* de un ECA llevado a cabo en pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo I o tipo II con ciclos rápidos (*Calabrese, 2000*), cuyos resultados principales se encuentran incluidos en la RS descrita en el apartado anterior (*Smith, 2007*). Los 182 pacientes que se encontraban estables (HAM-D-17<14 y MRS-11 de la SADS <12 durante al menos 2 semanas consecutivas) tras 8-12 semanas de tratamiento abierto con lamotrigina (dosis escalonada durante 6 semanas hasta los 200 mg/d) fueron aleatorizados a recibir **lamotrigina** (N=93) o **placebo** (N=89) hasta completar 6 meses de seguimiento. Esta fase del estudio fue doble ciega y la dosis de lamotrigina podía ser modificada entre 100 y 500 mg/d. Los pacientes tratados con lamotrigina tuvieron una probabilidad 1,8 veces mayor de alcanzar la situación de eutimia (medida de

forma prospectiva por el propio paciente mediante el *Life Chart Method*) al menos 1 vez a la semana que los del grupo placebo a lo largo de las 27 semanas de seguimiento (OR=1,8 [IC_{95%}: 1,03-3,13]). Aproximadamente el 50% de los pacientes abandonaron el estudio antes de las 12 semanas, y solo un 10% completaron todo el seguimiento. En la publicación no presentan el número de pérdidas en cada grupo de tratamiento, que en caso de ser diferentes, podría tener implicaciones en los resultados.

Un ECA (*Calabrese, 2007*) estudió la eficacia del mantenimiento con **litio** frente a **litio con valproato** en pacientes con trastorno bipolar (tipo I y II) cicladores rápidos y con diagnóstico de abuso o dependencia de sustancias. De 149 sujetos incluidos en la fase abierta, aleatorizaron a los 31 que a los 6 meses se encontraban estables tras el tratamiento con litio+valproato. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el tiempo hasta la aparición de un nuevo episodio ni hasta el abandono del tratamiento por cualquier causa. El tiempo medio hasta el abandono por cualquier causa fue de 10,4 semanas en el grupo tratado con litio y de 15,9 semanas en el tratado con litio+valproato.

En el ECA (*Bowden, 2006a*) realizan un análisis sobre la influencia de distintas características basales en la medida de resultado principal (cambio en la puntuación en la escala MRS a las 21 semanas entre el grupo asignado a **valproato de liberación prolongada** y el grupo **placebo**). No se observaron diferencias en el efecto del tratamiento activo en función de la presencia de ciclación rápida, aunque el número de pacientes con ciclos rápidos era pequeño (9 en el grupo de valproato y 13 en el de placebo), lo cual puede limitar la potencia del estudio para detectar un posible efecto.

Dos de las publicaciones localizadas presentan resultados del riesgo de viraje a manía en pacientes tratados con distintos antidepresivos en un ECA en el que 174 pacientes con un episodio depresivo a pesar de estar recibiendo tratamiento con estabilizadores del ánimo con niveles terapéuticos (litio, valproato o carbamazepina) fueron aleatorizados a recibir tratamiento **adyuvante con bupropion, sertralina o venlafaxina**. La aleatorización fue estratificada por la presencia o ausencia de historia de ciclación rápida en el último año. En *Post, 2006* presentan los resultados del seguimiento durante 10 semanas. Entre los pacientes sin ciclación rápida (N=127) el porcentaje de pacientes con viraje (YMRS>13) fue parecido entre los 3 grupos de tratamiento: 7% en el de bupropion, 6% en el de sertralina y 12% en el de venlafaxina. En los pacientes con ciclación rápida (N=47) los porcentajes fueron 0%, 8% y 29% respectivamente (p asociada al log rank <0,01). En *Leverich, 2006* presentan los resultados del seguimiento hasta 1 año. Los pacientes que no respondían al antidepresivo al que habían sido asignados podían volver a ser aleatorizados a uno de los otros dos fármacos. En esta publicación realizan el análisis por tratamientos realizados en vez de por

pacientes. De los 228 tratamientos de la fase inicial de 10 semanas, en 87 la mejoría sintomática fue suficiente como para ofrecer al paciente continuar con el tratamiento hasta completar un año de seguimiento. La historia de ciclación rápida no se relacionó de forma estadísticamente significativa con el riesgo de viraje (a manía o hipomanía) en el análisis de supervivencia, aunque el porcentaje de tratamientos realizados en los que hubo viraje a manía o hipomanía fue mayor en el subgrupo con ciclación rápida (50%, N=19) que en el de sin ciclación rápida (34%, N=68). Al igual que en la fase aguda de 10 semanas, la mayor incidencia de viraje se dio en el grupo de venlafaxina y la más baja en el de bupropion. Sin embargo, los resultados del análisis por fármaco antidepressivo son poco fiables, debido a que el número de tratamientos realizados con cada fármaco es pequeño, especialmente en el subgrupo de cicladores rápidos (N<10).

Dos publicaciones presentan resultados obtenidos a partir de 3 ECA realizados para estudiar la eficacia de **aripiprazol** comparada con **placebo** en el tratamiento de episodios de manía o mixtos. **Muzina, 2008** presenta un análisis del subgrupo de pacientes con ciclación rápida incluidos en **Keck, 2006**. De los 161 pacientes con trastorno bipolar tipo I que estaban estables tras un episodio de manía o mixto tratado con aripiprazol durante 6-18 semanas, 28 tenían historia de ciclación rápida. De estos, 14 estaban en el grupo aleatorizado a aripiprazol y 14 en el de placebo. Completaron las 26 semanas iniciales de seguimiento 7 y 5 pacientes, respectivamente y las 100 semanas 3 y 0. El tiempo hasta la aparición de una recaída fue mayor en el grupo de aripiprazol tanto a las 26 como a las 100 semanas. La puntuación en la escala YMRS aumentó menos en el grupo de aripiprazol que en el de placebo a las 26 semanas: $+3 \pm 2$ frente a $+6,6 \pm 2$ ($p=0,213$) y a las 100 semanas: $+2,6 \pm 2,6$ frente a $+9,5 \pm 2,6$ ($p=0,077$). La puntuación en la escala MADRS aumentó en ambos grupos de tratamiento, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados sobre la variación en la puntuación en las escalas de síntomas de manía y depresión son consistentes con lo observado en el grupo sin historia de ciclación rápida. Al interpretar los resultados de esta publicación hay que tener en cuenta que se trata de un análisis de subgrupos *post hoc* y que el tamaño muestral es pequeño. Además, dado el diseño del estudio, los resultados solo serían aplicables a pacientes que han respondido y están estables con aripiprazol tras un episodio de manía o mixto. La otra publicación (**Suppes, 2008c**) presenta los resultados de un análisis *post hoc* de 2 ECA agrupados (**Sachs, 2006a** y **Keck, 2003**). En ambos ECA se incluyeron pacientes hospitalizados con trastorno bipolar tipo I con un episodio agudo de manía o mixto, los cuales fueron aleatorizados a recibir aripiprazol (30 mg/d) o placebo. Ambos estudios fueron doble ciego y tuvieron una duración de 3 semanas. Analizaron la eficacia de aripiprazol en varias subpoblaciones definidas según distintas

características, entre ellas la presencia de ciclación rápida. Aripiprazol fue más efectivo que placebo en la reducción de los síntomas maníacos, medidos mediante la escala YMRS, tanto en el subgrupo que presentaba ciclación rápida (cambio medio -10,9 [DE=1,4] en el grupo aripiprazol (N=52) frente a -5 [DE=1,4] en el grupo placebo (N=51), $p<0,01$) como en el que no tenía ciclación rápida (cambio medio -10,7 [DE=0,8] en el grupo aripiprazol (N=209) frente a -5,7 [DE=0,8] en el grupo placebo (N=204), $p<0,001$). El porcentaje de pacientes respondedores a las 3 semanas (reducción YMRS $\geq 50\%$) fue mayor en el grupo de aripiprazol que en el de placebo tanto en el subgrupo con ciclación rápida (aripiprazol: 50% frente a placebo: 19,6%, $p=0,002$) como en el subgrupo sin ciclación rápida (aripiprazol: 45,9% frente a placebo: 27,1%, $p<0,001$). Los porcentajes de pacientes en remisión (YMRS ≤ 12) también reflejan mayor eficacia de aripiprazol en ambos subgrupos: con ciclación rápida, aripiprazol: 48,1% frente a placebo: 21,6% ($p=0,007$) y sin ciclación rápida, aripiprazol: 40,1% frente a placebo: 25,1% ($p=0,0015$).

Se localizaron 3 publicaciones sobre olanzapina. Dos de ellas presentan resultados de análisis de subgrupos realizados a partir de los datos agrupados de 2 ECA (Tohen, 1999 y Tohen, 2000a) de **olanzapina** frente a **placebo** (N=254). En estos estudios participaron pacientes hospitalizados por un episodio de manía o mixto (YMRS ≥ 20) sin estar en tratamiento con antidepresivos. Las características basales estudiadas eran similares en el grupo asignado a olanzapina y a placebo, excepto una menor edad de inicio (24,6 frente a 22,3) y un menor porcentaje de pacientes con historia de abuso de sustancias (54,4% frente a 66,7%) en el grupo de olanzapina. En el análisis realizado en **Baldessarini, 2003** no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de la olanzapina comparada con placebo entre el subgrupo con ciclación rápida (RR=1,74 [IC_{95%}: 1,4–2,17]) y el subgrupo sin ciclación rápida (RR=1,55 [IC_{95%}: 1,27–1,88]). En **Vieta, 2004**, que incluye también los resultados de una fase abierta de continuación hasta 1 año en uno de los estudios (descrita en el apartado siguiente de “Otros tipos de estudios”), compararon los pacientes cicladores rápidos (N=90) con los que no tenían esta característica (N=164). En cuanto a las características clínicas, los cicladores rápidos eran más jóvenes, un menor porcentaje tenía síntomas psicóticos y un mayor porcentaje presentaba abuso de sustancias y antecedentes familiares de trastorno bipolar, depresión y abuso de sustancias. También era mayor el número de hospitalizaciones y de episodios previos. En cuanto a la gravedad del episodio actual, la puntuación media en la escala YMRS era mayor y la de la escala HAM-D menor en el subgrupo de cicladores rápidos que en el que no tenía ciclos rápidos. A las 3-4 semanas, el descenso medio en la puntuación en la escala YMRS fue mayor entre los asignados a olanzapina

que entre los asignados a placebo, tanto en el subgrupo con ciclación rápida (olanzapina:-14,8 [DE=8,7] frente a placebo: -7,5 [DE=10,6]; diferencia de medias: -7,3) como en el de sin ciclación rápida (olanzapina:-11,6 [DE=15,2] frente a placebo: -6,2 [DE=13,2]; diferencia de medias: -5,4).

La tercera publicación sobre olanzapina (*Suppes, 2005*) presenta un análisis *post hoc* de un ECA con una fase de 3 semanas de tratamiento con **olanzapina** o **valproato** para un episodio agudo de manía o mixto y una fase de mantenimiento durante 47 semanas (*Tohen, 2003a*). La dosis inicial de olanzapina era de 15 mg/d y la de valproato de 750 mg/d. Las dosis eran ajustadas por el investigador en función de la respuesta clínica, las concentraciones plasmáticas y los efectos adversos. Los pacientes que no toleraban dosis de 5 mg/d de olanzapina ó 500 mg/d de valproato eran retirados del estudio. El análisis se hizo por intención de tratar. De los 251 pacientes aleatorizados, 144 fueron clasificados como cicladores rápidos al inicio del estudio. Con respecto a los pacientes sin ciclos rápidos, en el subgrupo con ciclación rápida había un mayor porcentaje de pacientes con episodio mixto (49% frente a 36%, $p=0,053$), menor porcentaje con síntomas psicóticos (37% frente a 57%, $p=0,002$), los niveles medios de valproato fueron más bajos ($70,2\pm 22,2$ frente a $81\pm 28,1$; $p=0,025$) y la proporción de días en los que cumplieron el tratamiento fue menor (0,89 frente a 0,92; $p=0,037$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, género, gravedad basal del episodio y dosis medias de los fármacos a estudio. De los 144 pacientes con ciclos rápidos, 76 habían sido aleatorizados a olanzapina y 68 a valproato. El porcentaje de pacientes con episodio mixto era mayor entre los asignados a olanzapina que a valproato (53% y 44%, respectivamente), así como el de pacientes con síntomas psicóticos (41% y 32%, respectivamente). No había diferencias en cuanto a la distribución por edad y género ni en la puntuación basal media en la escala YMRS. El análisis de los datos de las 47 semanas de seguimiento muestra que existe una interacción estadísticamente significativa entre la presencia o no de ciclación rápida, el tratamiento y el número de visita. Esto indica que las diferencias entre los pacientes con ciclación rápida y sin ciclación rápida en la respuesta a los fármacos estudiados varían en función del momento del seguimiento. En el subgrupo sin ciclos rápidos, los tratados con olanzapina tuvieron una mejoría según la escala YMRS mayor que los tratados con valproato a lo largo de todo el estudio, con un tamaño del efecto moderado (mejora media con olanzapina 16,7 frente a 12,7 con valproato [$p<0,001$]; tamaño del efecto: 0,51). En cambio entre los pacientes con ciclos rápidos no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la puntuación en la escala YMRS entre los grupos de tratamiento con olanzapina o valproato ($p=0,18$). El patrón de respuesta en este subgrupo no variaba en función de la presencia o no de síntomas psicóticos o de

episodio mixto. En el caso de los síntomas depresivos, medidos mediante la escala HAM-D-21, no hubo una interacción significativa entre el tener ciclos rápidos, el tratamiento y el momento del seguimiento. Dado el largo periodo de seguimiento, el porcentaje de pacientes que no completaron el estudio fue alto (de los pacientes que entraron en la fase de mantenimiento, el 77,9% en el grupo de olanzapina y el 75,3% en el de valproato abandonó el estudio antes de la semana 47).

Sobre quetiapina se encontraron 2 ECA que utilizaron una metodología común. Ambos eran multicéntricos, doble ciego y aleatorizaron pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo I o tipo II con un episodio agudo de depresión a recibir **monoterapia con quetiapina a 600 mg/d, quetiapina a 300 mg/d o placebo** durante 8 semanas. Entre los criterios de exclusión estaban una duración del episodio actual mayor de 12 meses y la falta de respuesta a más de dos clases de fármacos antidepresivos utilizados durante un tiempo adecuado (6 semanas). La aleatorización se llevó a cabo de forma centralizada, a través de un servicio interactivo de respuesta por voz y fue estratificada por tipo de trastorno bipolar. La medida de resultado principal fue el cambio en la puntuación en la escala MADRS. En el análisis por intención de tratar incluyeron todos los pacientes que tomaron al menos 1 dosis del fármaco y que tenían al menos una evaluación post-basal. *Calabrese, 2005* fue realizado en 39 centros de EEUU e incluyó 542 pacientes (360 con trastorno bipolar tipo I y 182 con tipo II). En la publicación *Vieta, 2007* presentan un análisis detallado de los resultados de este estudio en el subgrupo de pacientes con ciclación rápida. La medida de resultado principal fue el cambio medio en la puntuación en la escala MADRS a las 8 semanas (análisis mediante modelos mixtos de medidas repetidas), que fue de -21,1 en el grupo de quetiapina 600 mg/d (N=31), de -20,7 en el de quetiapina 300 mg/d (N=42) y de -11,6 en el de placebo (N=35); similar al observado en los pacientes sin ciclación rápida: -19,6, -17,8 y -12,9, respectivamente. También se observó mayor eficacia en los grupos asignados a quetiapina que a placebo en las medidas de resultado secundarias (HAM-D-17, HAM-A, CGI-S, CGI-I, PSQI y Q-LES-Q). En *Thase, 2006*, llevado a cabo en 41 centros de EEUU, se incluyeron 509 pacientes (338 con trastorno bipolar tipo I y 171 con tipo II). En el subgrupo de pacientes con ciclación rápida el cambio medio en la puntuación en la escala MADRS fue de -19,2 en el grupo de quetiapina 600 mg/d (N=46), de -19,9 en el de quetiapina 300 mg/d (N=44) y de -13,7 en el de placebo (N=53). Similar al observado en los pacientes sin ciclación rápida: -17,9 (N=105), -18,7 (N=111) y -13,3 (N=108), respectivamente.

Por último, un ECA (*Perlis, 2006*), comparaba la eficacia de olanzapina con risperidona. Es un ECA doble ciego de 3 semanas de duración, en el que 329 pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados por un

episodio agudo de manía o mixto (YMRS \geq 20) sin síntomas psicóticos fueron aleatorizados a recibir **olanzapina** 5-20 mg/d o **risperidona** 1-6 mg/d en monoterapia. El porcentaje de pacientes con ciclación rápida fue del 47,3% en el grupo de olanzapina y del 43,3% en el de risperidona. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado principal del estudio (cambio en la puntuación en la escala YMRS) entre los dos grupos de tratamiento. Analizaron la existencia de interacción entre el efecto del tratamiento y la presencia de ciclación rápida. En la medida de eficacia principal (cambio en la puntuación en la escala YMRS) y en el cambio en la puntuación en la escala MADRS no se encontró una interacción estadísticamente significativa ($p>0,10$). Sin embargo, en las medidas de eficacia secundarias (cambio en la puntuación en las escalas HAM-D-21 y CGI-BP) se detectó una tendencia a una interacción estadísticamente significativa ($p=0,082$ y $p=0,028$, respectivamente): el subgrupo sin ciclación rápida mostró una mayor mejoría con olanzapina que con risperidona (-6,48 con olanzapina frente a -4,3 con risperidona para HAM-D-21 y -1,68 frente a -1,25, respectivamente para CGI-BP), mientras que el subgrupo con ciclación rápida no mostró diferencias entre ambos fármacos (-5,64 con olanzapina frente a -6,27 con risperidona para HAM-D-21 y -1,6 frente a -1,73, respectivamente para CGI-BP).

Otros tipos de estudios:

Debido a la escasez de ECA realizados específicamente en pacientes con ciclación rápida, se incluyeron también los resultados de tres estudios con otros tipos de diseño.

Uno de ellos (**Goldberg, 2008b**) es un ensayo clínico no controlado. 41 pacientes con trastorno bipolar (80,5% tipo I) y ciclación rápida, con síntomas de manía (26,8%), hipomanía (12,2%), depresión (34,1%) o mixtos (26,8%) y sin síntomas psicóticos, fueron tratados con **quetiapina** (añadido a su tratamiento en caso de tener alguno). La dosis inicial fue de 50 mg/d y se aumentó paulatinamente hasta los 150-200 mg/d (máximo permitido: 800 mg/d). La duración media del seguimiento fue de 18 semanas y las medidas de resultado principales el cambio en la puntuación YMRS y HAM-D-17. 19 de los pacientes fueron tratados con quetiapina en monoterapia y los demás mantuvieron su tratamiento de base (en la mayoría de los casos litio, valproato, carbamazepina o lamotrigina y en algunos tiroxina, gabapentina o antidepresivos). Se observó un descenso significativo en las puntuaciones de ambas escalas con el tiempo: la media de YMRS pasó de 16,4 a 11,5, y la de HAM-D-17 pasó de 15,2 a 12,5. A partir de la semana 21 de seguimiento continuaban en el estudio menos de la mitad de los pacientes. En global, el 37% respondieron al tratamiento (respuesta definida como un descenso $\geq 50\%$ en la escala YMRS o HAM-D-17 sin aumento mayor del 20% en la otra escala).

Otro estudio (*Gao, 2008*) corresponde a un análisis *post hoc* de los datos correspondientes a pacientes con ciclos rápidos incluidos en 2 ensayos clínicos. En los 180 pacientes con ciclos rápidos (128 con trastorno bipolar tipo I y 52 con tipo II) se recogió información, de forma retrospectiva, sobre tratamientos previos con **antidepresivos de segunda generación** en monoterapia y sobre la incidencia de manía/hipomanía en las 4 semanas siguientes. El 80% de los pacientes habían sido tratados en algún momento con antidepresivos de segunda generación en monoterapia. En global, el 49,3% de los pacientes había tenido al menos 1 episodio de manía/hipomanía inducida por tratamiento. Un 29,1% (116/399) de los tratamientos se asociaron con la aparición de manía/hipomanía. Otros factores, como el género, tipo de trastorno bipolar, comorbilidad con trastorno de ansiedad, uso de sustancias o psicosis o la edad de inicio del trastorno bipolar, no se asociaron con la manía/hipomanía inducida por el tratamiento. Según el fármaco, la incidencia de manía/hipomanía inducida por el tratamiento estuvo entre el 42,1% con fluoxetina y el 0% con fluvoxamina y mirtazapina. Como grupo, no hubo diferencias entre los ISRS y venlafaxina o bupropion.

El tercero se trata de los resultados de la fase abierta de tratamiento con **olanzapina** durante 1 año presentados en *Vieta, 2004*. 113 pacientes comenzaron esta fase, de los cuales 39 (34,5%) eran cicladores rápidos. Completaron todo el seguimiento 44 pacientes (el 43,4% de los cicladores rápidos y el 36,5% de los no cicladores rápidos). La dosis media de olanzapina fue de 12,4 mg/d, sin diferencias entre los dos subgrupos. Se permitió el uso de litio y fluoxetina como tratamientos adyuvantes; en el subgrupo de pacientes con ciclos rápidos, ninguno recibió litio y el 25,6% recibió fluoxetina, y entre los no cicladores rápidos, el 21,6% recibió litio y el 5,4% fluoxetina. El porcentaje de pacientes cicladores rápidos que cumplió criterios de respuesta al tratamiento (mejora $\geq 50\%$ en YMRS) en algún momento del seguimiento fue mayor que el de no cicladores rápidos (94,9% frente a 83,8%, $p=0,05$). El porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión (YMRS ≤ 7 , HAM-D ≤ 7 , CGI-BP ≤ 2 , puntuación ≤ 2 en los ítems de *Irritabilidad*, *Expresión verbal*, *Trastornos del contenido del pensamiento* y *Agresividad* y ≤ 1 en los 7 ítems restantes de la escala YMRS) en algún momento del seguimiento fue menor en el subgrupo con ciclación rápida que en el de no ciclación rápida: 34,6% frente a 52,5% ($p=0,006$). En el mismo sentido, aunque sin alcanzar la significación estadística, una recuperación mantenida (remisión durante al menos 8 semanas) fue alcanzada por el 28,2% de los pacientes con ciclos rápidos y por un 39,2% de los que no tenían ciclos rápidos ($p=0,23$). La mediana del tiempo hasta dicha recuperación también fue mayor en el subgrupo de cicladores rápidos (12 semanas frente a 8, $p=0,078$). Los cicladores

rápidos presentaron mayor riesgo de recurrencias (69,2% frente a 31,1%, $p=0,002$), especialmente de tipo depresivo (53,8% frente a 14,9%, $p<0,001$). También fueron más frecuentes en el subgrupo de cicladores rápidos la rehospitalización (38,5% frente a 16,2%, $p=0,01$) y el intento de suicidio (22,2% frente a 7%, $p=0,03$).

Resumen: la mayoría de las publicaciones encontradas corresponden a análisis de subgrupos realizados en ECA que incluían un porcentaje variable de pacientes con ciclos rápidos. Las indicaciones y fármacos analizados en dichas publicaciones son:

- Como tratamiento de mantenimiento: olanzapina junto a un estabilizador del ánimo comparado con placebo junto a estabilizador del ánimo, olanzapina comparada con valproato y aripiprazol comparado con placebo.
- Como tratamiento del episodio agudo de depresión: quetiapina comparada con placebo y distintos antidepresivos entre sí en cuanto al riesgo de viraje a manía (bupropion, sertralina y venlafaxina).
- Como tratamiento del episodio agudo de manía: aripiprazol y olanzapina comparados con placebo y risperidona comparada con olanzapina.

En la mayoría de los casos no realizaron un análisis estadístico para identificar la presencia de interacción sino que presentan por separado los resultados observados en cada subgrupo (con o sin ciclación rápida). No se encontraron diferencias en la eficacia de los tratamientos estudiados en función de la presencia o no de ciclación rápida, excepto en algunas medidas de resultado secundarias del estudio que comparaba olanzapina y risperidona y en el caso del estudio que comparaba el tratamiento de mantenimiento con olanzapina y con valproato a lo largo de 47 semanas. En ambos casos, en el subgrupo con ciclación rápida no se objetivaron diferencias entre los fármacos estudiados en la mejoría de los síntomas de manía, mientras en el subgrupo sin ciclación rápida, el tratamiento con olanzapina consiguió mejores resultados.

Además se encontraron resultados de 3 ECA realizados específicamente en pacientes con ciclación rápida. Los fármacos estudiados en estos ECA son lamotrigina, litio y valproato como tratamiento de mantenimiento. Los resultados obtenidos son consistentes con los observados en estudios con muestras formadas no exclusivamente por pacientes con ciclos rápidos, aunque, sobre todo en los dos estudios que comparan litio y valproato, el tamaño muestral es relativamente pequeño (31 y 60 pacientes) como para establecer conclusiones firmes.

En la mayor parte de los estudios se declara la existencia de conflicto de intereses, por ser varios de los autores accionistas y/o empleados de las empresas farmacéuticas que los financian y que comercializan los fármacos a estudio.

2. Trastorno bipolar tipo II

2.1- Fases clínicas

2.1.1- Episodio agudo de hipomanía

Revisiones sistemáticas:

La RS *Hadjipavlou, 2004* estudió la evidencia disponible sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar tipo II. Seleccionaron estudios realizados en pacientes con trastorno bipolar tipo II o bien en pacientes con distintos tipos de trastorno bipolar que presentaban resultados separados para el grupo con tipo II. En total incluyeron 6 ECA y 14 estudios observacionales. Con respecto a la hipomanía, una de las conclusiones de los autores fue que existe cierta evidencia, proveniente de un estudio observacional, de la eficacia a corto plazo de la **risperidona**.

Ensayos clínicos aleatorizados:

No se encontraron ECA sobre la eficacia del tratamiento farmacológico en pacientes con trastorno bipolar tipo II con un episodio de hipomanía.

2.1.2- Episodio agudo de depresión

Revisiones sistemáticas:

En la RS *Hadjipavlou, 2004* sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar tipo II, una de las conclusiones de los autores, con respecto al tratamiento de los episodios de depresión, fue que existe cierta evidencia, proveniente de estudios observacionales, de la eficacia del tratamiento con **venlafaxina**, **fluoxetina** y **valproato**, aunque el número de pacientes estudiados es pequeño (N=16, 89 y 19, respectivamente).

En la RS *Geddes, 2009* sobre la eficacia de **lamotrigina**, que incluyó 5 ECA de lamotrigina en monoterapia comparada con placebo, no se observó interacción entre el tipo de trastorno bipolar y el efecto del tratamiento. El RR de respuesta al tratamiento en el subgrupo con trastorno bipolar tipo II era de 1,15 [IC_{95%}: 0,90-1,47] y en el de trastorno bipolar tipo I 1,24 [IC_{95%}: 1,04-1,46], en ambos casos a favor de lamotrigina.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se identificaron 6 publicaciones sobre ECA que aportaban información sobre el tratamiento farmacológico de la depresión en pacientes con trastorno bipolar tipo II. La mayoría de ellos corresponden a análisis de subgrupos de ECA en los que se incluyeron tanto pacientes con trastorno bipolar tipo II como tipo I. Los fármacos estudiados son: antidepresivos, lamotrigina, litio y quetiapina.

ANTIDEPRESIVOS

En el ECA *Sachs, 2007*, descrito anteriormente en la parte correspondiente a antidepresivos del apartado 1.1.3, 366 pacientes participantes en el estudio STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*) (*Sachs, 2003*) que presentaron un episodio de depresión mayor fueron aleatorizados a recibir **estabilizadores del ánimo + antidepresivo** o **estabilizadores del ánimo + placebo**. En el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar tipo II (N=114), se observó una tendencia, no estadísticamente significativa, a un mayor porcentaje de pacientes que consiguieron mantenerse en eutimia durante al menos 8 semanas en el grupo asignado a estabilizadores del ánimo + placebo que en el de estabilizadores del ánimo + bupropion/paroxetina.

El otro ECA identificado sobre fármacos antidepresivos es *Amsterdam, 2008*. Es un ECA sin enmascaramiento en el que participaron 84 pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo II en fase de depresión (aguda o crónica, HAM-D-17 \geq 18). Tras retirárseles la medicación psicotrópica que estuvieran tomando, 83 fueron aleatorizados a recibir **monoterapia con venlafaxina** (N=43, dosis inicial 37,5 mg/d, máxima 375 mg/d) o **litio** (N=40, dosis inicial 600 mg/d, modificada para mantener niveles séricos entre 0,5 y 1,5 mmol/l). La medida de resultado principal fue la puntuación en la escala HAM-D-28. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas entre los dos grupos de tratamiento. En global el 57% de los pacientes eran mujeres y la media de edad era de 37,2 años (DE=13,4). La media de edad en el primer episodio de depresión era mayor en el grupo de venlafaxina (20,8 años [DE=10,5] frente a 16,6 años [DE=5,7], p=0,03). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la puntuación basal en la HAM-D-28 (28,9 [DE=7,5] frente a 28,6 [DE=7,5], p=0,72). La puntuación basal en la YMRS era menor en el grupo de venlafaxina (0,26 [DE=0,85] frente a 1,2 [DE=2,58], p=0,02). Un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo de venlafaxina completó el estudio (79,1%) comparado con el grupo de litio (37,5%), p=0,0005. La reducción durante las 12 semanas de seguimiento en las puntuaciones en la escala HAM-D-28 fue 6,57 puntos mayor en el

grupo de venlafaxina que en el de litio [$IC_{95\%}$: 1,18-11,97]. El porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (reducción $\geq 50\%$ en HAM-D-28) fue mayor en el grupo de venlafaxina (60,4% frente a 20%, $p=0,0005$), así como el porcentaje de pacientes en remisión (HAM-D-28 ≤ 8): 44,2% frente a 7,5%, $p=0,0005$. Estos resultados no cambiaron al ajustar por el número de episodios previos, edad de inicio de la enfermedad y duración del episodio actual. La media en la puntuación en la escala YMRS fue más alta en el grupo de litio en todas las evaluaciones, excepto en la semana 6 en que fue un poco mayor en el grupo de venlafaxina. Las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en la puntuación basal. Un paciente en cada grupo presentó puntuaciones ≥ 8 en la escala YMRS en algún momento del seguimiento. No hubo un aumento significativo en la media de la puntuación YMRS a lo largo de las 12 semanas de estudio en ninguno de los dos grupos.

LAMOTRIGINA

Se localizó un ECA (*Suppes, 2008a*) que estudiaba la eficacia de **lamotrigina** comparada con **litio** específicamente en pacientes con trastorno bipolar tipo II. En este estudio 98 pacientes ambulatorios con un episodio agudo de depresión (puntuación ≥ 18 en HAM-D-17 o MADRS) sin síntomas psicóticos fueron aleatorizados a recibir lamotrigina (N=44) o litio (N=54) durante 16 semanas. El 79,6% y el 66,7% de los pacientes eran cicladores rápidos en los grupos de lamotrigina y litio, respectivamente. La dosis de lamotrigina se fue aumentando a lo largo de 8 semanas hasta alcanzar los 200 mg/d y la de litio se comenzó con 450 mg/d la primera semana y se aumentó a 900 en la segunda. El porcentaje de pacientes que completó el estudio fue mayor en el grupo de lamotrigina que en el de litio (51% frente a 39%), principalmente debido a un mayor porcentaje de pacientes que cumplieron el protocolo y a un menor porcentaje sin mejoría o con empeoramiento de los síntomas depresivos. En ambos grupos hubo una mejoría en la puntuación en la escala HAM-D-17. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el resultado de eficacia principal (cambio en la puntuación en la escala HAM-D-17) ni a las 8 ni a las 16 semanas con respecto al basal. La puntuación basal media fue de 20,8 (DE=4,27) en el grupo de lamotrigina y de 21,2 (DE=4,15) en el de litio ($p=0,73$). A las 16 semanas, la media de las puntuaciones era de 8 (DE=1,28) en el grupo de lamotrigina y de 6,97 (DE=1,33) en el de litio. También se observó mejoría en otras medidas de resultado estudiadas, como la puntuación en las escalas MADRS, YMRS, CGI-BP y GAS, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Se observó una tendencia a mayor tasa de respuesta (mejoría $\geq 50\%$ en HAM-D-17 o MADRS) sin viraje a hipomanía (definido como CGI-BP subescala para

manía ≥ 4) en el grupo de lamotrigina (77,5%) que en el de litio (59,2%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la tasa de remisión (definida como HAM-D-17 ó MADRS ≤ 12) sin viraje a hipomanía: 75,6% en el grupo de lamotrigina frente a 59,2% en el de litio. Tampoco en la duración media del tratamiento: 88,8 días (DE=35,4) en el grupo de lamotrigina y 78 días (DE=35,2) en el de litio.

QUETIAPINA

Se encontraron 3 publicaciones sobre la eficacia de quetiapina en la depresión en pacientes con trastorno bipolar tipo II. Se trata de los análisis de los subgrupos con trastorno bipolar tipo II de dos ECA realizados con la misma metodología (*Calabrese, 2005* y *Thase, 2006*), descritos en la parte del apartado 1.1.3 sobre antipsicóticos, y de un análisis conjunto (*Suppes, 2008b*) de los datos correspondientes a dicho subgrupo de ambos estudios.

En el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar tipo II incluidos en *Calabrese, 2005* el cambio medio en la puntuación en la escala MADRS fue de -14,06 en el grupo de **quetiapina 600 mg/d** (N=56), de -14,78 en el de **quetiapina 300 mg/d** (N=56) y de -12,35 en el de **placebo** (N=57). El tamaño del efecto fue de 0,39 en el grupo de quetiapina 600 mg/d y de 0,28 en el de quetiapina 300 mg/d. La magnitud del efecto fue menor que en el subgrupo de pacientes con tipo I: cambio medio en la escala MADRS -18,05 en el grupo de quetiapina 600 mg/d (N=114), -16,91 en el de quetiapina 300 mg/d (N=116) y -9,24 en el de placebo (N=112); tamaño del efecto 1,09 en el grupo de quetiapina 600 mg/d y 0,91 en el de quetiapina 300 mg/d. En *Thase, 2006* el cambio medio en la puntuación en la escala MADRS en el subgrupo con trastorno bipolar tipo II fue de -18,27 en el grupo de quetiapina 600 mg/d (N=50), de -17,61 en el de quetiapina 300 mg/d (N=51) y de -12,86 en el de placebo (N=51). El tamaño del efecto fue de 0,64 en el grupo de quetiapina 600 mg/d y de 0,56 en el de quetiapina 300 mg/d.

En el análisis conjunto (*Suppes, 2008b*) de los 321 pacientes con trastorno bipolar tipo II incluidos en los 2 ECA anteriores el cambio medio en la puntuación en la escala MADRS entre la basal y la de la semana 8 fue de -17,9 en el grupo de quetiapina 600 mg/d (N=106), de -17,1 en el de quetiapina 300 mg/d (N=107) y de -13,3 en el de placebo (N=108) ($p < 0,005$).

Resumen: se han encontrado 2 ECA realizados específicamente en pacientes con trastorno bipolar tipo II, uno sobre venlafaxina y otro sobre lamotrigina. En ambos comparan el tratamiento con litio. Venlafaxina resultó más eficaz que litio en la reducción de la sintomatología depresiva y no se asoció a mayor incidencia de viraje al polo maniaco. El otro estudio, en el que un alto porcentaje de los pacientes eran

cicladores rápidos, no encontró diferencias entre lamotrigina y litio en la reducción de la sintomatología depresiva. En ambos casos el porcentaje de pérdidas durante el seguimiento fue alto, especialmente en los grupos asignados a litio (62,5% y 61%, respectivamente).

Además, se ha encontrado evidencia proveniente de análisis de subgrupos de ECA realizados tanto en pacientes con trastorno bipolar tipo I como con tipo II. Los fármacos estudiados son antidepresivos como adyuvantes a estabilizadores del ánimo y quetiapina. En el estudio sobre antidepresivos se encontró una tendencia a mayor eficacia de la combinación placebo + estabilizador del ánimo que antidepresivo (bupropion o paroxetina) + estabilizador del ánimo. En el estudio sobre quetiapina, esta fue más eficaz que placebo en la mejoría de los síntomas depresivos, aunque la magnitud del efecto es menor que en pacientes con trastorno bipolar tipo I.

Por último, existe cierta evidencia proveniente de estudios observacionales de la eficacia de fluoxetina y valproato.

2.1.3- Episodio mixto

No se encontraron RS ni ECA que mostrasen resultados sobre la eficacia de algún fármaco en función de si se trataba de un episodio de depresión mayor o de un episodio mixto.

2.1.4- Mantenimiento

- **Fase de remisión aguda**

No se identificó ninguna RS ni ECA que aportase información específicamente sobre el tratamiento en la fase de remisión aguda en función de la polaridad del último episodio (hipomaniaco o depresivo) en pacientes con trastorno bipolar tipo II.

- **Fase de remisión a largo plazo**

No se identificó ninguna RS ni ECA que aportase información específicamente sobre el tratamiento en la fase de remisión a largo plazo en función de si el paciente se encuentra asintomático o presenta síntomas depresivos subsindrómicos.

Revisiones sistemáticas:

Una de las RS localizadas (*Hadjipavlou, 2004*) presenta los resultados del análisis de subgrupos de 1 ECA sobre el tratamiento de

mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar tipo II o NOS (N=57). El estudio incluyó pacientes que habían sido previamente hospitalizados y analizaron solo los que completaron el estudio (75% en el grupo de litio y 62% en el de carbamazepina). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre **litio** y **carbamazepina**, aunque se observó tendencia a mayor eficacia profiláctica con carbamazepina. La revisión incluyó otro ECA, cuyos resultados se presentan en el Apartado 2.4, correspondiente a pacientes con ciclación rápida. Por último, en la RS se incluyeron 3 ECA de pequeño tamaño y 2 estudios observacionales (con más de 100 pacientes con trastorno bipolar tipo II) sobre la eficacia del litio. En todos ellos el tratamiento con litio parece reducir el número de episodios depresivos.

Una de las conclusiones de los autores de la revisión fue que, con respecto al tratamiento a largo plazo, hay evidencia proveniente de estudios observacionales que apoyan la eficacia del litio.

Ensayos clínicos aleatorizados:

No se encontraron ECA sobre el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar tipo II, que no estuviesen ya incluidos en las RS.

2.2- Gravedad del episodio

No se encontraron RS ni ECA que mostrasen resultados de la eficacia de algún fármaco en pacientes con trastorno bipolar tipo II en función de la gravedad del episodio.

2.3- Episodio (Primero ó Segundo o posterior)

No se encontraron RS ni ECA que mostrasen resultados, en pacientes con trastorno bipolar tipo II, sobre la eficacia de algún fármaco en función de si se trataba del primer episodio afectivo o de episodios posteriores.

2.4- Ciclación rápida

Revisiones sistemáticas:

En la RS *Hadjipavlou, 2004* incluyeron un ECA que comparaba la eficacia de **lamotrigina** con **placebo** en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con ciclación rápida. Se trataba de un diseño enriquecido, donde de una muestra inicial de 324 pacientes, 182 fueron estabilizados con lamotrigina durante 6 semanas y a continuación aleatorizados a seguir con dicho fármaco o cambiar a placebo. La aleatorización fue estratificada por tipo de trastorno bipolar. La ocultación de la secuencia

de aleatorización no está bien descrita en la publicación. Completaron los 6 meses de seguimiento el 26% en el grupo placebo y el 41% en el de lamotrigina. Entre los pacientes con tipo II (N=52), lamotrigina mostró una tendencia a mayor tiempo hasta la prescripción de tratamiento adicional por la aparición de síntomas afectivos, mayor porcentaje de pacientes estables sin recaída a los 6 meses (46% frente a 18%; $p=0,04$) y mayor tiempo hasta el abandono del tratamiento por cualquier causa (17 semanas frente a 7; $p=0,015$).

Ensayos clínicos aleatorizados:

Uno de los ECA encontrados (*Suppes, 2008a*) presenta los resultados de un análisis de subgrupos de los pacientes con ciclación rápida. En este ECA, sobre la eficacia y tolerabilidad de la lamotrigina y el litio en el tratamiento de pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo II y un episodio agudo de depresión (puntuación ≥ 18 en HAM-D-17 o MADRS) sin síntomas psicóticos, el 72% de los pacientes tenían historia de ciclación rápida. 35 de ellos habían sido aleatorizados a lamotrigina y 36 a litio. En este subgrupo, ambos grupos de tratamiento mostraron mejoría a las 16 semanas en la puntuación en la escala HAM-D-17 y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de **lamotrigina** y **litio** ($p=0,39$).

En la publicación *Vieta, 2007* presentan un análisis de subgrupos del ECA *Calabrese, 2005*, en el cual estudian la eficacia de **quetiapina** a dosis fijas de 300 ó 600 mg/d en monoterapia comparada con **placebo** (detalles de la metodología del estudio descritos en el subapartado correspondiente a ECA sobre antipsicóticos, dentro del apartado 1.1.3). En el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar tipo II y ciclación rápida (N=41) se observó mayor eficacia en los grupos asignados a quetiapina que a placebo: tamaño del efecto: 1,45 (quetiapina 600 mg/d) y 0,97 (quetiapina 300 mg/d). En cambio, en el subgrupo con trastorno bipolar tipo II sin ciclación rápida (N=127), no hubo diferencias entre los tres grupos de tratamiento: tamaño del efecto: 0,07 (para ambas dosis de quetiapina comparadas con placebo). Estos resultados deben interpretarse con cautela, por provenir de análisis de subgrupos y por el limitado número de pacientes incluidos en cada rama de tratamiento dentro de dichos subgrupos.

Resumen: la información encontrada proviene de los análisis de subgrupos de 3 ECA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre lamotrigina y litio en el tratamiento de la depresión aguda en pacientes con ciclación rápida, aunque la potencia estadística del estudio puede ser escasa (N=71). Los datos disponibles sobre la eficacia de quetiapina en monoterapia sugieren que dicho fármaco

puede ser eficaz en la mejoría de los síntomas depresivos, aunque dichos datos provienen de un número pequeño de pacientes asignados a cada rama de tratamiento.

En el tratamiento de mantenimiento en pacientes con ciclación rápida, lamotrigina mostró una tendencia a mayor eficacia que placebo en la prevención de recaídas a los 6 meses.

SEGURIDAD

En este apartado se incluye una síntesis de los principales efectos adversos presentados en los estudios encontrados. Los resultados se presentan agrupados por las distintas combinaciones (fármaco-comparador) estudiadas.

1. LITIO – PLACEBO

Revisiones sistemáticas:

Se identificaron 3 RS que presentaban resultados de seguridad del litio comparado con placebo.

En *Geddes, 2004*, el riesgo absoluto de somnolencia asociado al tratamiento con litio fue del 13%, con un RR con respecto a placebo de 1,98 [IC_{95%}: 1,02-3,84]. Los de náuseas y diarrea fueron del 20%, con unos RR de 1,76 [IC_{95%}: 1,07-2,91] y RR=2,35 [IC_{95%}: 1,35-4,1], respectivamente. Un 4% de los pacientes estudiados presentaron hipotiroidismo y no se observó un riesgo estadísticamente significativamente mayor en ninguno de los grupos (RR=9,26 [IC_{95%}: 0,51-169,91]). En cuanto a la frecuencia de suicidio, fue muy baja en ambos grupos en los ECA incluidos (2 suicidios entre los 297 pacientes de los grupos **placebo** y ninguno entre los 268 de los grupos de **litio**), por lo que no se pueden sacar conclusiones concluyentes acerca de la eficacia del litio en la prevención del suicidio.

En *Poolsup, 2000* el tratamiento con **litio** se asoció con mayor incidencia de efectos adversos en general que **placebo** (1 ECA; 91,7% frente a 78,4%; RR=1,17 [IC_{95%}: 1-1,37]; NNH=8 [IC_{95%}: 4-334]).

La RS *Smith, 2007* presenta tasas de abandono de los estudios debido a efectos adversos mayores en los grupos con **litio** que en los de **placebo** (4 ECA, N=747; 14,2% frente a 4,6%; RR=3,43 [IC_{95%}: 1,4-8,41]).

Ensayos clínicos aleatorizados:

No se identificaron ECA controlados con placebo que presenten resultados de seguridad del litio que no estén incluidos en las RS anteriores.

2. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS – PLACEBO

Revisiones sistemáticas:

Se identificaron 3 RS que presentan resultados sobre la seguridad de antipsicóticos atípicos. Una de ellas estudia específicamente la risperidona (**Rendell, 2006a**) y las otras dos estudian varios principios activos del grupo de antipsicóticos (**Derry, 2007** y **Scherk, 2007**). Como grupo farmacológico, los antipsicóticos atípicos presentaron mayor incidencia de somnolencia, SEP y aumento significativo de peso que placebo, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado con estabilizadores del ánimo. En la tabla 1 se resumen los resultados de las tres RS respecto a estos tres efectos adversos.

Además, cada RS presenta datos de otros efectos adversos:

En **Rendell, 2006a** no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de dispepsia ni de prolongación del intervalo QT entre placebo y risperidona. En monoterapia, risperidona mostró mayor incidencia de náuseas (1 ECA, N=259; 11,2% frente a 2,4%; RR=4,66 [IC_{95%}: 1,38-15,73]) y niveles más altos de prolactina al final del estudio. Los niveles medios al final del seguimiento en el grupo de risperidona fueron 43,5 ng/ml en hombres y 96,1 ng/ml en mujeres, comparados con los del grupo placebo: 12,5 ng/ml en hombres y 14,6 ng/ml en mujeres.

En **Derry, 2007** presentaron resultados sobre la incidencia de depresión y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos tratados con antipsicóticos atípicos (en global) y los tratados con placebo (estudios de menos de 12 semanas de duración). Ninguno de los estudios incluidos en la revisión con mayor tiempo de seguimiento analizó este efecto adverso.

La RS **Smith, 2007** comparó la tasa de abandono del estudio debido a efectos adversos entre el grupo tratado con olanzapina y el grupo placebo y esta fue mayor en el grupo de olanzapina (1 ECA, N=361; 7,6% frente a 0%; RR=21,22 [IC_{95%}: 1,29-349,99]).

Tabla 1. Incidencia de efectos adversos con antipsicóticos atípicos comparados con placebo. Revisiones sistemáticas

	Derry, 2007	Scherk, 2007	Rendell, 2006a
Somnolencia / sedación	Estudios < 6 semanas (11 ECA, N=2537): antipsicóticos atípicos: 26% y placebo: 8%; RR=3,5 [2,8-4,3]. Estudios 6-12 semanas (6 ECA, N=2502): antipsicóticos atípicos: 30% y placebo: 11%; RR=2,7 [2,2-3,3].	En monoterapia: Aripiprazol (1 ECA, N=262): RR= 1,75 [1,19-2,57]. Olanzapina (2 ECA, N=254): RR= 2,76 [1,16-6,58]. Quetiapina (2 ECA, N=407): RR= 3,82 [1,57-9,29]. Risperidona (2 ECA, N=553): RR=3,8 [2,03-7,12].	En monoterapia: Risperidona (3 ECA, N=843): 12,4% frente a 3,7%; RR=3,39 [1,96-5,86].

Tabla 1. Incidencia de efectos adversos con antipsicóticos atípicos comparados con placebo. Revisiones sistemáticas (continuación)

	Derry, 2007	Scherk, 2007	Rendell, 2006a
Somnolencia / sedación	Estudios > 12 semanas (3 ECA, N=620): olanzapina: 6% y placebo: 4%; RR=1,5 [0,7-3,0].	Ziprasidona (2 ECA, N=415): RR=3,1 [1,8-5,34]. Combinados con estabilizadores del ánimo (comparados con placebo más estabilizador del ánimo): Olanzapina (1 ECA, N=344): RR=1,91 [1,38-2,65]. Quetiapina (2 ECA, N=589): RR=3,73 [2,56-5,46]. Risperidona: RR=2,13 [0,88-5,16]. Ziprasidona (1 ECA, N=205): RR=2,86 [1,57-5,21].	Terapia combinada (2 ECA, N=253): Risperidona: 13,4% frente a 4,8%: RR=2,65 [1,14-6,13].
SEP	Estudios < 6 semanas (5 ECA, N=1043): antipsicóticos atípicos: 20% y placebo: 6%; RR=3,5 [2,4-5,1]. Acatisia más frecuente con antipsicóticos atípicos. Estudios 6-12 semanas (3 ECA, N=1248): antipsicóticos atípicos: 10% y placebo: 7%; RR=1,6 [1,04-2,4]. No diferencias en la incidencia de acatisia.	En monoterapia: Aripiprazol (1 ECA, N=262): RR=4,95 [2,38-10,28]. Quetiapina (2 ECA, N=407): RR=1,25 [0,66-2,37]. Risperidona (2 ECA, N=585): RR=3,32 [1,17-9,36]. Ziprasidona (1 ECA, N=206): RR=7,07 [0,95-54,41]. Combinados con estabilizadores del ánimo (comparados con placebo más estabilizador del ánimo): Risperidona (2 ECA, N=253): RR=1,88 [0,56-6,32]. Ziprasidona (1 ECA, N=205): RR=5,55 [1,98-15,55].	Risperidona combinada con estabilizadores del ánimo (1 ECA, N=150): 21,3% frente a 8%; RR=2,67 [1,1-6,44].
Aumento de peso	Aumento significativo de peso* (4 estudios 6-12 semanas, N=576): Quetiapina, olanzapina y aripiprazol: 12% y placebo: 2%; RR=6,4 [3,9-11], NNH=10 [8,3-13].	En monoterapia: Antipsicóticos atípicos en conjunto: mayor aumento de peso que placebo (individualmente diferencias estadísticamente significativas con olanzapina y quetiapina). Aripiprazol (2 ECA, N=514): DEM=0,16 [-0,02-0,33].	Risperidona (monoterapia y combinada; 4 ECA, N=806): ganancia de peso media: 1,2kg y placebo: 0,2kg (DEM=1,3 [0,52-2,07]).

Tabla 1. Incidencia de efectos adversos con antipsicóticos atípicos comparados con placebo. Revisiones sistemáticas (continuación)

	Derry, 2007	Scherk, 2007	Rendell, 2006a
Aumento de peso		<p>Olanzapina (2 ECA, N=246): DEM=0,75 [0,49-1,01].</p> <p>Quetiapina (1 ECA, N=203): DEM=0,44 [0,17-0,72].</p> <p>Risperidona (3 ECA, N=824): DEM=0,29 [-0,19-0,78].</p> <p>Ziprasidona (1 ECA, N=203): DEM=0 [-0,29-0,29].</p> <p>Combinados con estabilizadores del ánimo (comparados con placebo más estabilizador del ánimo):</p> <p>Olanzapina (1 ECA, N=332): DEM=0,99 [0,75-1,23].</p> <p>Quetiapina (2 ECA, N=562): DEM=0,53 [0,36-0,69].</p> <p>Risperidona (2 ECA, N=203): DEM=0,51 [0,23-0,79].</p>	

RR: riesgo relativo (un RR>1 indica mayor incidencia del efecto adverso en el grupo de fármaco activo que en el de placebo); DEM: diferencia estandarizada de medias (una DEM>0 indica mayor aumento en el grupo de fármaco activo que en el de placebo); entre corchetes se muestra el intervalo de confianza al 95%. SEP: síntomas extrapiramidales; NNH: número necesario para provocar el efecto adverso en 1 paciente más; ECA: ensayo clínico aleatorizado. * Aumento mayor del 7% del peso corporal basal.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se encontraron 18 publicaciones con datos de 15 ECA. 5 estudiaban la olanzapina, 4 quetiapina, 6 aripiprazol y 3 comparaban 2 antipsicóticos atípicos entre sí. En 12 el antipsicótico era administrado en monoterapia y en 6 combinado con otros principios activos (litio, valproato, carbamazepina o fluoxetina).

OLANZAPINA

Monoterapia

Dos publicaciones realizadas a partir de datos de ECA presentan resultados de seguridad relacionados con el empeoramiento de síntomas de manía, en un caso en pacientes tratados por un episodio agudo de manía y en otro en pacientes con depresión bipolar. En **Baker, 2003a** presentan los resultados de un análisis *post hoc* de los datos agrupados de 2 estudios controlados (*Tohen, 1999* y *Tohen, 2000a*) de olanzapina frente a placebo (N=254). En

estos estudios participaron pacientes hospitalizados por un episodio de manía o mixto (YMRS \geq 20) sin estar en tratamiento con antidepresivos. No había diferencias en las características basales estudiadas entre el grupo asignado a **olanzapina** y a **placebo**. La puntuación media en la escala YMRS fue de 28,7 en ambos grupos, el 29% de los pacientes tenían un episodio mixto, el 35% eran cicladadores rápidos y el porcentaje de pacientes con síntomas psicóticos era del 57,6% en el grupo de olanzapina y del 51,2% en el de placebo. El porcentaje de pacientes cuya puntuación en la escala YMRS había empeorado más de un 10% a las 3 semanas con respecto a la basal fue del 14,5% en el grupo de olanzapina y del 24,6% en el grupo placebo ($p=0,039$).

En *Keck, 2005* se muestran los resultados de un análisis secundario de un ECA en el que 833 pacientes con trastorno bipolar tipo I y un episodio agudo de depresión (MADRS \geq 20) fueron aleatorizados a recibir **olanzapina** (N=370), **olanzapina+fluoxetina** (N=86) o **placebo** (N=377). El porcentaje global de abandono del estudio a causa de síntomas de manía fue bajo y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. La incidencia de manía durante el tratamiento (YMRS basal <15 y YMRS \geq 15 en algún momento del seguimiento) no fue significativamente diferente entre los grupos: olanzapina 5,7%, olanzapina+fluoxetina 6,4% y placebo 6,7% ($p=0,861$).

Se encontró también una publicación (*Hennen, 2004*), basada en los resultados de un ECA (*Tohen, 1999*) en pacientes con un episodio de manía que después de las 3 semanas continuó con una fase abierta de tratamiento con olanzapina durante 1 año. Analizan los factores relacionados con un aumento en el IMC. 113 pacientes fueron tratados con olanzapina durante una media de 28,6 semanas (DE=19,9). El IMC aumentó un 7,9%: desde un IMC basal medio de 28,8 (DE=6,2) hasta un IMC medio final de 31,0 (DE=6,1). Se observó una correlación positiva, aunque leve entre el cambio inicial en el IMC (primeras 3 semanas de tratamiento con olanzapina) y el aumento final de dicho parámetro (coeficiente de correlación de Spearman=0,32 [$p<0,001$]). Una historia larga de enfermedad o los antecedentes de abuso de sustancias se asociaron de forma estadísticamente significativa con un menor aumento del IMC que la mediana. Los pacientes que experimentaron un aumento del IMC mayor de la mediana del grupo, tuvieron un mayor aumento medio de los niveles de colesterol sérico (17,5% frente a 3,6%), un mayor porcentaje de ellos aumentaron sus niveles de colesterol por encima de 240 mg/dl (RR=3,6 [IC_{95%}: 1,5-8]) y mayor aumento en la presión arterial sistólica y diastólica, en la frecuencia cardíaca y en los niveles de glucemia.

Terapia combinada

Se encontraron dos publicaciones que presentan resultados de efectos adversos de olanzapina administrada como tratamiento combinado en comparación con el tratamiento combinado con placebo.

En **Tohen, 2004** presentan los resultados de la fase de prevención de recaídas llevada a cabo a continuación de una fase sobre el tratamiento agudo publicada previamente (*Tohen, 2002a*). En la fase aguda se incluyeron pacientes con un episodio agudo de manía o mixto que tras 2 semanas de tratamiento con litio o valproato a niveles terapéuticos seguían teniendo sintomatología maniaca (YMRS>16). Los pacientes fueron aleatorizados a añadir a su tratamiento olanzapina o placebo, de forma enmascarada. Fase de prevención de recaídas: se incluyeron en esta fase aquellos pacientes del grupo asignado a olanzapina que a las 6 semanas habían conseguido la remisión (N=99). Fueron aleatorizados a seguir con el tratamiento combinado (N=51) o a sustituir la olanzapina por placebo (N=48). Se midió la incidencia de efectos adversos entre el final de la fase aguda y el final de un seguimiento de 18 meses (Tabla 2). El tiempo de permanencia en el estudio fue menor en el grupo asignado a placebo + litio/valproato (mediana 82 días) que en el asignado a olanzapina + litio/valproato (mediana 111 días).

El estudio **Tohen, 2008** también consta de 2 fases: una primera en la que 118 pacientes fueron aleatorizados a recibir carbamazepina+olanzapina (N=58) o carbamazepina+placebo (N=60) durante 6 semanas, con doble enmascaramiento y una 2ª fase en la que los pacientes de ambos grupos fueron tratados con carbamazepina+olanzapina durante 20 semanas. Los pacientes incluidos tenían un trastorno bipolar tipo I, el episodio actual era de manía o mixto (YMRS ≥ 20) y no tenían historia de efectos adversos o resistencia al tratamiento con los fármacos estudiados. La dosis inicial de carbamazepina fue de 400 mg/d y se fue ajustando hasta un máximo de 1200 mg/d a las 2 semanas. La dosis inicial de olanzapina fue de 10 mg/d y se ajustó hasta un máximo de 30 mg/d en la 3ª semana. El 72% de los pacientes completaron la 1ª fase del estudio (N=85) y de estos, el 70% completaron también la 2ª fase (N=62). En la tabla 2 se resume la incidencia de efectos adversos durante las 6 primeras semanas del estudio. El porcentaje de pacientes que abandonaron esta 1ª fase debido a efectos adversos fue similar en ambos grupos: 8,6% en el de carbamazepina+olanzapina y 8,3% en el de carbamazepina+placebo. Respecto a otros efectos adversos estudiados además de los reflejados en la tabla 2: el porcentaje de pacientes que presentó elevación de las cifras de Alanina aminotransferasa fue mayor en el grupo de carbamazepina+olanzapina (6,9%) que en el de carbamazepina+placebo (0%) ($p=0,05$). La incidencia de visión borrosa fue del 6,9% en el grupo de carbamazepina+olanzapina y del 1,7% en el de carbamazepina+placebo ($p>0,05$). El porcentaje de pacientes que pasó de niveles normales a niveles altos de glucemia durante la primera fase fue del 7,7% en el grupo de carbamazepina+olanzapina y del 2,3% en el de carbamazepina+placebo ($p=0,352$). En el caso de los triglicéridos, estos porcentajes fueron del

20,6% y del 3,2%, respectivamente ($p=0,049$) y en el caso del colesterol total, del 25% y del 8%, respectivamente ($p=0,117$). El aumento medio de peso fue de 2,96 kg (DE=3,21) en el grupo de carbamazepina+olanzapina y de 0,36 kg (DE=2,44) en el de carbamazepina+placebo ($p<0,001$). El cambio medio en la longitud del intervalo QT fue de -7,79ms (DE=27,07) en el grupo de carbamazepina+olanzapina y de +8,11ms (DE=25,11) en el de carbamazepina+placebo ($p=0,023$), aunque dichos cambios no fueron considerados clínicamente relevantes. Durante la 2ª fase del estudio, el 11,6% (10/86) de los pacientes abandonaron debido a efectos adversos. En estas 20 semanas, el aumento medio de peso fue de 1,86 kg (DE=3,99), siendo el aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$ del peso basal) en el 15,3% de los pacientes. El porcentaje de pacientes que pasó de niveles normales a niveles altos de glucemia fue del 9,9%. En el caso de los triglicéridos, este porcentaje fue del 26,3% y en el del colesterol total, del 7,1%. No hubo alteraciones hematológicas significativas, excepto un descenso en la cifra de plaquetas.

En ninguno de los dos estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones en las escalas de valoración de SEP.

Tabla 2. Incidencia de efectos adversos en ECA de olanzapina en tratamiento combinado.

	Tohen, 2004			Tohen, 2008			Valor p
	Olanzapina + litio/valproato	Placebo + litio/valproato	DR	Olanzapina + carbamazepina	Placebo + carbamazepina		
Somnolencia	19,6%	8,3%	11,3 [-2,1-24,7]	15,5%	13,3%	>0,05	
Temblores	13,7%	8,3%	5,4 [-6,9-17,6]	-	-	-	
Aumento de peso *	27%	6%	21,2 [7,2-35,2]	24,6%	3,4%	0,002	
Síntomas gastrointestinales	Diarrea: 9,8%	Diarrea: 16,7%	-6,9 [-20,2-6,5]	Estreñimiento: 0% Náuseas: 1,7%	Estreñimiento: 10% Náuseas: 6,7%	0,005 >0,05	
Depresión	37,3%	29,2%	8,1 [-10,4-26,6]	-	-	-	
Insomnio	3,9%	27,1%	-23,2 [-36,8-(-9,5)]	-	-	-	
Ansiedad	13,7%	14,6%	-0,8 [-14,6-12,9]	-	-	-	
Vértigo	-	-	-	5,2%	3,3%	>0,05	
Cefalea	-	-	-	8,6%	8,3%	>0,05	
Rash	-	-	-	5,2%	0%	>0,05	

DR: diferencia de riesgos. Incidencia en el grupo de olanzapina + litio/valproato menos incidencia en el grupo placebo + litio/valproato. Una DR>0 indica mayor incidencia del efecto adverso en el grupo de tratamiento combinado. Entre corchetes se muestra el intervalo de confianza al 95%.

* Aumento ≥7% con respecto al peso basal.

QUETIAPINA

Monoterapia

Se han identificado 2 estudios que comparten el mismo diseño (*Calabrese, 2005* y *Thase, 2006*). Se trata de 2 ECA doble ciego, multicéntricos en los que pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo I o tipo II con un episodio agudo de depresión fueron aleatorizados a recibir monoterapia con quetiapina 600 mg/d, quetiapina 300 mg/d o placebo. No hubo diferencias en las características basales de los pacientes entre los 3 grupos de tratamiento. La gravedad del episodio depresivo era moderada o grave (puntuación basal media en MADRS entre 30,3 y 30,6 en los tres grupos). La duración del seguimiento fue de 8 semanas. En ambos casos el efecto adverso más frecuente fue la xerostomía y en 2º lugar la sedación; esta última fue la causa más frecuente de abandono del estudio por efectos adversos. Además, la publicación *Vieta, 2007* presenta resultados de efectos adversos en el subgrupo de pacientes incluidos en *Calabrese, 2005* con ciclación rápida. En la Tabla 3 se resumen los datos de incidencia de efectos adversos en dichos estudios.

En *Calabrese, 2005*, el porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a efectos adversos fue de 26,1% en el grupo de quetiapina 600 mg/d, de 16% en el de quetiapina 300 mg/d y de 8,8% en el de placebo. En *Thase, 2006*, estos porcentajes fueron del 11,2%, 8,1% y 1,2%, respectivamente.

En *Thase, 2006* no hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos en parámetros hematológicos, bioquímicos, electrocardiográficos o en los signos vitales. El cambio en la glucemia basal fue de 7,4 mg/dl (DE=25) en el grupo de quetiapina 600 mg/d, 6 mg/dl (DE=22,4) en el de quetiapina 300 mg/d y 2,9 mg/dl (DE=16) en el grupo placebo. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas y ninguno de los pacientes desarrolló diabetes mellitus durante el estudio.

El patrón de efectos adversos en el subgrupo de pacientes con ciclación rápida presentado en *Vieta, 2007* fue similar al observado en el conjunto de todos los pacientes del estudio *Calabrese, 2005*.

Tabla 3. Incidencia de efectos adversos en ECA de quetiapina en monoterapia.

	Calabrese, 2005 (Vieta, 2007*)			Thase, 2006		
	Quetiapina 600 mg/d	Quetiapina 300 mg/d	Placebo	Quetiapina 600 mg/d	Quetiapina 300 mg/d	Placebo
Sedación	32,2% (30,3%)	29,6% (29,8%)	6,1% (7,9%)	27,4%	32,2%	10,2%
SEP	8,9% (9,1%)	6,7% (4,3%)	2,2% (0%)	10,1%	12,3%	6,6%
Aumento de peso**	9%; cambio medio: 1,6 kg (12,2%; cambio medio: 2,5 kg)	8,5%; cambio medio: 1 kg (11,2%; cambio medio: 1,4 kg)	1,7%; cambio medio: 0,2 kg (3,3%; cambio medio: -0,2 kg)	8,6% (cambio medio: 1,3 kg)	3,9% (cambio medio: 1,4 kg)	2,8% (cambio medio: 0,3 kg)
Estreñimiento	11,1% (21,2%)	11,7% (12,8%)	4,4% (2,6%)	10,1%	8,2%	3%
Manía	2,2% (6,1%)	3,9% (4,3%)	3,9% (2,6%)	3,6%	1,8%	6,6%
Vértigo	22,8% (24,2%)	16,8% (21,3%)	8,3% (13,2%)	16,1%	14%	5,4%
Efectos adversos graves †	5%	3,4%	8,9%	4,2%	1,8%	0,6%

SEP: síntomas extrapiramidales.

* Entre paréntesis se presenta la incidencia de efectos adversos observada en el subgrupo de pacientes con ciclación rápida (N=118).

** Aumento > del 7% con respecto al peso basal.

† Ninguno de los efectos adversos graves estuvo relacionado con los fármacos.

Terapia combinada

Se encontró un ECA (*Vieta, 2008c*) con resultados de seguridad del tratamiento con quetiapina en politerapia. Este estudio, realizado en pacientes con trastorno bipolar tipo I tiene dos fases. En primer lugar, una fase abierta de tratamiento con quetiapina + litio/valproato. En segundo lugar, los pacientes que completaron la fase abierta y se mantuvieron en remisión durante al menos 12 semanas (706 de los 1461 incluidos en el estudio), fueron aleatorizados (estratificado por el tratamiento adyuvante: litio o valproato) a seguir con el mismo tratamiento o a sustituir la quetiapina por placebo hasta completar 104 semanas. El estudio fue doble ciego y las características basales de los pacientes aleatorizados fueron similares entre los dos grupos. El 47,9% de los pacientes se incluyeron con un episodio de manía, el 29,3% con depresión y el 22,8% con un episodio mixto.

En la fase pre-aleatorización, en la que todos los enfermos recibieron tratamiento combinado con quetiapina y litio o valproato, el 52,6% presentó algún efecto adverso relacionado con la medicación y el 13,8% abandonó el estudio debido a los efectos adversos.

En la fase con aleatorización, el 23,2% de los pacientes en el grupo asignado a quetiapina presentaron efectos adversos relacionados con la medicación, comparado con el 21,8% en el grupo asignado a placebo. El porcentaje de abandono del estudio debido a efectos adversos fue del 2,4% y del 3%, respectivamente. Se observó un mayor aumento en los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos en el grupo de quetiapina que en el de placebo. La densidad de incidencia de niveles anormales de glucemia en ayunas (pacientes con niveles basales <126 mg/dl y con niveles ≥126 mg/dl al final del seguimiento) fue de 17,6 por 100 pacientes-año en el grupo de quetiapina y de 9,5 por 100 pacientes-año en el de placebo.

La Tabla 4 resume los principales efectos adversos identificados tanto en la fase abierta como en la de tratamiento aleatorio.

Tabla 4. Incidencia de efectos adversos en ECA de quetiapina en politerapia.

	Vieta, 2008c		
	Fase abierta (Quetiapina + litio/ valproato) (N=1461)	Fase de tratamiento aleatorio	
		Quetiapina + litio/ valproato (N=336)	Placebo + litio/valproato (N=367)
Somnolencia	2,4%	5,7%	2,2%
SEP	10,8%	5,1%	4,6%
Aumento de peso*	24,3% (cambio medio: 2,9 kg)	7,4% (cambio medio**: 0,5 kg)	2% (cambio medio**: -1,9 kg)

Tabla 4. Incidencia de efectos adversos en ECA de quetiapina en politerapia.

	Vieta, 2008c		
Cefalea	-	5,1%	5,7%
Insomnio	-	3,9%	14,2%
Naso-faringitis	-	5,4%	5,4%
Efectos adversos graves	4%	1,5%	5,4%

SEP: síntomas extrapiramidales. * Aumento > del 7% con respecto al peso basal. ** Cambio de peso entre la aleatorización y el final del seguimiento.

ARIPIPRAZOL

Monoterapia

Se encontraron 5 publicaciones que presentaban resultados provenientes de ECA sobre la seguridad del tratamiento con aripiprazol en monoterapia comparado con placebo. Una de ellas presenta los resultados de 2 ECA doble ciego realizados con un mismo diseño en pacientes con depresión bipolar (*Thase, 2008*) y las otras cuatro presentan resultados de 2 ECA en pacientes con episodios de manía o mixtos.

En *Thase, 2008* presentan resultados agrupados de 2 ECA con igual metodología, en los que pacientes con trastorno bipolar tipo I con un episodio agudo de depresión sin síntomas psicóticos fueron aleatorizados a placebo (N=376) o aripiprazol (N=373). Aripiprazol se inició con 10 mg/d (en 2 dosis) y se ajustó en incrementos de 5 mg a la semana (rango de 5-30 mg/d). El tiempo de seguimiento fue de 8 semanas. Se excluyeron los pacientes para los que este era su primer episodio de depresión, que habían tenido 6 ó más episodios afectivos en el último año o en los que en el episodio actual habían fallado dos intentos de tratamiento con dos antidepresivos distintos combinados con estabilizadores del ánimo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de aripiprazol y placebo en el cambio en el perfil lipídico ni en la glucemia. En la tabla 5 se resumen los datos de incidencia de otros efectos adversos.

En *Sachs, 2006a* presentan los resultados de un ECA en el que 272 pacientes con un episodio agudo de manía o mixto fueron aleatorizados a recibir aripiprazol 30 mg/d o placebo (doble ciego). La duración del estudio fue de 3 semanas. A partir de los datos presentados en el resumen de la publicación (texto completo no disponible), la frecuencia de abandono por efectos adversos fue similar en el grupo de aripiprazol (8,8%) que en el

de placebo (7,5%). El tratamiento con aripiprazol no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo en el cambio medio de peso corporal. El tratamiento con aripiprazol no se asoció de forma estadísticamente significativa con niveles elevados de prolactina sérica ni con la prolongación del intervalo QT.

Las otras 3 publicaciones (**Keck, 2006**, **Keck, 2007** y **Muzina, 2008**) corresponden a un mismo ECA. Pacientes con un episodio reciente de manía fueron tratados con aripiprazol durante una fase abierta de estabilización de 6-18 semanas. Los 161 pacientes que consiguieron la estabilización (YMRS ≤ 10 y MADRS ≤ 13 durante 6 semanas consecutivas) fueron aleatorizados a seguir con aripiprazol (N=78) o cambiar a placebo (N=83) durante 26 semanas (**Keck, 2006**). Los que completaron el seguimiento sin presentar recaídas, continuaron con el tratamiento en condiciones de doble ciego (**Keck, 2007**) durante 74 semanas más. En la tabla 5 se resumen los principales resultados de incidencia de efectos adversos. La aparición de dolor en las extremidades y de vaginitis en el grupo de aripiprazol fue $\geq 5\%$, al menos el doble que en el grupo placebo, a las 26 semanas. La incidencia de xerostomía, hipertensión, vaginitis, alteraciones del pensamiento, faringitis y síndrome gripal, durante las 100 semanas en el grupo de aripiprazol fue $\geq 5\%$, al menos el doble que en el grupo placebo. En **Muzina, 2008** presentan los resultados del análisis del subgrupo de pacientes con ciclación rápida. De los pacientes aleatorizados, 28 tenían historia de ciclación rápida (14 en el grupo de aripiprazol y 14 en el de placebo). Completaron las 26 semanas iniciales de seguimiento 7 y 5 pacientes, respectivamente y las 100 semanas 3 y 0. Dado el escaso número de pacientes y que se trata de un análisis de subgrupos *post hoc*, las cifras de incidencia de efectos adversos presentadas serán poco robustas.

Terapia combinada

Se identificó un ECA (**Vieta, 2008a**) que presentaba resultados de efectos adversos en pacientes tratados con aripiprazol en politerapia. Una muestra de pacientes ambulatorios con un episodio de manía o mixto (con o sin síntomas psicóticos) parcialmente no respondedores a la monoterapia con litio o valproato con niveles séricos adecuados fueron aleatorizados (estratificado por eutimizante recibido) a añadir aripiprazol (N=253) o placebo (N=131) durante 6 semanas. La dosis inicial de aripiprazol era de 15 mg/d y la máxima permitida de 30 mg/d. El diseño fue doble ciego. Se excluyeron los pacientes con ciclación rápida, hospitalización mayor de 3 semanas por el episodio actual, falta de respuesta previa a tratamientos para síntomas maniacos o historia de abuso o dependencia de drogas. La tasa de abandono por efectos adversos fue mayor en el grupo de aripiprazol adyuvante (9%) que en el de placebo adyuvante (5%). La tabla 5 resume la incidencia de los principales efectos adversos. Se identificaron efectos

adversos graves en el 3,2% de los pacientes del grupo aripiprazol y en el 2,3% del grupo placebo. La mayoría de ellos fueron considerados como no relacionados o probablemente no relacionados con la medicación a estudio.

En el análisis de subgrupos en función del eutimizante recibido, la incidencia de acatisia fue mayor en el subgrupo que tomaba litio (aripiprazol: 28,3% y placebo: 4%), que en el que tomaba valproato (aripiprazol: 11,6% y placebo: 6,3%).

COMPARACIÓN ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS ENTRE SÍ

Se encontraron 3 ECA que comparaban grupos tratados con distintos fármacos antipsicóticos, sin un grupo placebo.

Uno de ellos (*Yatham, 2007*) comparó el tratamiento de mantenimiento con risperidona inyectable de acción prolongada con el tratamiento con un antipsicótico oral (olanzapina, quetiapina o risperidona). Se incluyeron 49 pacientes con trastorno bipolar tipo I o tipo II previamente estables con un antipsicótico atípico vía oral y no más de 2 estabilizadores del ánimo o 1 antidepresivo. Los pacientes fueron aleatorizados a seguir con el antipsicótico atípico vía oral (N=26) o cambiar a risperidona inyectable de acción prolongada (dosis inicial de 25 mg cada 2 semanas; máxima 50 mg/2 semanas; N=23). En ambos casos el paciente continuaba con el tratamiento con estabilizadores del ánimo o antidepresivo que estuviera tomando. El tiempo de seguimiento fue de 6 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos en general: el 70% de los pacientes del grupo de risperidona inyectable presentó algún efecto adverso, comparado con el 73% en el grupo de antipsicótico vía oral. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en el cambio en la puntuación en las escalas de síntomas extrapiramidales (AIMS, SAS y BARS), en el cambio de peso, de frecuencia cardíaca ni de parámetros de laboratorio. Se observó una reducción de la presión arterial diastólica significativamente mayor en el grupo de risperidona inyectable ($-5,2 \pm 11$). Los efectos adversos presentes en más del 10% de los pacientes del grupo de risperidona inyectable fueron: insomnio, náuseas, fatiga y cefalea (13%) y en el grupo de antipsicótico vía oral: síntomas gripales (19%) y somnolencia (12%).

Otro de los ECA (*Perlis, 2006*), es un estudio doble ciego de 3 semanas de duración en el que pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados por un episodio agudo de manía o mixto (YMRS \geq 20) sin síntomas psicóticos fueron aleatorizados a recibir olanzapina 5-20 mg/d (N=165) o risperidona 1-6 mg/d (N=164) en monoterapia. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a efectos adversos fue

mayor en el grupo de risperidona que en el de olanzapina (8,5% frente a 5,4%, $p=0,289$). Los siguientes efectos adversos fueron más frecuentes, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de olanzapina: xerostomía (28,5% frente a 14%, $p=0,002$), aumento de peso (16,4% frente a 3,7%, $p<0,001$), elevación de las enzimas hepáticas ($p<0,05$); el aumento medio de peso en el grupo de olanzapina fue de 2,5 kg y en el de risperidona 1,6 kg ($p=0,004$). Por el contrario, en el grupo de risperidona se observó: mayor elevación de los niveles de fósforo inorgánico (-0,07 mg/dl frente a 0,17 mg/dl; $p=0,045$) y de prolactina (8,23 ng/ml frente a 51,73 ng/ml; $p<0,001$), mayor porcentaje de pacientes con aparición de niveles anormales de prolactina (23,4% frente a 79,8%; $p<0,001$) y mayor disfunción sexual (mayor aumento en la puntuación en una escala de 0-16 puntos: 0,64 en el grupo de olanzapina frente a 1,75 en el de risperidona; $p=0,049$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de los efectos adversos siguientes entre el grupo de olanzapina y el de risperidona: sedación (31,5% en el grupo de olanzapina frente a 27,4% en el de risperidona), cefalea (12,7% frente a 15,2%), aumento de apetito (13,9% frente a 12,8%), vértigos (13,9% frente a 11%), acatisia (7,9% frente a 10,4%), aumento de los niveles de colesterol (10,6 mg/dl frente a 4,4 mg/dl; $p=0,087$), aumento de glucemia (0,14 mg/dl frente a 1,44 mg/dl; $p=0,465$), cambio en signos vitales (excepto el aumento de peso) ni en el cambio en la puntuación en las escalas de síntomas extrapiramidales (SAS y BAS). Se observó una tendencia a mayor porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento con fármacos anticolinérgicos en algún momento del seguimiento en el grupo de risperidona (14,1% frente a 22,7%; $p=0,063$) y mayor proporción de tiempo en tratamiento con dichos fármacos (7,2% frente a 11,7%; $p=0,047$).

El tercero de los estudios se trata de un ECA cruzado, doble ciego (**Harvey, 2007**) en el que 30 pacientes con trastorno bipolar tipo I en remisión parcial o completa ($YMRS \leq 8$, sin episodios de manía en los últimos 6 meses y que no habían necesitado cambiar la dosis de estabilizador del ánimo en los últimos 2 meses) fueron aleatorizados a recibir 1 día de tratamiento con cada uno de los dos fármacos estudiados en una de las dos secuencias siguientes: inicio con quetiapina (200 mg/d)-periodo de lavado (6-14 días)-risperidona (2 mg/d) o inicio con risperidona-periodo de lavado-quetiapina, a las mismas dosis. Tras 1 día de tratamiento la incidencia de somnolencia fue mayor ($p<0,05$) tras recibir quetiapina (82,8%) que tras risperidona (31%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de otros efectos adversos: fatiga (20,7% tras quetiapina frente a 13,8% tras risperidona), xerostomía (10,3% frente a 0%), cefalea (0% frente a 6,9%), distonía (0% frente a 3,4%), náuseas (0% frente a 3,4%), visión borrosa (3,4% frente a 0%) y congestión nasal (3,4% frente a 0%).

Tabla 5. Incidencia de efectos adversos en ECA de aripiprazol.

	Estudios en monoterapia			
	Thase, 2008 (N1=374; N2=375) **		Keck, 2006, Keck, 2007 y Muzina, 2008 26 semanas (N=161)	
	Aripiprazol	Placebo	Aripiprazol	Placebo
SEP	ECA1:34,3% ECA2:29,7% Acatisia: ECA1:27,5% ECA2:21,4%	ECA1:9,7% ECA2:10,5% Acatisia: ECA1:4,8% ECA2:2,8%	Temblor: ≥5% Acatisia: ≥5%	Temblor: ≤2,5% Acatisia: ≤2,5%
Aumento de peso*	ECA1:6,7% ECA2:2,9% Cambio medio: ECA1:1,08 kg ECA2:0,01 kg	ECA1:3,5% ECA2:2,6% Cambio medio: ECA1:0,65 kg ECA2:-0,07 kg	13%	0%
Náuseas	ECA1:15,2% ECA2:14,3%	ECA1:5,4% ECA2:7,7%	-	-
Insomnio	ECA1:16,3% ECA2:18,7%	ECA1:4,8% ECA2:11%	-	-
Depresión	-	-	-	-
Cefalea	-	-	-	-
Hiperprolactinemia	ECA1:5,6% ECA2:8,6%	ECA1:7,3% ECA2:6,9%	-	-

SEP: síntomas extrapiramidales.

* Aumento > del 7% con respecto al peso basal. Diferencias entre aripiprazol y placebo no estadísticamente significativas en ninguno de los estudios.

** Se presentan por separado los resultados de los dos ECA incluidos en *Thase, 2008*; identificados como ECA1 y ECA2.

Estudios en monoterapia				Politerapia	
Keck, 2006, Keck, 2007 y Muzina, 2008				Vieta, 2008a (N=384)	
100 semanas		Cicladores rápidos (26 semanas) (N=28)			
Aripiprazol	Placebo	Aripiprazol	Placebo	Aripiprazol + litio/valproato	Placebo + litio/valproato
Temblor: ≥5% Acatisia: ≥5%	Temblor: ≤2,5% Acatisia: ≤2,5%	Temblor: 14,3% (2/14)	Temblor: 0% (0/14)	28,1% Acatisia: 18,6% (grave: 2,8%) Temblor: 9,1%	13,8% Acatisia: 5,4% (grave: 0,8%) Temblor: 6,2%
Cambio medio respecto al basal: 0,4 kg	Cambio medio respecto al basal: -1,9 kg	10% (1 /10)	0% (0/7)	3% Cambio medio: 0,55 kg	3,9% Cambio medio: 0,23 kg
-	-	-	-	-	-
-	-	14,3% (2/14)	0% (0/14)	-	-
-	-	21,4% (3/14)	7,1% (1/14)	-	-
-	-	14,3% (2/14)	7,1% (1/14)	-	-
-	-	-	-	-	-

ninguno de los ECA, excepto en Keck, 2006 a las 26 semanas.

3. ANTICONVULSIVANTES – PLACEBO

Revisiones sistemáticas:

En 3 de las RS encontradas presentan resultados de seguridad de fármacos anticonvulsivantes comparados con placebo. Los fármacos estudiados son valproato y lamotrigina.

Macritchie, 2001 es una RS sobre el valproato como tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar. Solo encontraron 1 ECA que cumpliera los criterios de inclusión (*Bowden, 2000*). En este ECA, el porcentaje de pacientes que abandonó el estudio debido a problemas de tolerancia o a falta de cumplimiento fue mayor en el grupo de valproato que en el de placebo: 21,9% frente a 11,7%, RR=1,87 [IC_{95%}: 1,01-3,47]. La incidencia de los efectos adversos siguientes fue mayor en el grupo de valproato que en el de placebo: temblor (41,2% frente a 12,8%; RR=3,23 [IC_{95%}: 1,85-5,62]), aumento de peso (21,4% frente a 7,4%; RR=2,87 [IC_{95%}: 1,34-6,17]) y alopecia (15,5% frente a 6,4%; RR=2,43 [IC_{95%}: 1,05-5,65]). Además se observó una disminución del número de plaquetas y de leucocitos en el grupo de valproato comparado con el de placebo: $53 \times 10^9/L$ frente a $3,4 \times 10^9/L$ ($p=0,001$) y $1,1 \times 10^9/L$ frente a $0,3 \times 10^9$ ($p=0,009$), respectivamente.

Macritchie, 2003 es una RS sobre el valproato como tratamiento de las fases agudas en pacientes con trastorno bipolar. Encontraron 10 ECA que cumplieran los criterios de selección de estudios, todos ellos en pacientes con episodio agudo de manía. Tres de estos estudios comparaban valproato con placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a mala tolerancia (5,7% en el grupo de valproato frente a 3,1% en el grupo placebo; RR=1,91 [IC_{95%}: 0,66-5,51]). De los efectos adversos estudiados entre los 3 ECA, solo hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de vértigo, que fue mayor con valproato (2 ECA, N=279; 18,8% frente a 2,8%; RR=3,17 [IC_{95%}: 1,13-8,88]).

La RS **Smith, 2007** evaluó la eficacia y tolerabilidad del tratamiento para la profilaxis de nuevos episodios de los distintos fármacos aprobados para su uso en el trastorno bipolar. Incluyeron 3 ECA que estudiaban un fármaco anticonvulsivante y que tenían un grupo control con placebo: 1 estudiaba el valproato, 3 lamotrigina y 1 carbamazepina. El estudio sobre valproato (*Bowden, 2000*) es el mismo que el incluido en la RS *Macritchie, 2001*. En los 3 estudios sobre lamotrigina (N=650), no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de abandono del estudio debido a efectos adversos: 6,7% en el grupo de lamotrigina y 6,1% en el de placebo (RR=0,95 [IC_{95%}: 0,52-1,72]). En el caso de la carbamazepina, esta RS identificó un ECA de tamaño pequeño (N=22) y no presenta datos sobre la frecuencia de abandonos debidos a efectos adversos.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se encontraron 2 ECA no incluidos en las RS anteriores. Uno de ellos sobre la eficacia y seguridad del valproato de liberación prolongada y el otro sobre la prevención del rash cutáneo asociado a lamotrigina.

En **Bowden, 2006a** pacientes hospitalizados por un episodio agudo de manía o mixto (44% episodio mixto) fueron aleatorizados a recibir tratamiento durante 21 días con valproato de liberación prolongada (N=192) o placebo (N=185). La dosis media de valproato a los 21 días o en el momento de abandonar el estudio fue de 3057 mg/d y la concentración sérica media 95,9 microg/ml. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a efectos adversos fue mayor en el grupo de valproato: 10% frente a 3%. De los 19 pacientes del grupo de valproato que abandonaron el estudio por efectos adversos, 10 estaban relacionados con síntomas gastrointestinales. La incidencia de los efectos adversos siguientes fue mayor en el grupo de valproato que en el de placebo, de forma estadísticamente significativa: somnolencia (33% frente a 14%, respectivamente; $p < 0,001$), náuseas (28% frente a 15%; $p = 0,004$), dispepsia (26% frente a 10%; $p < 0,001$), vértigo (19% frente a 8%; $p = 0,003$), vómitos (18% frente a 6%; $p = 0,001$), dolor abdominal (10% frente a 4%; $p = 0,045$), faringitis (10% frente a 4%; $p = 0,045$) y aumento de peso $\geq 7\%$ del basal (9% frente a 3%; $p = 0,036$). El aumento medio de peso fue de 1,8 kg (DE=3,43) en el grupo de valproato y 0,5 kg (DE=2,89) en el grupo placebo ($p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de cefalea (21% frente a 22%; $p = 0,9$), diarrea (15% frente a 10%; $p = 0,16$) o dolor (12% frente a 9%; $p = 0,314$). En cuanto a los cambios en las mediciones de laboratorio, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayor parte de los parámetros medidos, aunque la magnitud de los cambios fue pequeña y no hubo efectos adversos importantes derivados de dichos cambios. El mayor cambio se observó en el número de plaquetas, que se redujo en $58,8 \times 10^9/L$ en el grupo de valproato y en $1,2 \times 10^9/L$ en el grupo placebo ($p \leq 0,001$). Los niveles de colesterol total, HDL y LDL disminuyeron a lo largo del estudio en ambos grupos; la reducción fue mayor en el grupo de valproato (colesterol total: -13,47 [DE=30,93] frente a -2,46 mg/dl [DE=32,76], $p = 0,001$; HDL: -6,00 [DE=9,84] frente a -2,79 mg/dl [DE=10,56], $p = 0,003$ y LDL: -7,89 [DE=28,92] frente a -0,07 mg/dl [DE=29,90], $p = 0,015$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en los niveles de glucemia (-1,24 mg/dl [DE=35,49] en el grupo de valproato y 1,71 mg/dl [DE=26,10] en el de placebo), de triglicéridos (1,53 mg/dl [DE=90,73] en el grupo de valproato y -4,34 mg/dl [DE=98,66] en el de placebo) ni en la razón HDL/LDL (0,0 [DE=0,22] en el grupo de valproato y -0,02 [DE=0,17] en el de placebo). Hubo 2 pacientes tratados con valproato que fueron hospitalizados por pancreatitis: uno de ellos tenía colelitiasis y el otro, con historia previa de abuso de alcohol, fue diagnosticado de pancreatitis crónica.

El otro ECA (*Ketter, 2006*), compara la eficacia de dos intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de rash cutáneo asociado al tratamiento con lamotrigina. Es un estudio multicéntrico, en el que 1175 pacientes (mayores de 12 años) con trastorno bipolar tipo I que iban a iniciar tratamiento con lamotrigina añadido a su medicación habitual fueron aleatorizados a recibir las instrucciones habituales sobre precauciones en el uso de dicho fármaco para prevenir la aparición de rash o además de las anteriores, precauciones dermatológicas específicas. Los autores definen el estudio como doble ciego. La lamotrigina se administró durante 12 semanas, incluyendo 5 semanas de ajuste de dosis hasta alcanzar 200 mg/d (ajustada en función de la medicación concomitante). El 74% (867) de los pacientes completaron el seguimiento. De los 1175 pacientes, 182 (15%) suspendieron el tratamiento o abandonaron el estudio a causa de los efectos adversos (62 [5,3%] debido a la aparición de rash no grave). La incidencia de rash no grave fue similar en ambos grupos: 8,8% en el de instrucciones habituales y 8,6% en el de precauciones dermatológicas específicas. No hubo casos de rash grave en ninguno de los grupos.

COMPARACIÓN ANTICONVULSIVANTES ENTRE SÍ

En la RS *Macritchie, 2003* sobre la eficacia y seguridad del valproato en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar con episodios agudos, incluyeron 1 ECA de pequeño tamaño (N=42) que comparaba valproato con carbamazepina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de los efectos adversos estudiados (diarrea, náuseas, rash, vértigo, poliuria y aumento de apetito).

Se encontró un ECA (*Suppes, 2007*) de tamaño pequeño, que comparaba el tratamiento con oxcarbazepina con el tratamiento con valproato en pacientes con hipomanía. 30 pacientes fueron aleatorizados a recibir uno de los fármacos durante 8 semanas (en monoterapia o en politerapia). Uno de los 15 pacientes del grupo de valproato (6,7%) abandonó el tratamiento debido a los efectos adversos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos entre los dos grupos de tratamiento. La mediana del número de efectos adversos identificados fue 3 en el grupo de valproato y 2 en el de oxcarbazepina (p=0,29). La sedación fue el efecto adverso más frecuente en ambos grupos y se observó en más del 16% de los pacientes. La aparición de cefalea, mareo, vértigo, visión borrosa y aumento de la sensación de sed fueron frecuentes en el grupo de oxcarbazepina (≥ 5 pacientes). El aumento de peso fue un efecto adverso frecuente en el grupo de valproato (≥ 5 pacientes).

Estudios observacionales:

Se encontraron 2 estudios observacionales con más de 100 sujetos que presentan resultados de seguridad del tratamiento con lamotrigina. El primero

de ellos (*Zarzar, 2007*) presenta datos sobre la incidencia de aumento de peso, provenientes de un análisis *post hoc* del estudio *Ketter, 2006*, realizado en pacientes con trastorno bipolar tipo I. En este estudio la dosis de lamotrigina fue ajustada durante las primeras 5 semanas hasta alcanzar una dosis de 200 mg/d (o dosis equivalente, ajustada en función de la medicación concomitante). No se observaron cambios en el peso ni en el índice de masa corporal tras 12 semanas de tratamiento con lamotrigina en monoterapia o en terapia combinada (con valproato, litio, antipsicóticos o antidepresivos).

El otro estudio (*Bowden, 2008a*) se trata de la publicación de los datos provenientes de la fase abierta preliminar de dos ECA incluidos en la RS *Smith, 2007*. En la tabla 6 se resume la incidencia de efectos adversos en pacientes con trastorno bipolar tipo I en los que durante 7-8 semanas se inició tratamiento con lamotrigina paralelamente a la retirada del tratamiento que venían recibiendo.

Tabla 6. Incidencia de efectos adversos en la fase abierta de 2 ECA (datos agrupados) de lamotrigina en politerapia.

	Bowden, 2008a			
	Lamotrigina y valproato (N=200)	Lamotrigina y litio (N=292)	Lamotrigina y antipsicótico atípico (N=196)	Lamotrigina e ISRS (N=273)
Somnolencia	10%	7%	4%	8%
Temblor	10%	7%	4%	4%
Vértigo	11%	10%	7%	8%
Cefalea	29%	23%	19%	18%
Náuseas	15%	13%	8%	8%
Diarrea	12%	10%	7%	8%
Depresión	4%	3%	3%	3%
Manía	4%	5%	2%	1%
Insomnio	10%	9%	6%	3%
Infección	17%	10%	8%	5%
Rash cutáneo	14%	9%	9%	7%

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

4. ANTIDEPRESIVOS – PLACEBO

Revisiones sistemáticas:

Se encontró una RS (*Gjisman, 2004*) que estudiaba la evidencia proveniente de ECA sobre la eficacia y seguridad del tratamiento a corto plazo con antidepresivos en la depresión bipolar. Incluyeron 4 ECA que comparaban fármacos antidepresivos con placebo. Presentan resultados de la incidencia de manía. No se encontró evidencia de una mayor incidencia de manía en los grupos tratados con antidepresivos que en los tratados con placebo (3,8% frente a 4,7%; RR=1 [IC_{95%}: 0,47-2,13]), aunque la relativamente baja incidencia de manía puede hacer que la potencia sea insuficiente para detectar diferencias.

A partir de los datos de 6 ECA, la tasa de cambio a manía en los grupos tratados con antidepresivos tricíclicos fue mayor que en los tratados con otros antidepresivos (ISRS en 3 ECA, IMAO en 1 ECA, IMAO-A reversibles en 1 ECA y bupropion en 1 ECA): 10% frente a 3,2% (RR=2,92 [IC_{95%}: 1,28-6,71]).

El tiempo de seguimiento en todos los estudios incluidos estuvo entre 4 y 10 semanas, por lo que los resultados son aplicables en este periodo de tiempo. No hay evidencia del efecto a más largo plazo.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se identificó 1 ECA (*Sachs, 2007*) no incluido en la RS anterior y que presentaba datos de seguridad del tratamiento con antidepresivos combinados con estabilizadores del ánimo (metodología y población de estudio descritas en el apartado sobre antidepresivos del apartado 1.1.3). El estudio incluía pacientes con trastorno bipolar tipo I o tipo II (32%). Los antidepresivos utilizados eran paroxetina o bupropion y los estabilizadores del ánimo litio, valproato, carbamazepina o antipsicóticos atípicos. La incidencia de ninguno de los efectos adversos, analizados individualmente, fue diferente entre el grupo de estabilizadores del ánimo + placebo (N=187) y el de estabilizadores del ánimo + antidepresivo (N=93 con paroxetina y 86 con bupropion). La incidencia de efectos adversos graves (hospitalización, discapacidad permanente, muerte o que requirieron alguna actuación para prevenir dichas consecuencias) fue del 4,5% en el grupo de estabilizadores del ánimo + antidepresivos y del 5,3% en el de estabilizadores del ánimo + placebo (p=0,7). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos. La incidencia de manía, hipomanía o episodios mixtos a lo largo de 16 semanas de seguimiento fue similar en los dos grupos: 10,1% en el de estabilizadores del ánimo + antidepresivo y 10,7% en el de estabilizadores del ánimo + placebo.

Estudios observacionales:

Se encontraron 2 publicaciones con datos de seguridad de fármacos antidepresivos en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar. **Corya, 2006** presenta datos de incidencia de manía provenientes del seguimiento posterior a la fase de tratamiento aleatorio de un ECA (*Tohen, 2003b*) incluido en la **RS Gijssman, 2004**. En dicho ECA estudiaron la eficacia y seguridad del tratamiento con olanzapina+fluoxetina comparado con olanzapina en monoterapia en pacientes con trastorno bipolar tipo I en fase de depresión. Una vez finalizada la fase de tratamiento aleatorio (completada por 379 de los 833 pacientes aleatorizados), los pacientes fueron tratados durante 1 semana con olanzapina en monoterapia (5 ó 10 mg/d) y a continuación se decidió seguir en monoterapia (5-20 mg/d) o cambiar a olanzapina+fluoxetina (dosis 6/25, 6/50 o 12/50). A lo largo de las 24 semanas de seguimiento, los pacientes podían cambiar de grupo de tratamiento. Así, de forma retrospectiva se establecieron 3 grupos de tratamiento: monoterapia con olanzapina (N=100), olanzapina+fluoxetina (N=154) y mixto (cuando el paciente había recibido ambos tratamientos a lo largo del seguimiento; N=112). La incidencia de manía durante los 6 meses de seguimiento (definida como YMRS \geq 15 en un paciente que había alcanzado un YMRS<15) fue, en global, del 5,9% (4,3% en el grupo de monoterapia, 5,3% en el de tratamiento combinado y 8,2% en el de tratamiento mixto). Al final del seguimiento, se observó un aumento en la media de los siguientes parámetros: peso (2,6 kg [DE=5,1]), presión arterial sistólica (1,5 mmHg [DE=14,4]), glucemia (3,06 mg/dl [DE=29,7]) y colesterol total (12 mg/dl [DE=39,47]). La incidencia de hiperglucemia (glucemia \geq 200 mg/dl en un paciente con valores previos <200) fue del 2,5% y de hipercolesterolemia (colesterol total \geq 240mg/dl en un paciente con niveles previos <200) del 3,9%. No se observaron cambios estadísticamente significativos entre el inicio de la fase abierta y el final en la puntuación en las escalas AIMS ni SAS. Hubo 2 muertes por suicidio, ambas en el grupo tratado con olanzapina en monoterapia, no relacionadas con el fármaco, a juicio del investigador. En la tabla 7 se muestran, para los grupos tratados con olanzapina en monoterapia y con olanzapina+fluoxetina, la incidencia de aquellos efectos adversos presentes en al menos un 5% de los pacientes de alguno de los grupos. A la hora de interpretar los resultados de incidencia de efectos adversos hay que tener en cuenta que, dado que los pacientes incluidos en esta fase abierta provienen de una fase previa de tratamiento aleatorizado, es probable que estén sobre-representados los pacientes con buena tolerancia a los fármacos a estudio; además el 62% de los participantes habían recibido tratamiento con dichos fármacos durante las 8 semanas de tratamiento aleatorio, por lo que la incidencia de aquellos efectos adversos que suelen desaparecer con el tiempo puede estar infraestimada.

En la otra publicación (*Bauer, 2006*), estudian la incidencia de ideación suicida en pacientes tratados con antidepresivos. Entre los 2000 primeros participantes del estudio STEP-BD, seguidos durante 18 meses, 425 tuvieron un episodio de depresión mayor sin ideación suicida inicial. 24 de ellos (5,6%) desarrollaron ideación suicida durante el seguimiento, entre ellos 2 intentos de suicidio. No se encontró asociación entre la aparición de ideación suicida y una mayor exposición a antidepresivos, o cualquier cambio en la exposición o el inicio del tratamiento con antidepresivos.

Tabla 7. Incidencia de efectos adversos en la fase abierta de continuación de 1 ECA de olanzapina en monoterapia o combinada con fluoxetina (Corya, 2006).

	Olanzapina (N=100)	Olanzapina+Fluoxetina (N=154)
Aumento de peso	17%	16,2%
Somnolencia	9%	11,7%
Depresión	9%	11,7%
Rinitis	7%	7,1%
Ansiedad	7%	7,1%
Insomnio	9%	3,9%
Reacción maniaca	6%	5,2%
Cefalea	8%	3,3%
Aumento de apetito	5%	5,2%
Astenia	3%	5,2%
Dolor de espalda	2%	5,2%
Estreñimiento	5%	3,3%
Nerviosismo	2%	5,2%
Infección del tracto urinario	6%	2,6%

5. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS – OTROS FÁRMACOS ACTIVOS

Revisiones sistemáticas:

Se identificaron 3 RS que tenían como objetivo estudiar la eficacia y seguridad de fármacos antipsicóticos atípicos y que presentaban resultados de la comparación con otros fármacos activos. Dos de ellas (*Derry, 2007* y

Scherk, 2007) estudian el grupo farmacológico de antipsicóticos atípicos y una (*Rendell, 2006a*) en concreto la risperidona.

En *Derry, 2007* presentan resultados sobre efectos adversos a partir de los 30 ECA incluidos (5 realizados en pacientes con depresión bipolar y 25 en pacientes con manía o episodio mixto). Presentan los resultados de incidencia de efectos adversos en los grupos tratados con antipsicóticos atípicos (agrupados todos los fármacos estudiados en los distintos ECA, que incluyen, según el efecto adverso, quetiapina, olanzapina, aripiprazol, risperidona) comparada con la incidencia en los grupos tratados con otros fármacos activos (incluyen, según el efecto adverso, litio, valproato, lamotrigina y/o haloperidol).

Alrededor del 20% de los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos refirieron haber experimentado somnolencia, tanto en estudios de menos de 6 semanas de duración como en los de 6-12 semanas y en los de más de 12 semanas. Esta incidencia fue mayor que la encontrada en los pacientes tratados con otros fármacos activos (litio, haloperidol, valproato, lamotrigina). La incidencia de temblor en estudios de menos de 6 semanas fue similar en grupos con antipsicóticos atípicos (agrupados olanzapina, risperidona) que con otros fármacos activos (haloperidol, valproato): 7% y 8%, respectivamente. En estudios de 6-12 semanas, la incidencia de temblor fue menor en los grupos con antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, aripiprazol) que en los de otros fármacos activos (haloperidol, litio): 6% frente a 21%, RR=0,3 [IC_{95%}: 0,2-0,4], NNTp=6,9 [IC_{95%}: 5,5-9,3]. En un único estudio que comparaba olanzapina+fluoxetina con lamotrigina, la incidencia de temblor fue mayor en el grupo de olanzapina+fluoxetina. La acatisia fue menos frecuente en los grupos de antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, aripiprazol) que en los de otros fármacos activos (haloperidol, litio) en estudios de 6-12 semanas: 7% frente a 19%, RR=0,4 [IC_{95%}: 0,3-0,5], NNTp=8,3 [IC_{95%}: 6,4-12]. Comparado con otro tratamiento activo (litio, valproato, haloperidol), los grupos olanzapina (+/- fluoxetina) y quetiapina tuvieron mayor porcentaje de pacientes con un aumento de peso mayor del 7% respecto al basal: 31% frente a 13%, RR=3,6 [IC_{95%}: 2,6-5], NNH=4,8 [IC_{95%}: 4-6,1]. Olanzapina presentó mayor incidencia de depresión que valproato y litio (26% frente a 19%, RR=1,4 [IC_{95%}: 1,1-1,8]) en 2 estudios de más de 12 semanas de duración.

La otra RS sobre los antipsicóticos atípicos en general (*Scherk, 2007*) incluyó 24 ECA. De ellos se derivan 5 comparaciones con estabilizadores del estado de ánimo y 5 con haloperidol, todos ellos en monoterapia.

Comparados con estabilizadores del ánimo, olanzapina (2 ECA, N=371) presentó mayor riesgo de somnolencia que valproato (RR=1,79 [IC_{95%}: 1,32-2,44]) y quetiapina (1 ECA; N=205) mayor que litio (RR=2,14

[IC_{95%}: 1,03-4,4]). Los estudios que comparaban la monoterapia con un antipsicótico de 2ª generación con un estabilizador del ánimo no presentaron datos de incidencia de SEP. Olanzapina (1 ECA, N=246) presentó mayor aumento de peso que valproato (DEM=0,63 [IC_{95%}: 0,37-0,88]) y quetiapina (1 ECA; N=164) mayor que litio (DEM=0,92 [IC_{95%}: 0,59-1,24]).

Comparado con haloperidol, el riesgo de somnolencia fue mayor con los antipsicóticos de 2ª generación estudiados, aunque las diferencias solo fueron estadísticamente significativas para el conjunto, e individualmente solo para la olanzapina (1 ECA, N=453): RR=1,72 [IC_{95%}: 1,02-2,92]; en el caso de quetiapina (1 ECA, N=201) el RR fue de 1,4 [IC_{95%}: 0,63-3,13] y en el de risperidona (1 ECA, N=298) de 1,31 [IC_{95%}: 0,43-4,03]. El riesgo de SEP fue mayor con haloperidol que con los antipsicóticos de 2ª generación estudiados: aripiprazol (1 ECA, N=347): RR=0,26 [IC_{95%}: 0,16-0,44], olanzapina (1 ECA, N=453): RR=0,09 [IC_{95%}: 0,04-0,22], quetiapina (1 ECA, N=201): RR=0,17 [IC_{95%}: 0,07-0,38] y risperidona (1 ECA, N=298): RR=0,42 [IC_{95%}: 0,28-0,63]. Comparado con haloperidol, la ganancia de peso fue mayor con olanzapina (1 ECA, N=440): DEM=0,58 [IC_{95%}: 0,39-0,77]; en el caso de risperidona (1 ECA, N=297) con una DEM=-0,03 [IC_{95%}: -0,26-0,2] y de aripiprazol (1 ECA, N=337) con una DEM=-0,02 [IC_{95%}: -0,23-0,19], las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En la tercera RS (**Rendell, 2006a**) sobre la eficacia y seguridad de la risperidona en mono o politerapia en el tratamiento de la manía aguda, incluyeron 3 ECA que la comparaban con haloperidol (2 en monoterapia y 1 en politerapia) y 1 ECA que la comparaba con litio (en monoterapia). En este último no presentaban datos de efectos adversos susceptibles de ser incluidos en el análisis de la RS, por lo que todos los resultados hacen referencia a la comparación con haloperidol. En monoterapia, risperidona se asoció a una menor incidencia de síndrome extrapiramidal (1 ECA, N=298): 16,9% frente a 40,3%, RR=0,42 [IC_{95%}: 0,28-0,63]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de temblor (1 ECA, N=298): 6,5% frente a 11,1%, RR=0,58 [IC_{95%}: 0,27-1,25], sedación (1 ECA, N=298): 4,5% frente a 3,5%, RR=1,31 [IC_{95%}: 0,43-4,03], efectos adversos posiblemente relacionados con aumento de los niveles de prolactina (1 ECA, N=298): 3,9% frente a 1,4%, RR=2,81 [IC_{95%}: 0,58-13,67] ni en el aumento medio de peso (1 ECA, N=298): +0,3 kg (DE=3,7) con risperidona y +0,4 kg (DE=2,7) con haloperidol. El abandono del tratamiento debido a una reacción maniaca no fue diferente, de forma estadísticamente significativa, entre ambos grupos de tratamiento (1 ECA; N=298): 1,3% frente a 0%, RR=4,68 [IC_{95%}: 0,23-96,61].

En terapia combinada con litio o un anticonvulsivante, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre risperidona y haloperidol (1 ECA, N=105) en la incidencia de síndrome extrapiramidal (13,5% frente

a 28,3%, RR=0,48 [IC_{95%}: 0,21-1,07]) ni de temblor (3,8% frente a 11,3%, RR=0,34 [IC_{95%}: 0,07-1,61]), sedación (25% frente a 30,2%, RR=0,83 [IC_{95%}: 0,44-1,55]), dispepsia (17,3% frente a 17,0%, RR=1,02 [IC_{95%}: 0,44-2,36]), estreñimiento (5,8% frente a 11,3%, RR=0,51 [IC_{95%}: 0,13-1,93]), cefalea (21,2% frente a 15,1%, RR=1,4 [IC_{95%}: 0,61-3,2]), vértigo (13,5% frente a 7,5%, RR=1,78 [IC_{95%}: 0,56-5,73]) o empeoramiento de una reacción maniaca (0% frente a 5,7%, RR=0,15 [IC_{95%}: 0,01-2,75]). Tampoco en la aparición de prolongación del intervalo QT en el ECG: 5,8% frente a 7,5%, RR=0,76 [IC_{95%}: 0,18-3,25]. En un ECA (N=104) el grupo de risperidona mostró mayor ganancia de peso (2,36 kg de media, DE=3,11) que el de haloperidol (0,13 kg, DE=2,4), DEM=2,23 [IC_{95%}: 1,16-3,3].

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se encontraron 3 ECA no incluidos en las RS anteriores que presentaban resultados de la comparación de distintos antipsicóticos atípicos con litio (Tabla 8) y una publicación que compara olanzapina con valproato a partir de un análisis *post hoc* de uno de los ECA sí incluidos en dichas RS.

En **Keck, 2009**, 480 pacientes con trastorno bipolar tipo I hospitalizados por un episodio de manía o mixto fueron aleatorizados, tras un periodo de lavado de 2-14 días, a recibir aripiprazol (N=155), litio (N=160) o placebo (N=165). El estudio se describe como doble ciego y los pacientes tenían que haber tenido al menos un episodio previo de manía o mixto que requiriera hospitalización o tratamiento con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos. Excluyeron pacientes con ciclación rápida, no respondedores al tratamiento con un antipsicótico o un estabilizador del ánimo a dosis y duración adecuadas y aquellos con abuso de alcohol o cocaína. A las 3 semanas, la incidencia de sedación y de SEP fue mayor en el grupo de aripiprazol (11,7% y 23%, respectivamente) que en los de litio (6,9% y 15%, respectivamente) y placebo (4,9% y 12%, respectivamente). Dentro de los síntomas extrapiramidales, la acatisia fue el más frecuente en el grupo de aripiprazol, estando presente en el 11% de los pacientes a las 3 semanas y 14,9% a las 12 semanas. El porcentaje de pacientes con al menos 1 efecto adverso grave durante las 12 semanas fue del 12% en el grupo de aripiprazol y del 8,2% en el de litio.

Otro ECA (**Niufan, 2008**), llevado a cabo en China, comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con olanzapina frente al litio en 140 pacientes con un episodio agudo de manía o mixto (YMRS \geq 20), tanto hospitalizados como tratados ambulatoriamente. El estudio se describe como doble ciego. Los pacientes que al tercer día de tratamiento no pudieran tolerar una dosis de 5 mg/d de olanzapina o 600 mg/d de litio fueron excluidos. El 52,9% eran mujeres (el 56,5% en el grupo olanzapina y el 49,3% en el de litio) y la edad media de los pacientes fue 32,6 años (31,2 en el grupo olanzapina y 34 en el

de litio). El aumento medio de peso fue mayor en el grupo de olanzapina (1,85 kg) que en el de litio (0,73 kg), de forma estadísticamente significativa ($p=0,014$). El porcentaje de pacientes que experimentó al menos 1 efecto adverso durante el tratamiento fue del 55,1% en el grupo de olanzapina y del 42,3% en el de litio ($p=0,176$). Un mayor porcentaje de pacientes tuvo un efecto adverso posiblemente relacionado con el fármaco del estudio en el grupo de olanzapina que en el de litio: 36,2% frente a 19,7% ($p=0,038$). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, el porcentaje de pacientes que presentó un efecto adverso relacionado con el metabolismo y la nutrición fue mayor en el grupo de olanzapina (5,8%) que en el de litio (1,4%), así como el porcentaje de pacientes con “*restlessness*” (5,8% frente a 0%).

En el tercero de los ECA con el litio como fármaco de comparación (**Li, 2008**), también realizado en China, 155 pacientes con trastorno bipolar hospitalizados por un episodio de manía fueron aleatorizados a recibir quetiapina o litio. Algunos de los criterios de exclusión aplicados son la presencia de episodio mixto, ciclos rápidos o manía unipolar. La dosis inicial de quetiapina fue de 100-200 mg/d, aumentándose hasta 200-600 mg/d en el día 4 y posteriormente con los ajustes necesarios (máximo 800 mg/d). La dosis inicial de litio fue de 250-500 mg/d, aumentándose hasta 500-2000 mg/d en el día 4 y posteriormente con los ajustes necesarios para mantener los niveles séricos entre 0,6-1,2 mmol/l (máximo 2000 mg/d). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en las características basales (edad, género, peso, presencia de síntomas psicóticos y puntuaciones en las escalas YMRS, PANSS y MADRS), aunque el porcentaje de mujeres fue mayor en el grupo de quetiapina (57,1% frente a 48,1%). La dosis media de quetiapina estuvo por encima de los 600 mg/d y la concentración sérica media de litio fue de 0,8 mmol/l. A los 28 días el aumento medio de peso en el grupo de quetiapina fue de 1,45 kg y en el de litio de 0,25 kg. El porcentaje de pacientes que presentó al menos un efecto adverso durante las 4 semanas del estudio fue mayor en el grupo asignado a quetiapina (78,2%) que en el asignado a litio (68,8%). 3 pacientes del grupo de litio abandonaron el estudio debido a los efectos adversos y ninguno en el de quetiapina. El único efecto adverso grave observado fue la supresión medular en un paciente tratado con litio. Entre los pacientes asignados a quetiapina, un 6,5% presentó elevación de las enzimas hepáticas 3 veces por encima del límite de la normalidad y un 2,6% entre los asignados a litio. Todos ellos revirtieron con el seguimiento. La incidencia de infección del tracto respiratorio superior fue similar en ambos grupos (6,4% y 6,5%).

En la publicación **Suppes, 2005** presentan los resultados del análisis *post hoc* de un ECA sobre la eficacia y seguridad de olanzapina comparada con valproato. Este estudio constaba de una fase de 3 semanas

de tratamiento en pacientes con un episodio agudo de manía o mixto y una fase de mantenimiento durante 47 semanas (*Tohen, 2003a*). De los 251 pacientes aleatorizados, 144 fueron clasificados como cicladores rápidos al inicio del estudio (76 aleatorizados a olanzapina y 68 a valproato). La dosis media de olanzapina en el subgrupo de cicladores rápidos fue de 16,2 (DE=4,8) y en el de no cicladores rápidos de 16,1 (DE=5,2). En el caso del valproato las dosis fueron de 1529,9 (DE=625,4) y 1609,8 (DE=640,5), respectivamente. Los niveles medios de valproato fueron más bajos en el subgrupo con ciclos rápidos (70,2 microg/ml \pm 22,2 frente a 81 microg/ml \pm 28,1; $p=0,025$). Se observó una menor incidencia de aumento de peso en el subgrupo de pacientes con ciclos rápidos (12,5% frente a 26,4% [OR=2,8], $p=0,002$) así como en la de dolor (15,3% frente a 26,4% [OR=1,59], $p=0,03$). La incidencia de rinitis y edema periférico fue mayor en los pacientes con ciclos rápidos que en los no cicladores rápidos, pero solo entre los tratados con olanzapina (rinitis: 19,7% frente a 2,1% [OR=11,6], $p=0,005$; edema periférico: 7% frente a 0% [OR=10,5], $p=0,042$). Por el contrario, se observó una tendencia a mayor incidencia de depresión entre los cicladores rápidos que en el subgrupo sin ciclos rápidos (37,5% frente a 25,5% [OR=1,73], $p=0,051$). No se observaron diferencias en la aparición de niveles elevados de colesterol ni de glucemia en ayunas entre el subgrupo con ciclación rápida y sin ella (en el global de la muestra hubo un mayor aumento en los niveles de colesterol entre los tratados con olanzapina que con valproato).

Dentro del subgrupo de cicladores rápidos no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de aumento significativo de peso ($\geq 7\%$ del peso basal) entre los tratados con olanzapina y los tratados con valproato: 18,4% y 16,7%, respectivamente ($p=0,83$). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de depresión. En el subgrupo de no cicladores rápidos, el 37,9% de los tratados con olanzapina experimentaron un aumento significativo de peso comparado con un 19,3% en los tratados con valproato ($p=0,174$).

Tabla 8. Incidencia de efectos adversos en ECA de antipsicóticos atípicos comparados con litio.

	Keck, 2009				Niufan, 2008				Li, 2008	
	3 semanas		12 semanas		4 semanas		4 semanas			
	Aripiprazol (N=155)	Litio (N=160)	Placebo (N=165)	Aripiprazol (N=42)	Litio (N=54)	Olanzapina (N=69)	Litio (N=71)	Quetiapina (N=78)	Litio (N=77)	
Sedación	11,7%	6,9%	4,9%	13%	6,9%	-	-	-	-	-
SEP	23%	15%	12%	-	-	1,4%	2,8%	5,1%	6,5%	6,5%
Temblor	7,1%	10,1%	4,9%	7,8%	11,9%	-	-	-	-	-
Vértigo	-	-	-	-	-	-	-	15,4%	6,5%	-
Alteraciones del sistema nervioso*	-	-	-	-	-	13%	5,6%†	-	-	-
Aumento de peso**	1,1%	2,2%	1,1%	14,6%	3,7%	16,2%	2,9%‡	9,9%	6,5%	6,5%
Náuseas	22,7%	23,3%	13,4%	22,7%	23,9%	-	-	< 5%	16,9%	16,9%
Estreñimiento	10,4%	10,7%	6,1%	10,4%	12,6%	-	-	34,6%	13%	13%
Diarrea	-	-	-	-	-	-	-	10,3%	6,5%	6,5%
Depresión	-	-	-	-	-	-	-	0	1,3% (1/77)	1,3% (1/77)
Cefalea	23,4%	20,1%	22,6%	23,4%	22%	-	-	-	-	-
Hiperprolactinemia	-	-	-	8,2%	18,2%	-	-	-	-	-
Palpitaciones	-	-	-	-	-	-	-	9%	<5%	<5%
Alteración en el ECG	-	-	-	-	-	-	-	18%	19,3%	19,3%

SEP: síntomas extrapiramidales. ECG: electrocardiograma.

* Incluye somnolencia, vértigo, temblor, síntomas extrapiramidales e hipersomnia.

** Aumento > 7% con respecto al peso basal.

† Diferencia no estadísticamente significativa. ‡ p=0,009.

6. ANTICONVULSIVANTES – OTROS FÁRMACOS ACTIVOS

Revisiones sistemáticas:

Se identificaron 2 RS sobre el tratamiento con valproato en pacientes con trastorno bipolar, una de ellas para los episodios agudos (*Macritchie, 2003*) y la otra para el tratamiento de mantenimiento (*Macritchie, 2001*).

En *Macritchie, 2003* encontraron 10 ECA que cumplieran los criterios de selección de estudios, todos ellos en pacientes con episodio agudo de manía. Dos de estos estudios comparaban valproato con litio, 2 con olanzapina, uno con haloperidol y otro con carbamazepina. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de efectos adversos entre valproato y litio, excepto en la incidencia de fiebre, que fue mayor en los grupos de litio (1 ECA, N=105; 1,4% frente a 13,9%, RR=0,10 [IC_{95%}: 0,01-0,86]). Comparado con olanzapina, la incidencia de los efectos adversos siguientes fue menor con valproato: sedación (2 ECA, N=371; 41,8% con olanzapina frente a 23,3% con valproato; RR=0,55 [IC_{95%}: 0,41-0,76]), xerostomía (1 ECA, N=251; 33,6% frente a 6,3%; RR=0,19 [IC_{95%}: 0,09-0,39]) y aumento de peso (2 ECA, N=366; DEM=-2,14 kg [IC_{95%}: -2,65-(-1,62)]); por el contrario, la incidencia de náuseas fue mayor con valproato (1 ECA, N=251; 10,4% con olanzapina frente a 28,6% con valproato; RR=2,75 [IC_{95%}: 1,53-4,93]). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en la aparición de alteraciones del movimiento ni de acatisia. Comparado con haloperidol, valproato presentó menor incidencia de síntomas extrapiramidales (1 ECA, N=36; 53,3% frente a 0%; RR=0,04 [IC_{95%}: 0,00-0,69]). La aparición de xerostomía (1 ECA, N=36; 20% frente a 4,8%; RR=0,24 [IC_{95%}: 0,03-2,07]) y de sedación (1 ECA, N=36; 26,7% frente a 4,8%; RR=0,18 [IC_{95%}: 0,02-1,44]), también fue menos frecuente en el grupo de valproato (diferencias no estadísticamente significativas).

En *Macritchie, 2001* encontraron un único ECA que cumpliera los criterios de inclusión (*Bowden, 2000*). Este estudio presentaba resultados del tratamiento de mantenimiento con valproato comparado con litio. La frecuencia de los siguientes efectos adversos fue mayor en el grupo de valproato (N=187) que en el de litio (N=91): sedación (41,7% frente a 26,4%; RR=1,58 [IC_{95%}: 1,08-2,32]), infección (27,3% frente a 13,2%; RR=2,07 [IC_{95%}: 1,16-3,68]). Por el contrario, la incidencia de poliuria (8,0% frente a 18,7%; RR=0,43 [IC_{95%}: 0,22-0,82]) y de sed excesiva (5,9% frente a 15,4%; RR=0,38 [IC_{95%}: 0,18-0,81]) fueron mayores en el grupo de litio.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se encontraron 4 publicaciones con resultados provenientes de ECA que presentaban resultados de seguridad del tratamiento con anticonvulsivantes en pacientes con trastorno bipolar.

En **Suppes, 2008a** comparaban el tratamiento con lamotrigina frente al litio en pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo II y episodio agudo de depresión (≥ 18 en HAM-D-17 o MADRS) sin síntomas psicóticos. 44 pacientes fueron asignados a recibir lamotrigina y 54 a recibir litio durante 16 semanas. El 79,6% y el 66,7% de los pacientes eran cicladores rápidos en los grupos de lamotrigina y litio, respectivamente. La dosis de lamotrigina se fue aumentando a lo largo de 8 semanas hasta alcanzar los 200 mg/d y la de litio se comenzó con 450 mg/d la primera semana y se aumentó a 900 en la segunda. El número de pacientes incluidos en el análisis de los efectos adversos fue de 90. El 20% de los pacientes de cada grupo abandonó el estudio debido a efectos adversos. El número medio de efectos adversos comunicados fue mayor en el grupo de litio (9,2 [DE=6,4]) que en el de lamotrigina (4,2 [DE=3,2]). La incidencia de los siguientes efectos adversos fue mayor en el grupo de litio que en el de lamotrigina: temblor (40,8% frente a 9,8%), vértigo o mareo (30,6% frente a 7,3%), aumento de peso (22,5% frente a 4,9%), náuseas o vómitos (46,9% frente a 24,4%), molestias gástricas (42,9% frente a 19,5%) y alteración de la memoria (20,4% frente a 0%). Ninguno de los efectos adversos descritos fue mayor en el grupo de lamotrigina.

La publicación **Bowden, 2006b** presenta datos sobre la incidencia de aumento de peso a partir de un análisis de subgrupos (en función de la presencia o no de obesidad en el momento de la aleatorización) de los datos conjuntos de dos ECA sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento con litio o con lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar tipo I. Las características basales de los pacientes con y sin obesidad eran similares, excepto en la media de edad en el primer episodio de depresión, que era más temprana en el subgrupo con obesidad: 21,8 años (DE=10,9) frente a 24,1 años (DE=12,4), $p < 0,05$ y en el número medio de episodios de manía previos, que era mayor en el subgrupo con obesidad: 11 (DE=17,7) frente a 7,3 (DE=8,7), $p = 0,001$. La mayoría de los pacientes habían sido tratados previamente con otros fármacos para el trastorno bipolar. El subgrupo de 399 pacientes sin obesidad ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) no presentó aumento de peso a lo largo de un seguimiento de 52 semanas en ninguno de los grupos de tratamiento (litio, lamotrigina o placebo). En el subgrupo de pacientes con obesidad ($N = 155$), se observó una mayor pérdida de peso entre los tratados con lamotrigina que entre los tratados con litio o con placebo ($p < 0,05$).

Brown, 2006 presenta los resultados de un ECA doble ciego en el que 410 pacientes con trastorno bipolar tipo I y episodio agudo de depresión fueron aleatorizados a recibir olanzapina+fluoxetina o lamotrigina durante 7 semanas. Se incluyeron pacientes entre 18-60 años con una puntuación en la escala MADRS ≥ 20 y ≥ 4 en la CGI-S y con al menos un episodio previo de manía o mixto que hubiese requerido tratamiento con un estabilizador del

estado ánimo o un antipsicótico. Los criterios de exclusión fueron: episodio mixto, riesgo alto de suicidio, dependencia de sustancias, puntuación en la escala YMRS \geq 15, en tratamiento actual con olanzapina, con olanzapina + antidepressivo o con lamotrigina, o historia de mala respuesta a dichos tratamientos. La dosis inicial de lamotrigina fue de 25 mg/d y esta fue aumentándose durante 5 semanas hasta los 200 mg/d (posteriormente podía reducirse a 150 mg/d en caso de mala tolerancia). El tratamiento con olanzapina+fluoxetina se inició con una dosis de 6 mg/d de olanzapina y 25 mg/d de fluoxetina (6/25). A la semana se duplicó la dosis de olanzapina (12/25) y posteriormente podía ajustarse a distintas pautas (6/25, 12/25, 6/50 ó 12/50) en función de la tolerancia. Un efecto adverso se consideró “de aparición con el tratamiento” cuando ocurrió por 1ª vez o empeoró durante el periodo de tratamiento doble ciego. El 99% de los pacientes incluidos recibían atención de forma ambulatoria, el 34% eran cicladores rápidos, la media de puntuación en la escala MADRS era de 31,1 (DE=5,3) y el 5,9% presentaban síntomas psicóticos. La media de las modas de las distintas dosis recibidas por cada paciente a lo largo del estudio fue de 38,3 mg/d (DE=12,5) en el caso de la fluoxetina, de 10,7 mg/d (DE=2,4) en el de la olanzapina y de 106,4 mg/d (DE=81,9) en el de la lamotrigina. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a efectos adversos fue de 8,3% en el grupo de olanzapina+fluoxetina y del 7,3% en el de lamotrigina. Los efectos adversos que más frecuentemente llevaron al abandono del estudio fueron la aparición de rash y la sedación.

La incidencia de manía durante el tratamiento, definida como YMRS \geq 15 en cualquier momento del seguimiento, fue del 4% en el grupo de olanzapina+fluoxetina y de 5,2% en el de lamotrigina ($p=0,63$). Dentro de los efectos adversos observados en más del 5% de los pacientes de alguno de los dos grupos, el insomnio y el rash fueron más frecuentes en el grupo de lamotrigina (8,8% y 6,9%) que en el de olanzapina+fluoxetina (4,4% y 2,9%), aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas ($p=0,076$ y $0,071$). La incidencia de los efectos adversos siguientes fue mayor, de forma estadísticamente significativa en el grupo de olanzapina+fluoxetina que en el de lamotrigina: somnolencia (18,5% frente a 8,3%, $p=0,003$), aumento de apetito (17,6% frente a 8,3%, $p=0,008$), boca seca (15,6% frente a 5,9%, $p=0,002$), aumento de peso (14,1% frente a 2%, $p<0,001$), sedación (13,7% frente a 2,5%, $p<0,001$) y temblor (10,7% frente a 1,5%, $p<0,001$). El cambio de peso medio durante las 7 semanas fue de +3,1 kg en el grupo de olanzapina+fluoxetina y de -0,3 kg en el de lamotrigina ($p<0,001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de los síntomas de discinesia tardía medidos mediante la escala AIMS (-0,23 en el grupo de olanzapina+fluoxetina y -0,01 en el de lamotrigina, $p=0,73$).

La incidencia de “comportamiento suicida o autolesivo” fue menor en el grupo de olanzapina+fluoxetina (0,5%) que en el de lamotrigina (3,4%), $p=0,037$.

La incidencia de valores anormales en los siguientes parámetros fue mayor en el grupo de olanzapina+fluoxetina que en el de lamotrigina: colesterol total (13,6% frente a 3,7%, $p=0,003$), LDL (7,7% frente a 1,5%, $p=0,021$), prolactina (25,7% frente a 5,7%, $p<0,001$), glucemia en ayunas (7,1% frente a 1,6%, $p=0,06$) y triglicéridos (16,8% frente a 10,5%, $p=0,157$).

La cuarta publicación (*Suppes, 2005*), se trata de un análisis *post hoc* de un ECA cuyos resultados se encuentran resumidos anteriormente en el Apartado 5. Antipsicóticos atípicos – Otros fármacos activos.

Estudios observacionales:

Se encontró una publicación (*Sachs, 2006b*), que presentaba un análisis retrospectivo de datos de 2 ECA doble ciego sobre la eficacia de lamotrigina en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I (incluidos en la RS *Smith, 2007*). En esta publicación estudian específicamente los cambios de peso y la incidencia de cambios de peso clínicamente significativos ($\geq 7\%$ del peso corporal inicial). 227 pacientes en tratamiento con lamotrigina, 190 con placebo y 166 con litio fueron seguidos durante 18 meses. Debido al elevado número de pérdidas durante el seguimiento, presentan los resultados del cambio medio de peso en la semana 52: -1,2 kg con lamotrigina, +0,2 kg con placebo y +2,2 kg con litio. Las diferencias de medias fueron: entre lamotrigina y placebo=-1,3 [IC_{95%}: -3,6;0,9] ($p=0,237$), entre litio y placebo=+2 [IC_{95%}: -0,3;4,4] ($p=0,094$) y entre litio y lamotrigina=+3,4 [IC_{95%}: 1,4;5,4] ($p<0,001$). El porcentaje de pacientes con aumento de peso $\geq 7\%$ fue 10,9%, 7,6% y 11,8% en los grupos de lamotrigina, placebo y litio, respectivamente. En cambio, el porcentaje con pérdida de peso $\geq 7\%$ fue, respectivamente, 12,1%, 11,5% y 5,1%.

7. LITIO – OTROS FÁRMACOS ACTIVOS

Revisiones sistemáticas:

Se identificó una RS sobre el tratamiento con litio en pacientes con un episodio agudo de manía (*Poolsup, 2000*). El análisis de los resultados de seguridad muestra, a partir de datos de 2 ECA (N=139), una menor incidencia de efectos adversos en los grupos de litio que en los de carbamazepina: 37,0% en el grupo de litio frente a 53,0% en el de carbamazepina, RR=0,71 [IC_{95%}: 0,49-1,02] y a partir de un único ECA (N=105), una incidencia similar entre los grupos de litio y valproato: 91,7% frente a 84,1%, respectivamente, RR=1,09 [IC_{95%}: 0,95-1,26]. En ninguno de los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Se identificó además una RS (*Smith, 2007*) sobre estabilizadores del estado de ánimo como tratamiento de mantenimiento. En esta revisión, comparado con el litio la tasa de abandono del estudio debido a efectos adversos fue menor en los grupos de lamotrigina (2 ECA, N=447; 18,0% con litio frente a 8,2% con lamotrigina; RR=2,2 [IC_{95%}: 1,31-3,7]) y los de valproato (2 ECA, N=338; 20,3% con litio frente a 12,1% con valproato; RR=1,81 [IC_{95%}: 1,08-30,03]). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre litio y olanzapina (1 ECA, N=431; 25,7% con litio frente a 18,9% con olanzapina; RR=1,36 [IC_{95%}: 0,95-1,95]) ni entre litio y carbamazepina (2 ECA, N=175; 4,4% con litio frente a 12,9% con carbamazepina; RR=0,37 [IC_{95%}: 0,13-1,06]).

Ensayos clínicos aleatorizados:

Se identificó un ECA (*Amsterdam, 2008*), que comparaba el litio con la venlafaxina como tratamiento de la depresión bipolar. Se trata de un ECA sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo II en fase de depresión (aguda o crónica, HAM-D-17 \geq 18). Tras retirárseles la medicación psicotrópica que estuvieran tomando 83 fueron aleatorizados a recibir monoterapia con venlafaxina (N=43) o con litio (N=40). Las dosis medias fueron, respectivamente de 185,6 mg/d (DE=92,04; rango=0–450) y 966,24 mg/d (DE=410,9; rango=0–2400). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas entre los dos grupos de tratamiento. En global el 57% de los pacientes eran mujeres y la media de edad era 37,2 años (DE=13,4). La media de edad en el primer episodio de depresión era mayor en el grupo de venlafaxina (20,8 (DE=10,5) frente a 16,6 (DE=5,7), p=0,03). La frecuencia de aparición de los efectos adversos siguientes fue mayor en el grupo de litio: letargia (7,5% frente a 2,3%), temblor (55% frente a 14%), vértigo (12,5% frente a 7%), aumento de peso (20% frente a 9,3%), náuseas y vómitos (47,5% frente a 25,6%) y diarrea (20% frente a 9,3%). Por el contrario, fue mayor la incidencia en el grupo de venlafaxina en los siguientes: somnolencia (22,5% frente a 30,2%), estreñimiento (5% frente a 23,3%), efectos adversos cardiovasculares (10% frente a 16,4%), rash cutáneo (7,5% frente a 13,6%), hipomanía (0% frente a 4,7%) y disfunción sexual (0% frente a 9,3%). La incidencia de cefalea fue similar en ambos grupos (32,5% en el de litio y 34,9% en el de venlafaxina).

EVIDENCIA SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD EN SITUACIONES ESPECIALES

Trastorno límite de la personalidad

Se encontró un ECA (*Frankenburg, 2002*) cuyo objetivo era comparar la eficacia y seguridad del divalproato sódico con las del placebo en el tratamiento de mujeres con trastorno límite de la personalidad y comorbilidad con trastorno bipolar tipo II. Se trata de un ECA doble ciego, en el que 30 mujeres fueron aleatorizadas a **valproato** o **placebo** (2:1) durante 6 meses. Ajustando por la gravedad basal, valproato fue mejor que placebo en disminuir varios aspectos del trastorno límite de la personalidad: sensibilidad interpersonal, ira/hostilidad y agresividad. Los efectos adversos fueron infrecuentes.

Abuso / Dependencia de alcohol

Se identificaron 2 ECA realizados en pacientes con abuso o dependencia del alcohol.

En uno de ellos, doble ciego (*Brown, 2008*), 115 pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo I o II y abuso o dependencia del alcohol fueron aleatorizados a añadir a su tratamiento actual **quetiapina** o **placebo**. De ellos, 102 completaron al menos una visita de seguimiento y se incluyeron en el análisis. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes de los dos grupos de tratamiento, excepto en una mayor puntuación media en la escala YMRS en el grupo placebo (12,3 [DE=5,8] frente a 9,5 [DE=7]) y un mayor porcentaje de pacientes de raza blanca en el grupo asignado a quetiapina (65,4% frente a 56%). En global, el 63% de los pacientes eran hombres, el 49% tenían un trastorno bipolar tipo I, el 10% se encontraban eutímicos, 82% deprimidos, 3% en fase maniaca y 5% mixta. La puntuación media en la escala HAM-D-17 era de 20 puntos. En cuanto al consumo de alcohol, en ambos grupos el 97% estaban diagnosticados de dependencia del alcohol. La puntuación media basal en la escala *Penn Alcohol Craving Scale* era de 19,6 (DE=7,1) en el grupo de quetiapina y de 18,3 (DE=6,6) en el de placebo ($p=0,73$); el número medio de días de consumo de alcohol a la semana era 3,3 (DE=2,2) en el grupo de quetiapina y 3 (DE=1,6) en el de placebo ($p=0,26$), las medianas del número de bebidas semanales eran 15 y 17, respectivamente ($p=0,41$) y el número medio de días con consumo excesivo de alcohol 2,4 (DE=1,3) en el grupo de quetiapina y 2,1 (DE=1,6) en el de placebo ($p=0,68$). En el grupo asignado a quetiapina, había un mayor porcentaje de pacientes

con tratamiento concomitante (50%) que en el de placebo (32%). A las 12 semanas, en ambos grupos de tratamiento se observó mejoría en las medidas del patrón de consumo de alcohol y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto a la mejoría en los síntomas depresivos, a las 6 semanas la puntuación media en la escala HAM-D-17 había mejorado 8,7 puntos en el grupo de quetiapina y 5,9 en el de placebo y a las 12 semanas, 10 y 9 puntos, respectivamente. La mejoría en los síntomas de manía, medida por la escala YMRS fue similar en ambos grupos. La incidencia de efectos adversos fue mayor en el grupo asignado a quetiapina que a placebo. Los efectos adversos que se dieron en más de un 5% en alguno de los grupos fueron: sedación (24% en el de quetiapina frente a 16% en el de placebo), vértigo (22% frente a 0), boca seca (18% frente a 6%), fatiga (8% frente a 4%) y dispepsia (6% frente a 0). En cuanto a los síntomas extrapiramidales, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la puntuación en las escalas AIMS, BAS y SAS, aunque en todas ellas el cambio fue peor en el grupo asignado a quetiapina. No están descritos el método de ocultación de la secuencia de aleatorización ni el porcentaje de pérdidas durante el seguimiento en cada grupo de tratamiento, lo cual dificulta la valoración e interpretación de los resultados.

El otro ECA (*Salloum, 2005a*) incluyó pacientes con trastorno bipolar tipo I y dependencia del alcohol (sin dependencia de opioides ni cocaína y sin uso de drogas por vía parenteral), que presentaban un episodio agudo de manía (21%), mixto (58%) o de depresión (21%). Los pacientes iniciaron tratamiento con litio y a la semana comenzaron el tratamiento adyuvante al que habían sido aleatorizados: 27 a **valproato** y 25 a **placebo**. Todos los pacientes recibieron tratamiento psicosocial y podían recibir tratamientos adicionales. El seguimiento previsto de 24 semanas fue completado por el 38% de la muestra (44% en el grupo valproato y 32% en el grupo placebo). La proporción de días de consumo excesivo de alcohol (4 bebidas o más en mujeres y 5 ó más en hombres) fue mayor en el grupo placebo (media: 0,19) que en el de valproato (media: 0,09), $p=0,02$. También fue mayor en el grupo placebo el número de bebidas por día de consumo excesivo que en el de valproato (10,2 frente a 5,6, $p=0,02$). En cuanto al alivio de los síntomas de manía, la puntuación en la escala BRMS se redujo significativamente en ambos grupos, alcanzando una puntuación final media de 5,6 (DE=7,7) en el grupo de valproato y 6,1 (DE=7,8) en el de placebo. La remisión (BRMS ≤ 7) se alcanzó entre 2 y 3 semanas desde el inicio del tratamiento y tuvo lugar en similar porcentaje en ambos grupos: 78% en el de valproato y 80% en el de placebo. En cuanto a los síntomas de depresión, la puntuación en la escala HAM-D-25 se mantuvo relativamente alta en ambos grupos, siendo la puntuación final media de 16,3 (DE=10,2) en el grupo de valproato y

14,4 (DE=9,7) en el de placebo. La remisión (HAM-D-25 \leq 7) tuvo lugar entre 8 y 9 semanas desde el inicio del tratamiento y se dio en un 63% en el grupo de valproato y en un 48% en el de placebo. No hubo efectos adversos graves en ninguno de los grupos y solo 1 paciente de cada grupo abandonó el estudio debido a un efecto adverso. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de temblor, boca seca, fatiga, cefalea, visión borrosa, diarrea, estreñimiento, aumento de peso o nerviosismo. La incidencia de náuseas o vómitos fue significativamente mayor en el grupo de valproato (39%) que en el de placebo (10%). No hubo diferencias en los niveles de enzimas hepáticas entre los grupos, excepto en el caso de la γ GT, que fue mayor en el grupo placebo (media 81 UI/l, DE=146,6) que en el de valproato (media 66 UI/l, DE=91,7).

Un análisis de subgrupos (*Salloum, 2005b*) del ECA anterior (*Salloum, 2005a*) analizó el impacto del abuso de marihuana en los resultados del tratamiento. De los 52 pacientes del estudio, 25 fueron clasificados como con abuso de marihuana. Este subgrupo era más joven (34 años de media, frente a 41), con menor nivel de estudios (media 12 años de estudios, frente a 15 años), mayor número de diagnósticos del eje I asociados (media 4,4 frente a 3), mayor porcentaje con consumo de cocaína asociado (52% frente a 7%) y mayor porcentaje de manía como episodio índice (36% frente a 7%). El subgrupo de pacientes con abuso de marihuana asignados a placebo presentó la mayor proporción de días de consumo excesivo de alcohol (media 0,29, DE=0,36); la media en los asignados a valproato fue 0,1 (DE=0,23) ($p=0,03$). Se observó interacción entre el abuso de marihuana y el tratamiento (placebo / valproato), aunque en la publicación no especifican el sentido de esta interacción. Hubo una tendencia a mayor proporción de días de consumo excesivo de alcohol en el subgrupo con abuso de marihuana que en el de sin abuso de marihuana. El abuso de marihuana no mostró relación con el cambio en los síntomas depresivos ni en el funcionamiento. Se observó la tendencia a una respuesta más lenta en cuanto a los síntomas de manía en el subgrupo sin abuso de marihuana.

Abuso / Dependencia de otras sustancias

Se identificaron 4 publicaciones que presentaban resultados de ECA sobre el tratamiento en pacientes con trastorno bipolar y abuso o dependencia de sustancias distintas al alcohol. Uno de los ECA incluyó pacientes con dependencia de la cocaína o la metanfetamina, otro con dependencia de estimulantes en general; la tercera publicación presenta los resultados observados en el subgrupo de pacientes con historia de abuso de sustancias en general, provenientes de los datos agrupados de 2 ECA y la cuarta incluye pacientes con dependencia al alcohol, el cannabis y la cocaína.

En el ECA *Nejtek, 2008* el objetivo principal era comparar la eficacia y tolerabilidad de **quetiapina** y **risperidona** en el tratamiento de los síntomas afectivos, el “*craving*” y el consumo de drogas en pacientes ambulatorios con trastorno bipolar tipo I o II y dependencia a la cocaína o metanfetamina. Incluyeron pacientes con síntomas de hipomanía, manía o mixtos (YMRS>9) y una puntuación en la escala *Stimulant Craving Questionnaire* (SCQ-10) >20 que estuvieran dispuestos a seguir tratamiento farmacológico y psiquiátrico. Excluyeron pacientes con dependencia a otras sustancias o que estuvieran en tratamiento con antipsicóticos. De los 124 pacientes que dieron su consentimiento, 80 fueron valorables y tenían al menos la medición basal y una medición en el seguimiento. En ambos grupos (N=42 en el de quetiapina y N=38 en el de risperidona) mejoraron significativamente los síntomas de manía y depresión y se redujo el “*craving*” ($p<0,0005$). La reducción del “*craving*” se asoció a un menor consumo de la droga ($p=0,03$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En *Nejtek, 2002*, una comunicación presentada en un congreso, analizan el efecto del tratamiento crónico con **neurolépticos** comparado con el tratamiento con **quetiapina** en pacientes ambulatorios con patología dual. 24 pacientes con diagnóstico de abuso o dependencia de estimulantes y trastorno bipolar (N=13), trastorno esquizoafectivo (N=6), esquizofrenia (N=3) o depresión mayor (N=2) en tratamiento crónico con neurolépticos fueron aleatorizados a continuar dicho tratamiento o abandonarlo y sustituirlo por quetiapina en caso de presentar síntomas psicóticos. A las 12 semanas se observó una reducción del “*craving*”, medido por el cuestionario *Cocaine Craving Questionnaire* (CCQ-10), en el grupo al que se le retiró el tratamiento neuroléptico (N=12) comparado con el que lo continuó (N=12), $p<0,01$. El subgrupo de pacientes a los que se les retiró el neuroléptico e iniciaron tratamiento con quetiapina (N=8) tuvo una reducción en la puntuación del CCQ-10 ($p<0,01$), BPRS y HAM-D-17 ($p<0,05$) comparado con el grupo que continuó con neurolépticos. El pequeño tamaño muestral, así como la heterogeneidad de la muestra en cuanto al diagnóstico basal hacen que no se puedan extraer conclusiones firmes de los resultados encontrados.

En *Baldessarini, 2003* presentan los resultados de un análisis de subgrupos de los datos agrupados de 2 ECA (*Tohen, 1999* y *Tohen, 2000a*) de **olanzapina** frente a **placebo** (N=254). En estos estudios participaron pacientes hospitalizados por un episodio de manía o mixto (YMRS \geq 20) sin estar en tratamiento con antidepresivos. Las características basales estudiadas eran similares en el grupo asignado a olanzapina y a placebo, excepto una mayor edad de inicio (24,6 frente a 22,3) y un menor porcentaje de pacientes con historia de abuso de sustancias (54,4% frente a 66,7%) en el grupo de olanzapina. El tipo de sustancias consideradas no está especificado

en la publicación. Se observó una mayor eficacia de la olanzapina comparada con placebo en el subgrupo sin historia de abuso de sustancias (RR=2,19 [IC_{95%}: 1,66–2,89]) que en el subgrupo con dichos antecedentes (RR=1,45 [IC_{95%}: 1,22–1,73]), siendo estadísticamente significativo el test de interacción entre el subgrupo y el efecto del tratamiento.

Además se encontró una publicación correspondiente a una comunicación en un congreso (*Calabrese, 2007*) que presenta los resultados de un estudio piloto con una fase abierta y una fase aleatorizada. En la primera se incluyeron 149 pacientes con trastorno bipolar tipo I o tipo II y ciclación rápida atendidos por un episodio agudo de hipomanía, manía o mixto en los últimos 3 meses y que cumplían criterios DSM-IV de abuso o dependencia de sustancias. Fueron tratados con litio+valproato hasta 6 meses. El 42% no cumplieron el tratamiento, el 10% lo abandonaron debido a la aparición de efectos adversos, un 25% no experimentaron mejoría de los síntomas afectivos y el 21% consiguieron la estabilización (más de 4 semanas con HAM-D-17 \leq 20, YMRS \leq 12,5, GAS \geq 51 y con niveles de litio \geq 0,8 mEq/l y de valproato \geq 50 microg/ml). De los 31 pacientes en situación estable, 16 fueron aleatorizados a **litio** y 15 a **litio+valproato** con doble enmascaramiento. De los pacientes aleatorizados, al inicio del estudio el 61% tenía abuso o dependencia del alcohol, el 48% del cannabis y el 29% de la cocaína. Al final de la fase abierta, el porcentaje de estos pacientes que ya no cumplía criterios de abuso o que había alcanzado una fase temprana de remisión completa era del 58% en el caso del alcohol, 53% en el cannabis y 78% en la cocaína. El tiempo hasta la aparición de un nuevo episodio afectivo y el tiempo total hasta el abandono del estudio por cualquier causa no fueron diferentes de forma estadísticamente significativa entre los dos grupos. La mediana del tiempo hasta el abandono por cualquier causa fue 10,4 semanas en el grupo de litio y 15,9 semanas en el de litio+valproato. Hubo mayor porcentaje de pacientes con recaída en el polo maniaco (N=13) que en el depresivo (N=4, p=0,029).

Insuficiencia renal

No se encontraron RS ni ECA realizados en pacientes con insuficiencia renal o que analizaran específicamente subgrupos de pacientes con dicha patología.

Diabetes mellitus

No se encontraron RS ni ECA realizados en pacientes con diabetes mellitus o que analizaran específicamente subgrupos de pacientes con dicha patología.

Sobrepeso

A parte de los datos presentados en el apartado de seguridad sobre la incidencia de aumento de peso como efecto adverso de distintos fármacos, se han encontrado dos publicaciones que analizan la influencia del sobrepeso o la obesidad en la eficacia del tratamiento farmacológico.

En **Fagiolini, 2003** presentan un análisis secundario de los datos de los pacientes incluidos en un ECA que comparaba dos alternativas de manejo de pacientes con trastorno bipolar (terapia de ritmo social e interpersonal y manejo clínico intensivo). Los pacientes de los dos grupos recibían tratamiento farmacológico (preferentemente con litio en monoterapia y cuando esto no era suficiente, se añadía un neuroléptico o un antidepresivo; en caso de intolerancia al litio, se administraban valproato o carbamazepina). El estudio constaba de una fase de tratamiento agudo y una de mantenimiento durante 21 meses. El 35% de los 175 pacientes incluidos en el análisis eran obesos ($IMC \geq 30$). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la mediana de tiempo en tratamiento con un antipsicótico atípico a lo largo de la historia de enfermedad era mayor en el subgrupo con obesidad (312 días, comparado con 195 días). Durante su permanencia en el estudio, la mayoría de los pacientes fueron tratados con litio como estabilizador del ánimo (95% durante la fase aguda y 90% durante la fase de mantenimiento). No hubo diferencias en los niveles de litio entre el subgrupo de pacientes con obesidad y el subgrupo sin obesidad. Se observaron diferencias en las características basales: el subgrupo con obesidad tenía de media mayor número de episodios previos de manía (9,6 [DE=13,3] frente a 7,0 [DE=11,7]; $p < 0,05$) y de depresión (15,0 [DE=15,5] frente a 10,5 [DE=14,6]; $p < 0,002$), mayor puntuación basal en la escala HAM-D-17 (17,4 [DE=7,3] frente a 14,5 [DE=7,4], $p < 0,02$) y requirieron mayor tiempo de tratamiento hasta alcanzar la remisión, definida como puntuación media durante 4 semanas ≤ 7 tanto en la escala HAM-D-17 como en la BRMS (39,5 semanas [DE=23,2] frente a 30,0 semanas [DE=19,4], $p < 0,005$).

Entre los 125 pacientes que alcanzaron la remisión y entraron en la fase de mantenimiento, el porcentaje de pacientes que presentaron una recurrencia fue mayor en el subgrupo de pacientes con obesidad (54,3 % frente a 35,4%; $p < 0,04$). Un índice de masa corporal mayor fue un factor predictivo de menor tiempo hasta la recurrencia, independientemente del número de episodios previos de depresión, de manía y de la puntuación basal en la escala HAM-D-17 (HR=1,06; $p < 0,02$). En el análisis por tipo de episodio, las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en el caso del tiempo hasta la recurrencia por un episodio de depresión.

En la otra publicación (**Lipkovich, 2006**) presentan los resultados del análisis *post hoc* de los datos agrupados de 4 estudios sobre la eficacia

de la **olanzapina** en el tratamiento de episodios agudos de manía o mixtos. Se incluyen tanto los datos de la fase de ECA como de la fase abierta de continuación. Entre los 4 estudios, 948 pacientes recibieron olanzapina. De estos, en 300 se consiguió información sobre la ganancia de peso al final del periodo de 30 semanas establecido. El aumento medio de peso fue 7,8 kg (DE=7,5) en los pacientes con un IMC basal normal (18,5-24,9), 5,9 kg (DE=6,4) en aquellos con sobrepeso (IMC=25-29,9) y 4 kg (DE=7,7) en los pacientes con IMC basal ≥ 30 kg/m². En el análisis multivariante, un menor IMC basal y una menor edad se asociaron con un mayor riesgo de experimentar un aumento significativo de peso (≥ 5 kg ó $\geq 7\%$ del peso corporal basal) a las 30 semanas: $OR_{(IMC)}=0,93$ [$IC_{95\%}$: 0,89–0,97] y $OR_{(edad)}=0,97$ [$IC_{95\%}$: 0,95–0,99], ambos ajustados por las características que habían resultado significativas en el análisis univariante (raza, ciclado rápido y síntomas psicóticos). Además, un aumento precoz de peso al iniciar el tratamiento con olanzapina también se asoció con un mayor riesgo de aumento significativo de peso a largo plazo.

Historia de rash cutáneo

No se encontraron RS ni ECA realizados en pacientes con historia de rash cutáneo o que analizasen específicamente subgrupos de pacientes con dichos antecedentes.

Enfermedad cardiaca

No se encontraron RS ni ECA realizados en pacientes con enfermedad cardiaca o que analizasen específicamente subgrupos de pacientes con dicha patología.

Insuficiencia hepática

No se encontraron RS ni ECA realizados en pacientes con insuficiencia hepática o que analizasen específicamente subgrupos de pacientes con dicha patología.

Riesgo cardiovascular

No se encontraron RS ni ECA realizados en pacientes con riesgo cardiovascular elevado o que analizasen específicamente subgrupos de pacientes con dicha característica.

Mujer en edad fértil

No se encontraron RS ni ECA realizados específicamente o que analizaran por separado los resultados en mujeres en edad fértil.

Dos de los aspectos a tener en cuenta de forma específica en el tratamiento de mujeres en edad fértil son: la posibilidad de que se produzca un embarazo no planificado durante el tratamiento con los posibles riesgos para el feto derivados de la exposición a determinados fármacos y el hecho de que algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar pueden interactuar con los anticonceptivos orales, disminuyendo su eficacia.

Embarazo

No se encontraron RS ni ECA que incluyesen mujeres embarazadas.

El colegio americano de obstetras y ginecólogos (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*) ha publicado una guía sobre el uso de fármacos psicotrópicos durante el embarazo y la lactancia (**ACOG, 2008**). La mayor parte de los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar están clasificados en las categorías C o D de la FDA (Tabla 9). La oxcarbazepina, fármaco no incluido en la guía, se clasifica en la categoría C.

Tabla 9. Categorías de riesgo en el embarazo, según la clasificación de la FDA (ACOG, 2008)

	Categoría *
Anticonvulsivantes:	
Carbamazepina	D _m
Lamotrigina	C _m
Valproato	D _m
Litio	D
Antipsicóticos típicos:	
Haloperidol	C _m
Antipsicóticos atípicos:	
Aripiprazol	C _m
Clozapina	B _m

	Categoría *
Olanzapina	C _m
Quetiapina	C _m
Risperidona	C _m
Ziprasidona	C
Antidepresivos ISRS:	
Citalopram	C _m
Escitalopram	C _m
Fluoxetina	C _m
Fluvoxamina	C _m
Paroxetina	D _m
Sertralina	C _m

FDA: U.S. Food and Drug Administration; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
m: datos obtenidos de la información del fabricante.

* A: Los estudios controlados realizados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgos para el feto en ningún trimestre del embarazo.

B: Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios realizados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo.

C: Los estudios realizados en animales han demostrado efectos adversos en el feto, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas, o bien no se han realizado estudios en animales, ni existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Estos medicamentos deben ser administrados solamente si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto.

D: Los estudios controlados y observacionales realizados en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto.

Sin embargo, el beneficio de su uso en mujeres embarazadas puede aceptarse a pesar del riesgo en determinadas circunstancias. Por ejemplo, en situaciones de riesgo vital o en enfermedades graves para las cuales los medicamentos más seguros no son efectivos o no pueden usarse.

X: Los estudios controlados y observacionales realizados en animales o en mujeres embarazadas han demostrado una clara evidencia de anomalías o riesgo para el feto. El riesgo de la utilización del medicamento en la mujer embarazada sobrepasa claramente cualquier posible beneficio.

En la guía *ACOG, 2008* sintetizan la información disponible para cada grupo farmacológico:

- A) **Antidepresivos:** dos estudios con datos provenientes de registros encontraron un aumento de 1,5-2 veces en el riesgo de malformaciones cardíacas congénitas en recién nacidos de mujeres expuestas a paroxetina durante el primer trimestre de la gestación. En dos estudios de casos y controles no encontraron asociación entre la exposición a ISRS en general y la presencia de malformaciones congénitas; en uno de ellos se encontró una asociación, especialmente en el caso de paroxetina, con la presencia

de anencefalia, craneosinostosis y onfalocele. En el otro, paroxetina se asoció a defectos en la salida del ventrículo derecho y sertralina a un mayor riesgo de onfalocele y de defectos septales auriculares y ventriculares. La exposición a ISRS en fases avanzadas del embarazo se ha asociado con complicaciones neonatales transitorias (distrés respiratorio leve, taquipnea transitoria del recién nacido, llanto débil, hipotonía e ingreso en UCI). Se ha alertado sobre una posible asociación, no confirmada, con la aparición de hipertensión pulmonar persistente.

El riesgo absoluto de malformaciones fetales es menor de 1/1000 nacimientos.

Los datos disponibles en humanos provienen de registros nacionales o de estudios de casos y controles. Estos últimos con no muchas mujeres expuestas y en los que se realizaron comparaciones múltiples, que pueden aumentar el riesgo de error de tipo 1.

- B) **Litio:** la utilización de litio durante el embarazo se ha asociado con un aumento de riesgo de malformaciones cardíacas congénitas (RR entre 1,2 y 7,7, según datos de un metanálisis de estudios descriptivos). El aumento de riesgo de malformaciones congénitas en general fue de 1,5-3.

La exposición en mujeres con gestación avanzada se ha asociado con arritmias en el feto y en el neonato, hipoglucemia, diabetes insípida nefrogénica, polihidramnios, alteraciones reversibles de la función tiroidea, parto prematuro e hipotonía. En un estudio con 5 años de seguimiento en 60 niños expuestos al litio durante la gestación no se encontraron secuelas neurológicas comportamentales.

Los datos disponibles provienen de estudios retrospectivos, prospectivos y de metanálisis de estudios descriptivos en humanos.

- C) **Anticonvulsivantes:** la exposición prenatal al valproato se ha asociado con un aumento entre el 1 y el 3,8% en el riesgo de defectos del tubo neural, con una relación dosis-respuesta. También se ha asociado con otras malformaciones (craneofaciales, de extremidades y cardiovascular). Se ha descrito el síndrome fetal por valproato, que incluye un retraso del crecimiento fetal, dismorfias faciales, defectos cardíacos y musculoesqueléticos y distintos grados de alteraciones cognitivas, como retraso mental, trastorno del desarrollo psicomotor o trastornos del espectro autista. Los riesgos agudos en el neonato incluyen hepatotoxicidad, coagulopatías, hipoglucemia y síntomas de privación farmacológica.

La exposición a carbamazepina durante el embarazo se ha asociado al síndrome fetal por carbamazepina, que se manifiesta por dismorfia facial e hipoplasia ungüeal. No está claro si, como ocurre con el valproato, aumenta el riesgo de defectos del tubo neural o retraso psicomotor.

No se ha demostrado que la exposición a lamotrigina aumente el riesgo de malformaciones congénitas mayores, aunque puede haber un

aumento del riesgo de hendidura oral, posiblemente relacionado con dosis superiores a 200 mg/d.

Los datos sobre anticonvulsivantes provienen principalmente de estudios realizados en mujeres con epilepsia.

- D) **Antipsicóticos:** los datos sobre la seguridad del uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo son muy escasos, pero algunos sugieren que puede aumentar el riesgo de toxicidad neonatal y de teratogénesis. En un estudio prospectivo que comparaba 151 mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina) con mujeres sin dicha exposición, la incidencia de bajo peso al nacer fue mayor en el grupo que había recibido tratamiento con dichos fármacos (10% frente a 2%); también fue mayor la proporción de abortos terapéuticos.

Sobre la seguridad de los antipsicóticos típicos hay más datos y no se ha demostrado un efecto teratogénico con clorpromazina, haloperidol ni perfenazina. En un estudio con 100 mujeres tratadas con haloperidol (dosis media 1,2 mg/d) no se observaron diferencias en la duración de la gestación, en la viabilidad fetal ni en el peso al nacer. En un estudio en 203 niños expuestos a antipsicóticos típicos durante la gestación, no se observaron diferencias con respecto a niños no expuestos, en el coeficiente intelectual a los 4 años de edad. Algunos de los casos de toxicidad publicados con la exposición a antipsicóticos típicos son: síndrome neuroléptico maligno, discinesia, efectos extrapiramidales, ictericia neonatal y obstrucción intestinal postnatal.

Además de la seguridad para el feto de los propios antipsicóticos, hay que tener en cuenta la de los fármacos para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales que pudieran aparecer en la madre como efecto adverso de los antipsicóticos. La evidencia disponible acerca de los efectos sobre el feto derivados de la administración de estos fármacos durante la gestación es escasa.

Periodo de lactancia

No se encontraron RS ni ECA que incluyesen mujeres en periodo de lactancia. Se identificó una publicación (*Gentile, 2008*) que presenta una síntesis de datos sobre la seguridad del uso de antipsicóticos durante el periodo de lactancia (Tabla 10). Los datos fueron obtenidos de los estudios encontrados a partir de una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y TOXNET desde 1950 hasta enero de 2008. Se trata de series de casos con muy pocos pacientes, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que cualquiera de los fármacos antipsicóticos cause efectos adversos en el

Tabla 10. Series de casos sobre el uso de antipsicóticos en el periodo de lactancia (Gentile, 2008).

	N	Concentraciones del fármaco	Resultados en el niño
Clozapina	3 estudios (N=6)	Niveles en leche materna (N=1): 115,6 ng/ml (dosis materna 100 mg/d); razón leche-plasma materno: 2,79.	De los 5 niños que recibieron lactancia materna, 3 presentaron algún efecto adverso: 1 agranulocitosis, 1 letargia y 1 retraso en la adquisición del lenguaje (expuesto también durante el embarazo).
Olanzapina	6 estudios (N=41)	- Niveles en leche materna (N=13): <30 ng/ml (dosis materna ≤200mg/d); razón leche-plasma materno (N=12): rango 0,1-0,84. - Niveles séricos en el niño (N=8) indetectables (límite de detección 2 ng/ml en un caso y 1 ng/ml en los otros 7).	De los 40 niños que recibieron lactancia materna, 5 presentaron algún efecto adverso: 1 ictericia y sedación, 1 letargia y mala succión resultas tras cambiar a lactancia con fórmula, 1 protrusión de la lengua, 1 dermatitis del pañal, diarrea y alteraciones del sueño y 1 retraso temporal en el desarrollo motor.
Quetiapina	8 estudios (N=13)	- Niveles en leche materna (N=9): <265 ng/ml (dosis materna ≤400mg/d); razón leche-plasma materno (N=1): 0,29. - Niveles séricos en el niño (N=1): 1,4 ng/ml.	De los 13 niños, 2 presentaron un retraso leve en el desarrollo neurológico (ambos expuestos también a paroxetina).
Risperidona	4 estudios (N=5)	- Niveles (incluido el metabolito 9-hidroxi-risperidona) en leche materna (N=4): ≤50 ng/ml (dosis materna ≤6mg/d); razón leche-plasma materno (N=4): rango 0,21-0,66. - Niveles séricos en el niño (N=3): ≤0,1 ng/ml.	De los 3 niños que recibieron lactancia materna, ninguno presentó efectos adversos.
Haloperidol	4 estudios (N=14)	- Niveles en leche materna (N=14): ≤988 ng/ml (dosis materna ≤40 mg/d); razón leche-plasma materno ≤ 0,58 en 1 estudio (N=1) y ≤8 en otro (N=9). - Niveles séricos en el niño (N=1): 1,4 ng/ml.	De los 10 niños en los que se obtuvo información sobre posibles efectos adversos, ninguno los presentó.

No encontraron estudios en humanos con datos sobre aripiprazol o ziprasidona. Aripiprazol se excreta en la leche en roedores.

lactante. Por ello, cuando sea necesario el tratamiento de la madre con alguno de estos fármacos, debe desaconsejarse la lactancia materna.

Una guía de uso de fármacos psicotrópicos durante el embarazo y la lactancia (**ACOG, 2008**) presenta una clasificación de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar en función del riesgo para el feto (Tabla 11). La oxcarbazepina no está incluida en la guía; se clasificaría en la categoría L3 (Riesgo desconocido pero preocupante, según la *American Academy of Pediatrics*).

Tabla 11. Categorías de riesgo en el periodo de lactancia (ACOG, 2008).

	Categoría *	Clasificación <i>American Academy of Pediatrics</i>
Anticonvulsivantes:		
Carbamazepina	L2	Compatible
Lamotrigina	L3	Riesgo desconocido
Valproato	L2	Compatible
Litio	L4	Contraindicado
Antipsicóticos típicos:		
Haloperidol	L2	Riesgo desconocido, pero preocupante
Antipsicóticos atípicos:		
Aripiprazol	L3	Sin datos
Clozapina	L3	Riesgo desconocido, pero preocupante
Olanzapina	L2	Sin datos
Quetiapina	L4	Riesgo desconocido, pero preocupante
Risperidona	L3	Sin datos
Ziprasidona	L4	Riesgo desconocido, pero preocupante
Antidepresivos ISRS:		
Citalopram	L3	Sin datos
Escitalopram	L3 en bebés mayores	Sin datos
Fluoxetina	L2 en bebés mayores / L3 en el periodo neonatal	Riesgo desconocido, pero preocupante

Tabla 11. Categorías de riesgo en el periodo de lactancia (ACOG, 2008) (continuación).

	Categoría *	Clasificación <i>American Academy of Pediatrics</i>
Fluvoxamina	L2	Riesgo desconocido, pero preocupante
Paroxetina	L2	Riesgo desconocido, pero preocupante
Sertralina	L2	Riesgo desconocido, pero preocupante

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

* Fuente: Hale TW. Medications in Mother's Milk. Amarillo (TX): Pharnasoft Publishing, 2004.

L1: Seguridad máxima.

L2: Bastante seguro.

L3: Moderadamente seguro.

L4: Posiblemente peligroso.

L5: Contraindicado.

La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento del trastorno bipolar se excretan en la leche materna. Generalmente las concentraciones en la leche son bajas y no tienen repercusión clínica en el lactante. Sin embargo, existen diferencias entre distintos fármacos, y en algunos casos la información disponible es escasa. Siempre deben valorarse los beneficios de la lactancia materna con los posibles riesgos del tratamiento.

En la guía *ACOG, 2008* sintetizan la información disponible para cada grupo farmacológico en relación a la lactancia materna:

- A) **ISRS**: estudios en 173 niños lactantes cuyas madres fueron tratadas con sertralina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina o citalopram durante el periodo de lactancia, muestran que los niveles de exposición son considerablemente menores que en el caso de exposición transplacentaria. Generalmente se detectan niveles muy bajos de ISRS en la leche. Se han publicado casos aislados de efectos adversos. Por otra parte, hay pocos estudios de seguimiento. En el caso de citalopram, se ha incluido en la ficha técnica el caso de un niño con un episodio de apnea transitoria.
- B) **Litio**: la información disponible sobre el litio proviene de 10 niños cuyas madres recibieron tratamiento con dicho fármaco durante el periodo de lactancia. En 2 de ellos se vieron efectos adversos (letargia, hipotonía, hipotermia, cianosis y alteraciones electrocardiográficas). No hay estudios sobre el efecto a largo plazo a nivel neurocomportamental. La Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*) desaconseja el uso del litio durante la lactancia.
- C) **Anticonvulsivantes**: estudios en 41 niños expuestos a valproato a través de la lactancia han encontrado un caso de efectos adversos: trombocitopenia y anemia. No hay estudios sobre el efecto a largo plazo a nivel neurocomportamental.

La Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran que el valproato es compatible con la lactancia.

En el caso de carbamazepina, los efectos adversos identificados son: hepatitis colestásica transitoria e hiperbilirrubinemia. El grupo de trabajo sobre fármacos y lactancia de la OMS clasifica el uso de carbamazepina durante la lactancia como “probablemente seguro”.

- D) **Antipsicóticos:** la exposición a clorpromazina se ha estudiado en 7 niños, expuestos al fármaco a través de la lactancia materna, y ninguno de ellos presentó alteraciones del desarrollo a los 16 meses ni a los 5 años de edad. Por el contrario, en otro estudio 3 lactantes cuyas madres tomaron haloperidol y clorpromazina durante la lactancia, presentaron retrasos en el desarrollo a los 12-18 meses de edad.

Mayores de 65 años

No se encontraron RS ni ECA realizados específicamente en mayores de 65 años. Muchos de los ECA encontrados incluyen solo pacientes entre 18 y 65 años. Además, en la mayoría de los estudios se excluyen pacientes con comorbilidades médicas, las cuales suelen ser más frecuentes en edades más avanzadas, por lo que en caso de incluir pacientes mayores de 65 años, su número suele ser pequeño. Por todo ello, la información disponible sobre la eficacia y seguridad de los distintos fármacos en el tratamiento del trastorno bipolar en personas mayores es bastante escasa.

Se han encontrado 3 publicaciones (*Suppes, 2008c, Sajatovic, 2005 y Sajatovic, 2008*) que presentan, cada una de ellas, un análisis *post hoc* de los datos agrupados de 2 ECA en el subgrupo de pacientes mayores de 55 años.

En *Sajatovic, 2005* presentan el análisis conjunto de los subgrupos de pacientes ≥ 55 años de 2 ECA doble ciego sobre la eficacia de **litio** y **lamotrigina** como tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar tipo I. Los resultados principales de ambos ECA están recogidos en las RS *Geddes, 2004* y *Smith, 2007*, incluidas en esta revisión. El diseño de estos ECA contemplaba una fase de tratamiento abierto con lamotrigina en monoterapia o en politerapia durante 6-18 semanas, tras la cual los pacientes en remisión ($CGI-S \leq 3$ durante 4 semanas) eran aleatorizados a recibir lamotrigina (50, 200 ó 400 mg/d ó dosis flexibles), litio (0,8-1,1 mEq/l) o placebo durante 18 meses. El subgrupo asignado a 50 mg/d de lamotrigina fue excluido posteriormente por considerarse que era una dosis subterapéutica. En la fase abierta se incluyeron 194 pacientes ≥ 55 años (media de edad=61 años; DE=6; rango=55-82), de los cuales el 17% abandonaron el estudio debido a efectos adversos durante esta fase. 98 fueron aleatorizados (31 a placebo, 34 a litio y 33 a lamotrigina). De los pacientes aleatorizados, en la mayoría el episodio índice era de tipo

depresivo (21 en el grupo placebo, 26 en el de litio y 24 en el de lamotrigina). La medida de resultado principal fue el tiempo hasta una intervención (añadir medicación o TEC) para tratar un episodio afectivo. La mediana de tiempo fue 98 días en el grupo placebo, 138 en el de litio y 201 en el de lamotrigina. En el análisis ajustado por el tipo de episodio índice las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,084$ en la comparación de lamotrigina con placebo, $p=0,184$ litio frente a placebo y $p=0,21$ litio frente a lamotrigina).

En cuanto a la seguridad, el porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos fue similar en los grupos de lamotrigina (82%) y litio (85%). Los siguientes efectos adversos se dieron en al menos un 10% de los pacientes del grupo asignado a litio: cefalea (21%), náuseas (15%), diarrea (24%), temblor (18%), infección (12%), amnesia (12%), vértigo (12%), dispraxia (12%), xerostomía (12%) y fatiga (12%). En el grupo de lamotrigina, tuvieron una frecuencia mayor del 10%: cefalea (12%) y dolor de espalda (12%). En el grupo placebo efectos adversos con incidencia $\geq 10\%$ fueron: diarrea (16%), somnolencia (10%) y dolor (10%). La incidencia de rash fue del 3% en el grupo de lamotrigina, 6% en el de litio y 0% en el de placebo; ninguno de los casos de rash durante la fase aleatoria fue grave. La incidencia global de pérdida de peso fue menor del 4%, la de aumento de peso menor del 6%, la de manía menor del 9% y la de depresión menor del 4%, en todos los casos similares en los 3 grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que abandonó el estudio por efectos adversos fue mayor en el grupo de litio (29%) que en el de lamotrigina (18%) o en el de placebo (13%).

En esta publicación no aportan información sobre las pérdidas en el seguimiento durante la fase aleatoria, lo cual, junto con el pequeño tamaño muestral y el hecho de ser un análisis de subgrupos *post hoc*, hacen que no se puedan extraer conclusiones firmes.

En **Suppes, 2008c** presentan los resultados de un análisis *post hoc* de 2 ECA agrupados (*Sachs, 2006a* y *Keck, 2003*), y entre otros factores analizan los resultados en el subgrupo de pacientes mayores de 55 años. En los 2 ECA agrupados se incluyeron pacientes hospitalizados con trastorno bipolar tipo I con un episodio agudo de manía o mixto que fueron aleatorizados a recibir **aripiprazol** (30 mg/d) o **placebo**. Ambos fueron doble ciego y tuvieron una duración de 3 semanas. Entre los pacientes mayores de 55 años ($N=50$), la reducción media en la puntuación en la escala YMRS a las 3 semanas fue mayor en el grupo de aripiprazol (cambio medio -8,7 [DE=2,2]) que en el de placebo (cambio medio -5,1 [DE=2,3]), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El porcentaje de pacientes respondedores a las 3 semanas (reducción YMRS $\geq 50\%$) fue mayor en el grupo de aripiprazol que en el de placebo (48,2% frente a 17,4%, $p=0,036$). En el caso del porcentaje de pacientes en remisión (YMRS ≤ 12) también fue mayor en el grupo de aripiprazol, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (37% frente a 17,4%, $p=0,2$).

En *Sajatovic, 2008* presentan resultados de un análisis *post hoc* en pacientes con 55 ó más años de dos ECA combinados (ambos incluidos en la RS *Scherk, 2007*). En estos ECA doble ciego, pacientes hospitalizados por un episodio de manía fueron aleatorizados a **quetiapina** o **placebo** y seguidos durante 84 días. Excluyeron a aquellos pacientes con episodio mixto, ciclación rápida, intolerancia o falta de respuesta a quetiapina, litio, haloperidol o clozapina, con comorbilidades médicas graves, alteraciones significativas en el electrocardiograma o en las pruebas de laboratorio, historia de epilepsia, abuso o dependencia de alcohol en el mes previo a la aleatorización o que hubiesen recibido terapia electroconvulsiva (TEC) en el mes previo a la aleatorización. De los 403 pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar, 59 eran ≥ 55 años. De éstos, 28 fueron asignados a quetiapina y 31 a placebo. La media de edad era 62,9 años (DE=5,7; rango=55-79) en el grupo de quetiapina y 61,3 (DE=5,0; rango=55-72) en el grupo placebo. El porcentaje de mujeres era mayor en los asignados a quetiapina (64,3% frente a 48,4%), así como el porcentaje con diagnóstico de episodio de manía grave con síntomas psicóticos (46,4% frente a 35,5%). El porcentaje de pacientes mayores de 55 años que completó el seguimiento hasta los 21 días fue del 89% en el grupo de quetiapina y 71% en el de placebo; a los 84 días estos porcentajes fueron del 43% y 29%, respectivamente. En la medida de resultado principal (el cambio en la puntuación en la escala YMRS) el grupo asignado a quetiapina presentó mayor mejoría, siendo las diferencias estadísticamente significativas desde el cuarto día. A los 21 días, la media en la puntuación en la escala YMRS en el grupo de quetiapina había pasado de 33,5 (DE=5,7) a 19,6 (DE=12,7) y en el grupo placebo de 34,6 (DE=7,4) a 28,8 (DE=12,4), lo que representa una diferencia de 8,3 (DE=3,2) a favor de quetiapina ($p=0,012$; tamaño del efecto=0,69). La interacción entre la edad y el tratamiento no fue estadísticamente significativa, aunque el pequeño número de pacientes mayores de 55 años puede limitar la potencia estadística.

En cuanto a la seguridad, el porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a efectos adversos o enfermedad concurrente fue del 25% en el grupo asignado a quetiapina y 9,7% en el grupo placebo. Los efectos adversos observados en al menos un 10% de los pacientes en alguno de los grupos de tratamiento fueron: xerostomía (35,7% en el grupo de quetiapina frente a 0% en el grupo placebo), somnolencia (28,6% frente a 0%), hipotensión postural (17,9% frente a 3,2%), insomnio (14,3% frente a 16,1%), aumento significativo de peso (17,9% frente a 3,2%), vértigos (10,7% frente a 0%) y efectos adversos cardiovasculares (isquemia miocárdica, taquicardia, fibrilación auricular, parada cardíaca o hipertensión) (10,7% frente a 12,9%). El cambio medio de peso a los 84 días en los asignados a quetiapina fue +1,6kg y en los asignados a placebo -0,6kg. Comparado con el subgrupo menor de 55 años, los pacientes mayores de esa edad presentaron

mayor incidencia de xerostomía (35,7% frente a 12,7%), somnolencia (28,6% frente a 14,4%) e hipotensión postural (17,9% frente a 2,2%).

En cuanto a la aparición de SEP en el subgrupo de 55 años o más, en el grupo asignado a quetiapina 1 paciente presentó acatisia y 2 síndrome extrapiramidal y en el grupo placebo 2 presentaron acatisia y 1 síndrome extrapiramidal. Se observó mayor reducción en la puntuación en las escalas SAS y BARS en el grupo de quetiapina. La aparición de depresión durante el tratamiento (MADRS \geq 18 y aumento \geq 4 con respecto al basal en dos evaluaciones consecutivas o en la última observación) fue menor del 10% en ambos grupos: 2 pacientes asignados a quetiapina (7,1%) y 2 pacientes asignados a placebo (6,5%). Los efectos adversos graves encontrados fueron: 1 caso de hipotensión postural y otro de fibrilación auricular en el grupo de quetiapina y un caso de fractura patológica en el grupo placebo. Hubo dos fallecimientos en mayores de 55 años durante el estudio, uno en el grupo de quetiapina (un paciente de 68 años con historia de hipertensión y diabetes que presentó fracaso renal y parada cardíaca) y otro en el grupo placebo (un paciente de 53 años que falleció por un shock hipovolémico secundario a una úlcera perforada).

Epilepsia

No se encontraron RS ni ECA realizados en pacientes con epilepsia o que analizasen específicamente subgrupos de pacientes con dicha patología.

Enfermedades dermatológicas

No se encontraron RS ni ECA realizados en pacientes con enfermedades dermatológicas o que analizasen específicamente subgrupos de pacientes con dicha patología.

ABREVIATURAS

AIMS: *Abnormal Involuntary Movement Scale*

BAS: *Barnes Akathisia Scale*

BRMS: *Bech-Rafaelsen Mania Scale*

BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*

CGI-BP: *Clinical Global Impressions - Bipolar Disorder*

CGI-I: *Clinical Global Impressions - Improvement*

CGI-S: *Clinical Global Impressions - Severity*

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

d: coeficiente de Cohen. Estimador del tamaño del efecto.

DE: desviación estándar

DEM: diferencia estandarizada de medias
DR: diferencia de riesgos
DSS: *Depressive Syndrome Scale*
ECA: ensayo clínico aleatorizado
ECG: electrocardiograma
EE: error estándar
FDA: *U.S. Food and Drug Administration*
GAF: *Global Assessment Functioning*
GAS: *Global Assessment Scale*
 γ GT: γ -glutamil transpeptidasa
HAM-D: *Hamilton Rating Scale for Depression*
HAM-A: *Hamilton Rating Scale for Anxiety*
HR: razón de riesgos (*hazard ratio*)
IC_{95%}: intervalo de confianza al 95%.
IDS: *Inventory of Depression Symptomatology*
IMAO: *inhibidores de la monoaminoxidasa*
IMAO-A: *inhibidores de la monoaminoxidasa-A*
IMC: índice de masa corporal
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LDL: lipoproteínas de baja densidad
MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*
MRS: *Mania Rating Scale*
MSS: *Manic Syndrome Scale*
N: tamaño muestral
NNH: número necesario para provocar un efecto adverso
NNT: número necesario a tratar
NNTp: número necesario a tratar para prevenir un efecto adverso.
NOS: “No especificado de otra manera” (*No Otherwise Specified*)
OR: *odds ratio*
PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*
QLDS: *Quality of Life in Depression Scale*
Q-LES-Q: *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*
RR: riesgo relativo
RRR: reducción relativa del riesgo
RS: revisión sistemática
SADS: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*
SAS: *Simpson-Angus Scale*
SEP: síntomas extrapiramidales
SF-12: *Short-Form 12-Item Health Survey*
SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*
STEP-BD: *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
UI: unidades internacionales
YMRS: *Young Mania Rating Scale*

REFERENCIAS CORRESPONDIENTES A LA REVISIÓN

1. ACOG, 2008 - ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). *Obstet Gynecol* 2008;111(4):1001-20.
2. Allen, 2006 - Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear Relationship of Valproate Serum Concentration to Response and Optimal Serum Levels for Acute Mania. *The American Journal of Psychiatry* 2006; 163 (2):272-275.
3. Altshuler, 2006 - Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE, Frye MA, Kupka R, McElroy SL, Grunze H, Kitchen CMR, Post R. Lower Switch Rate in Depressed Patients With Bipolar II Than Bipolar I Disorder Treated Adjunctively With Second-Generation Antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006; 163:313–315.
4. Amsterdam, 2008 - Amsterdam JD, Shults J. Comparison of Short-Term Venlafaxine Versus Lithium Monotherapy for Bipolar II Major Depressive Episode. A Randomized Open-Label Study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):171–181.
5. Baker, 2003a - Baker RW, Milton DR, Stauffer VL, Gelenberg A, Tohen M. Placebo-controlled trials do not find association of olanzapine with exacerbation of bipolar mania. *Journal of Affective Disorders* 2003;73:147–153.
6. Baker, 2003b - Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, Stauffer VL, Shao L, Tollefson GD. Acute Dysphoric Mania: Treatment Response to Olanzapine Versus Placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:132–137.
7. Baker, 2004 - Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, Ketter TA, Schuh LM, Trzepacz PT, Watkin JG, Tohen M. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:472-478.
8. Baldessarini, 2003 - Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE, McElroy SL, Sachs G, Vieta E, Welge JA, Yatham LN, Zarate CA, Baker RW, Tohen M. Olanzapine Versus Placebo in Acute Mania Treatment Responses in Subgroups. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):370–376.
9. Bauer, 2006 - Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, Chessick CA, Allen MH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Thase ME, Sachs GS. Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(1):48-55.

10. Bowden, 2000 - Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG Jr, Chou JC, Keck PE Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ (Divalproex Maintenance Study Group). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(5):481–489.
11. Bowden, 2005 - Bowden CL, Collins MA, McElroy SL, Calabrese JR, Swann AC, Weisler RH, Woznia PJ. Relationship of Mania Symptomatology to Maintenance Treatment Response with Divalproex, Lithium, or Placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1932–1939.
12. Bowden, 2006a - Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, Abi-Saab W, Saltarelli M, Depakote ER Mania Study Group. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania.[see comment]. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(10):1501-10.
13. Bowden, 2006b - Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of Lamotrigine and Lithium on Weight in Obese and Nonobese Patients With Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1199–1201.
14. Bowden, 2008a - Bowden CL, Edwards S, Evoniuk G. Open-Label, Concomitant Use of Lamotrigine and Other Medications for Bipolar Disorder. *CNS Spectr* 2008;13(1):75-83.
15. Bowden, 2008b - Bowden C, Göğüş A, Grunze H, Häggström L, Rybakowski J, Vieta E. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *Int Clin Psychopharmacol* 2008 Sep;23(5):254-62.
16. Brown, 2006 - Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Deldar A, Adams DH, Tohen M, Williamson DJ. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67(7):1025-33.
17. Brown, 2008 - Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *The Journal of clinical psychiatry* 2008;69(5):701-705.
18. Calabrese, 2000 - Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Prophylaxis Study of Lamotrigine in Rapid Cycling Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841–850.
19. Calabrese, 2005 - Calabrese JR, Keck Jr PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J, The BOLDER Study Group. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in the Treatment of Bipolar I or II Depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162(7):1351–1360.
20. Calabrese, 2007 - Calabrese JR, Kemp DE, Ganocy SJ, Gao K, Elhaj O, Shelton MD, Bilali S. A 6-month, pilot, double-blind, maintenance trial of

- lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for dual diagnosis rapid-cycling bipolar disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2007;11 (Suppl 1):15-16.
21. Cipriani, 2005 – Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behaviour and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1805-1819.
 22. Cookson, 2007 - Cookson J, Keck PE Jr, Ketter TA, Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 2007;22(2):93-100.
 23. Corya, 2006 - Corya SA, Perlis RH, Keck PE Jr, Lin DY, Case MG, Williamson DJ, Tohen MF. A 24-week open-label extension study of olanzapine-fluoxetine combination and olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(5):798-806.
 24. Crossley, 2007 - Crossley Na, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: Two meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(6):935-40.
 25. Derry, 2007 - Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry* 2007, 7:40.
 26. Dubé, 2007 - Dubé S, Tollefson GD, Thase ME, Briggs SD, Van Campen LE, Case M, Tohen M. Onset of antidepressant effect of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination in bipolar depression. *Bipolar Disorders* 2007; 9(6):618-627.
 27. Ebert, 1995 - Ebert D, Jaspert A, Murata H, et al. Initial lithium augmentation improves the antidepressant effects of standard TCA treatment in non-resistant depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;118(2):223-225.
 28. Fagiolini, 2003 – Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a Correlate of Outcome in Patients With Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160(1):112–117.
 29. Fountoulakis, 2009 – Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Annals of General Psychiatry* 2009; 8:16.
 30. Frankenburg, 2002 - Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(5):442-6.
 31. Frye, 2006 -Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T, Adams BE, Thompson TR. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: An

- evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(11):1721-1728.
32. Gao, 2008 - Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Muzina DJ, Xia G, Findling RL, Calabrese JR. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2008;10(8):907-915.
 33. Geddes, 2004 - Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:217–222.
 34. Geddes, 2009 – Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and metaregression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry* 2009; 194:4–9.
 35. Gentile, 2008 – Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: A systematic review. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(4):666-673.
 36. Gijsman, 2004 - Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *The American Journal of Psychiatry* Sep 2004;161(9):1537-1547.
 37. Goldberg, 2008a - Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Dann RS, Frye MA, Suppes T, Post RM. Six-Month Prospective Life Charting of Mood Symptoms with Lamotrigine Monotherapy Versus Placebo in Rapid Cycling Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 2008;63:125–130.
 38. Goldberg, 2008b - Goldberg JF, Kelley ME, Rosenquist KJ, Hsu DJ, Filkowski MM, Ghaemi SN. Effectiveness of quetiapine in rapid cycling bipolar disorder: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders* 2008;105:305–310.
 39. Gopal, 2005 - Gopal S, Steffens DC, Kramer ML, Olsen MK. Symptomatic remission in patients with bipolar mania: results from a double-blind, placebo-controlled trial of risperidone monotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66(8):1016-20.
 40. Greil, 1997 - Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. *J Affect Disord* 1997; 43: 151–161.
 41. Gyulai, 2003 - Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, Chou J C-Y, Wassef A, Risch CS, Hirschfeld RMA, Nemeroff CB, Keck Jr PE, Evans DL, Wozniak PJ. Maintenance Efficacy of Divalproex in the Prevention of Bipolar Depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1374–1382.
 42. Hadjipavlou, 2004 - Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Pharmacotherapy of bipolar II disorder: a critical review of current evidence. *Bipolar Disorders* 2004; 6: 14–25.

43. Harvey, 2007 - Harvey PD, Hassman H, Mao L, Gharabawi GM, Mahmoud RA, Engelhart LM. Cognitive functioning and acute sedative effects of risperidone and quetiapine in patients with stable bipolar I disorder: a randomized, double-blind, crossover study. *The Journal of clinical psychiatry* 2007;68(8):1186-94.
44. Hennen, 2004 - Hennen J, Perlis RH, Sachs G, Tohen M, Baldessarini RJ. Weight gain during treatment of bipolar I patients with olanzapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(12):1679-87.
45. Ichim, 2000 - Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Annals of clinical psychiatry* 2000;12(1):5-10.
46. Juruena, 2009 - Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarhner N, Marquardt AR, Fleig SS, Broilo L, Busnello EA. Bipolar I and II disorder residual symptoms: Oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009; 33:94–99.
47. Keck, 2003 - Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, et al. A Placebo-Controlled, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Aripiprazole in Patients With Acute Bipolar Mania. *Am J Psychiatry* 2003;160(9):1651–1658.
48. Keck, 2005 - Keck PE Jr, Corya SA, Altshuler LL, Ketter TA, McElroy SL, Case M, Briggs SD, Tohen M. Analyses of treatment-emergent mania with olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66(5):611-6.
49. Keck, 2006 - Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R, Aripiprazole Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67(4):626-37.
50. Keck, 2007 - Keck PE Jr., Calabrese JR., McIntyre RS., McQuade RD., Carson WH., Eudicone JM., Carlson BX., Marcus RN., Sanchez R., Aripiprazole Study Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(10):1480-91.
51. Keck, 2009 - Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, The CN138-135 Study Group. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *Journal of Affective Disorders* 2009;112:36–49.
52. Ketter, 2006 - Ketter TA, Greist JH, Graham JA, Roberts JN, Thompson TR, Nanry KP. The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: a randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(3):400-6.

53. Kleindienst, 2002 - Kleindienst N, Greil W. Inter-episodic morbidity and drop-out under carbamazepine and lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychological Medicine* 2002;32:493-501.
54. Leverich, 2006 - Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Gruñes H, Martinez MI, Post RM. Risk of Switch in Mood Polarity to Hypomania or Mania in Patients With Bipolar Depression During Acute and Continuation Trials of Venlafaxine, Sertraline, and Bupropion as Adjuncts to Mood Stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163:232–239.
55. Li, 2008 – Li H, Ma C, Wang G, Zhu X, Peng N, Gu N. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Current Medical Research and Opinion* 2008;24(1):1-10.
56. Lipkovich, 2006 - Lipkovich I, Citrome L, Perlis R, Deberdt W, Houston JP, Ahl J, Hardy T. Early Predictors of Substantial Weight Gain in Bipolar Patients Treated with Olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(3):316–320.
57. Lipkovich, 2008 - Lipkovich IA, Houston JP, Ahl J. Identifying patterns in treatment response profiles in acute bipolar mania: a cluster analysis approach. *BMC Psychiatry* 2008;8:65.
58. Macritchie, 2001 - Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art.No.:CD003196. DOI: 10.1002/14651858.CD003196.
59. Macritchie, 2003 - Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD004052. DOI: 10.1002/14651858.CD004052.
60. McElroy, 2008 - McElroy SL, Bowden CL, Collins MA, Wozniak PJ, Keck Jr PE, Calabrese JR. Relationship of open acute mania treatment to blinded maintenance outcome in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2008;107:127–133.
61. Muzina, 2008 - Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM, Pikalov A, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R, Carlson BX. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2008;62(5):679–687.
62. Namjoshi, 2004 - Namjoshi MA, Risser R, Shi L, Tohen M, Breier A. Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *Journal of Affective Disorders* 2004;81:223–229.
63. Nejtek, 2002 - Nejtek VA, Brown ES, Perantie DC, Thomas NR, Rush AJ. A Randomized Trial of Neuroleptic vs. quetiapine therapy in dual-diagnosis. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;66 Suppl 1.

64. Nejtek, 2008 - Nejtek VA, Avila M, Chen LA, Zielinski T, Djokovic M, Podawiltz A, Kaiser K, Bae S, Rush AJ. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2008;69(8):1257-66.
65. Niufan, 2008 - Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, Ming L, Gaohua W, Xinbao Z, Huichun Li, Liang S. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: A double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 2008;105:101-108.
66. Perlis, 2006 - Perlis RH, Baker RW, Zarate CA, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, Tohen M. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed states in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67(11):1747-53.
67. Poolsup, 2000 - Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2000;25:139-156.
68. Post, 2006 - Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, Mcelroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CMR, Mintz J. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *British Journal of Psychiatry* 2006;189:124-131.
69. Rendell, 2006a - Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes JR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004043. DOI: 10.1002/14651858.CD004043.pub2.
70. Rendell, 2006b - Rendell JM, Geddes JR. Risperidone in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004999. DOI: 10.1002/14651858.CD004999.pub2.
71. Revicki, 2003 - Revicki DA, Paramore LC, Sommerville KW, Swann AC, Zajecka JM, Depakote Comparator Study Group. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(3):288-94.
72. Revicki, 2005 - Revicki DA, Hirschfeld RMA, Ahearn EP, Weisler RH, Palmer C, Keck PE. Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: Results of a naturalistic clinical trial. *Journal of Affective Disorders* 2005;86:183-193.
73. Sachs, 2003 - Sachs GS, Thase ME, Otto MW, et al. Rationale, design, and methods of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2003;53:1028-42.
74. Sachs, 2006a - Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Impellizzeri C, Kaplita S, Rollin L, Iwamoto T, Aripiprazole Study Group. Aripiprazole in the treatment

- of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England) 2006;20(4):536-46.
75. Sachs, 2006b - Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R, Bentley B. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 2006;8(2):175-81.
 76. Sachs, 2007 - Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Borden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, setter TA, Patel J, Hauser P, Rappport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression. *N Engl J Med* 2007;356 (17):1711-22.
 77. Sajatovic, 2005 – Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, Evoniuk G. Maintenance Treatment Outcomes in Older Patients with Bipolar I Disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005;13(4):305-311.
 78. Sajatovic, 2008 - Sajatovic M, Calabrese JR, Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disorders* 2008;10:662–671.
 79. Salloum, 2005a - Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of Valproate Maintenance in Patients With Bipolar Disorder and Alcoholism. A Double-blind Placebo-Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:37-45.
 80. Salloum, 2005b - Salloum IM, Cornelius JR, Douaihy A, Kirisci L, Daley DC, Kelly TM. Patient characteristics and treatment implications of marijuana abuse among bipolar alcoholics: Results from a double blind, placebo-controlled study. *Addictive Behaviors* 2005;30:1702–1708.
 81. Scherk, 2007 - Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-Generation Antipsychotic Agents in the Treatment of Acute Mania. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:442-455.
 82. Shi, 2004 - Shi L, Namjoshi MA, Swindle R, Yu X, Risser R, Baker RW, Tohen M. Effects of Olanzapine Alone and Olanzapine/Fluoxetine Combination on Health-Related Quality of Life in Patients with Bipolar Depression: Secondary Analyses of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Clinical Therapeutics* 2004;26(1):125-134.
 83. Smith, 2007 - Smith LA, Corneliusa V, Warnockb A, Bellec A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorders* 2007; 9: 394–412.
 84. Suppes, 2005 - Suppes T, Brown E, Schuh LM, Baker RW, Tohen M. Rapid versus non-rapid cycling as a predictor of response to olanzapine and divalproex sodium for bipolar mania and maintenance of remission: Post

- hoc analyses of 47-week data. *Journal of Affective Disorders* 2005;89:69–77.
85. Suppes, 2007 - Suppes T, Kelly DI, Hynan LS, Snow DE, Sureddi S, Foster B, Curley E. Comparison of two anticonvulsants in a randomized, single-blind treatment of hypomanic symptoms in patients with bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007; 41:397-402.
 86. Suppes, 2008a - Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, Kelly DI, Fischer EG, Zboyan HA, Snow DE, Martinez M, Al Jurdi R, Shivakumar G, Sureddi S, Gonzalez R. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *Journal of Affective Disorders* 2008;111:334–343.
 87. Suppes, 2008b - Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: Analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World Journal of Biological Psychiatry* 2008;9(3):198-211.
 88. Suppes, 2008c - Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov III A, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2008;107:145–154.
 89. Thase, 2006 - Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR, for the BOLDER II Study Group. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Bipolar I and II Depression. A Double-blind, Placebo-controlled Study (The BOLDER II Study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):600–609.
 90. Thase, 2008 - Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole Monotherapy in Non-Psychotic Bipolar I Depression. Results of 2 Randomized, Placebo-Controlled Studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):13–20.
 91. Tohen, 1999 - Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:702–9.
 92. Tohen, 2000a - Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841–9.
 93. Tohen, 2002a - Tohen M, Chengappa KN, Suppes T et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62–69.
 94. Tohen, 2002b - Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-17.
 95. Tohen, 2003a - Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser R, Brown E, Baker RW. 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.

96. Tohen, 2003b - Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1079–1088; correction, 2004; 61:176.
97. Tohen, 2004 - Tohen M, Chengappa KNR, Suples T, Baker RW, Zarate CA, Borden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Ghaemi SN, Feldman PD, Risser RC, Evans AR, Calabrese JR. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:337-345.
98. Tohen, 2005 - Tohen M, Greil W, Calabrese J et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomised double-blind controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281–1290.
99. Tohen, 2006 - Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, Lin D, Forrester TD, Sachs GS, Koukopoulos A, Yatham L, Grunze H. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *British Journal of Psychiatry* 2006;189:515-519.
100. Tohen, 2008 - Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, Wang WV, Oliff HS, Martenyi F, Kryzhanovskaya LA, Greil W. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *The British Journal of Psychiatry* 2008;192:135–143.
101. Vasudev, 2008 - Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2008.
102. Vieta, 2002 - Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *The Journal of clinical psychiatry* 2002;63(6):508-12.
103. Vieta, 2004 - Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Yatham LN, Tohen M, Baldessarini RJ. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(10):1420-8.
104. Vieta, 2005 - Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, Mcquade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R, Iwamoto T, on behalf of the Aripiprazole Study Group. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania. Double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *British Journal of Psychiatry* 2005;187:235-242.
105. Vieta, 2007 - Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W, BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders* 2007;9(4):413-25.

106. Vieta, 2008a - Vieta E, T'joen C, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Sanchez R, Owen R, Nameche L. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *The American journal of psychiatry* 2008;165(10):1316-25.
107. Vieta, 2008b - Vieta E, Cruz N, García-Campayo J, de Arce R, Manuel Crespo J, Vallès V, Pérez-Blanco J, Roca E, Manuel Olivares J, Morfíño A, Fernández-Villamor R, Comes M. 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. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 2008;11(4):445-52.
108. Vieta, 2008c - Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M, On behalf of the Trial 126 Study Investigators. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *Journal of Affective Disorders* 2008;109(3):251–263.
109. Weisler , 2008 - Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, Suppes T. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *The Journal of clinical psychiatry* 2008;69(5):769-82.
110. Welge, 2004 - Welge JA, Keck PE Jr, Meinhold JM. Predictors of Response to Treatment of Acute Bipolar Manic Episodes With Divalproex Sodium or Placebo in 2 Randomized, Controlled, Parallel-Group Trials. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(6):607–612.
111. Yatham, 2007 - Yatham LN, Fallu A, Binder CE. A 6-month randomized open-label comparison of continuation of oral atypical antipsychotic therapy or switch to long acting injectable risperidone in patients with bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum.* 2007;434:50-56.
112. Zajecka, 2002 - Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Worniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1148–1155.
113. Zarzar, 2007 - Zarzar MN, Graham J, Roberts J, Thompson T, Nanry K. Effectiveness and weight effects of open-label lamotrigine with and without concomitant psychotropic medications in patients with bipolar I disorder. *Medscape General Medicine* 2007;9(2):41.

ANEXO DE LA REVISIÓN

Resumen de las revisiones sistemáticas incluidas.

REFERENCIA	OBJETIVOS *	ESTUDIOS INCLUIDOS	POBLACIÓN
Crossley, 2007 Periodo de búsqueda: hasta julio 2006	<p>Evaluar la eficacia del Litio como terapia combinada con antidepresivos en cuanto a aceleración del efecto antidepresivo y aumento de dicho efecto en pacientes con respuesta parcial o sin respuesta a antidepresivos solos.</p>	<p>Diseño de los estudios: ECA Nº estudios: 1</p>	<p>Pacientes con depresión unipolar o trastorno bipolar en fase de depresión (para la presente revisión solo se incluirán los ECA que analicen independientemente los pacientes con trastorno bipolar).</p>
Derry, 2007 Periodo de búsqueda: hasta diciembre de 2006.	<p>Evaluar la eficacia de los antipsicóticos atípicos en episodios de depresión, manía o mixtos.</p> <p>Analizar los abandonos del estudio debido a cualquier causa, a falta de eficacia o a efectos adversos.</p> <p>Evaluar la incidencia de efectos adversos.</p>	<p>Diseño de los estudios: ECA doble ciego. Nº estudios: 30 (5 en depresión y 25 en manía/ mixto).</p>	<p>Adultos con trastorno bipolar.</p>
Geddes, 2004 Periodo de búsqueda: no especificado	<p>Estudiar la eficacia y aceptabilidad del Litio en la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, comparado con Placebo.</p>	<p>Diseño de los estudios: ECA con al menos 3 meses de seguimiento Nº estudios: 5</p>	<p>Pacientes con trastorno bipolar, fuera de episodios agudos.</p>

INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
Tratamiento con Litio + antidepresivos	Placebo + antidepresivos	<p>Hacen falta más estudios para comprobar si el efecto positivo que sugieren los resultados del ECA del Litio como acelerador de la respuesta al tratamiento en la depresión bipolar se debe al efecto sinérgico con los antidepresivos o si se debe al propio efecto antidepresivo del Litio.</p> <p>La revisión muestra una evidencia modesta sobre el efecto del Litio como acelerador de la respuesta a los antidepresivos.</p>
Tratamiento con antipsicóticos atípicos (en monoterapia o combinados con un estabilizador del estado de ánimo).	Otro tratamiento farmacológico activo o placebo.	<p>Los antipsicóticos atípicos en general son efectivos, comparados con placebo, en el tratamiento de las fases de depresión y de manía/mixta, y son tan efectivos como otros fármacos establecidos para el tratamiento, aunque en el caso de episodios depresivos solo se han estudiado olanzapina y quetiapina.</p> <p>Los antipsicóticos atípicos en general producen menos síntomas extrapiramidales que otros principios activos con los que se han comparado, pero el aumento de peso es más frecuente, con olanzapina y quetiapina.</p> <p>No hay información suficiente sobre la comparación de los distintos antipsicóticos atípicos entre sí.</p> <p>La evidencia disponible sobre la eficacia en la depresión bipolar proviene solo de estudios con olanzapina y quetiapina, sobre el aumento de peso, principalmente de estudios con olanzapina; puede que no sea apropiado extrapolar estos resultados a otros fármacos del grupo.</p>
Tratamiento con Litio	Placebo	<p>Esta revisión apoya el uso del Litio como tratamiento a largo plazo para prevenir recaídas en pacientes con trastorno bipolar, especialmente en los que la manía supone la principal causa de discapacidad. Aunque la mayoría de los ECA de los que proviene esta evidencia han sido financiados por la industria, los autores consideran que puesto que están diseñados para probar nuevos tratamientos, es menos probable que sus resultados estén sesgados a favor del litio.</p> <p>La selección de pacientes en los ECA puede limitar la generalizabilidad de los resultados. El riesgo de recaída asociado al cese brusco del tratamiento con Litio hace que los médicos deban valorar la capacidad de adherencia al tratamiento de los pacientes e informarles sobre los riesgos de dicho abandono del tratamiento.</p> <p>La inclusión de un grupo de tratamiento con Litio en futuros ECA permitirá refinar la estimación de su efecto en la prevención de recaídas tipo depresión.</p> <p>Uno de los retos para el futuro es decidir cuándo y cómo debe utilizarse el Litio, solo o en combinación con otros fármacos activos, para mejorar los resultados individuales.</p>

REFERENCIA	OBJETIVOS *	ESTUDIOS INCLUIDOS	POBLACIÓN
<p>Gijsman, 2004</p> <p>Periodo de búsqueda: hasta 2003</p>	<p>Evaluar la evidencia proveniente de ECA de los antidepresivos en el tratamiento a corto plazo de la depresión bipolar.</p>	<p>Diseño de los estudios: ECA doble ciego</p> <p>Nº estudios: 12</p>	<p>Pacientes con trastorno bipolar y episodio agudo depresivo o mixto, con o sin psicosis.</p>
<p>Hadjipavlou, 2004</p> <p>Periodo de búsqueda: enero 1994-enero 2003.</p>	<p>Identificar y resumir la evidencia científica existente sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar tipo II.</p>	<p>Diseño de los estudios: todos.</p> <p>Nº estudios: 2 ECA (+ 4 anteriores al periodo de búsqueda).</p> <p>10 observacionales (+ 4 anteriores al periodo de búsqueda).</p>	<p>Trastorno bipolar tipo II.</p>

INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
<p>Tratamiento con un antidepresivo (tricíclicos, ISRS, ISRN, IMAO, Bupropion, Hypericum o triptófano).</p>	<p>Placebo, estabilizadores del ánimo, anticonvulsivantes u otros antidepresivos.</p>	<p>No hay evidencia sólida para evitar el uso de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar. En pacientes en tratamiento con un estabilizador del ánimo, recomiendan añadir un antidepresivo como primera elección. En pacientes sin tratamiento con estabilizadores del ánimo, se recomienda utilizar un antidepresivo en combinación con un fármaco antimaniaco o un estabilizador del ánimo.</p> <p>No existe suficiente evidencia sobre si la utilización de antidepresivos no tricíclicos es segura en monoterapia, especialmente en el trastorno bipolar tipo II.</p> <p>Puede ser prudente utilizar un ISRS o un IMAO como primera elección, en vez de antidepresivos tricíclicos o Bupropion.</p> <p>No hay evidencia sólida que avale que los antidepresivos distintos de los tricíclicos causen manía o ciclación rápida. Los autores consideran que es una precaución excesiva no utilizar antidepresivos en pacientes con depresión bipolar.</p> <p>Se necesitan más investigaciones para saber si se pueden extrapolar los resultados en trastorno bipolar tipo I al tipo II, si el uso a corto plazo de antidepresivos puede causar inestabilidad en el humor o ciclación rápida, si hay alguna desventaja del uso de antidepresivos no tricíclicos en la prevención de recaídas, si la Lamotrigina es más efectiva que los ISRS o si el uso a largo plazo de antidepresivos no tricíclicos reduce el riesgo de suicidio.</p>
<p>Tratamiento farmacológico.</p>	<p>Placebo u otro tratamiento farmacológico.</p>	<p>Hay claramente poca evidencia sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar tipo II.</p> <p>Las conclusiones provisionales que pueden obtenerse son: lamotrigina se mostró eficaz como profilaxis de episodios agudos en pacientes con trastorno bipolar tipo II cicladores rápidos (análisis de subgrupos de un ECA). Litio parece eficaz en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar tipo II (evidencia proveniente de estudios observacionales largos).</p> <p>En el tratamiento a corto plazo, hay cierta evidencia de la eficacia de risperidona para la hipomanía y de venlafaxina, fluoxetina y valproato para la depresión.</p> <p>Ante la falta de evidencia sobre la eficacia del tratamiento de la depresión con antidepresivos solos o con estabilizadores del ánimo, los autores recomiendan la toma de decisiones individualizada teniendo en cuenta la edad de inicio, duración de los ciclos, historia de ciclación rápida, género y gravedad y frecuencia previa de episodios de hipomanía.</p>

REFERENCIA	OBJETIVOS *	ESTUDIOS INCLUIDOS	POBLACIÓN
Macritchie, 2001 Periodo de búsqueda: búsqueda inicial hasta 1999. Última corrección en octubre de 2007.	Determinar la efectividad y aceptabilidad del tratamiento de continuación y de mantenimiento con valproato. Estudiar los efectos adversos del valproato. Determinar la mortalidad global durante el tratamiento de mantenimiento con valproato.	Diseño de los estudios: ECA Nº estudios: 1	Pacientes con trastorno bipolar.
Macritchie, 2003 Periodo de búsqueda: búsqueda inicial hasta 1999. Última corrección en octubre de 2007.	Determinar la eficacia del valproato en aliviar síntomas maniacos, mixtos o depresivos en episodios agudos del trastorno bipolar y en mejorar la salud general y el funcionamiento social. Revisar la aceptabilidad del tratamiento con Valproato, investigar sus efectos adversos y la mortalidad.	Diseño de los estudios: ECA Nº estudios: 9	Pacientes diagnosticados de trastorno bipolar (código F31 de la CIE-10 y 296 del DSM-IV) con episodio afectivo agudo (de manía, mixto o depresivo).
Poolsup,2000 Periodo de búsqueda: 1966-junio 1999	Resolver la aparente inconsistencia sobre la eficacia del Litio en el tratamiento de episodios agudos de manía y definir mejor el papel del Litio en relación a otros fármacos como Clorpromazina, Haloperidol, Carbamazepina y Valproato.	Diseño de los estudios: ECA ciegos. Nº estudios: 12	Pacientes con trastorno bipolar con episodio agudo de manía.

INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
<p>Tratamiento con cualquiera de las formulaciones disponibles de valproato o ácido valproico, en monoterapia o combinado con otros fármacos.</p>	<p>Tratamiento con otro fármaco para el trastorno bipolar o con placebo.</p>	<p>A la vista de que los resultados encontrados en la revisión son ambiguos, las conclusiones sobre la eficacia y aceptabilidad del valproato comparado con placebo y con litio son realizadas con poca confianza. La evidencia disponible sugiere que el litio debería mantenerse como el tratamiento de primera línea en el mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar, aunque las decisiones de tratamiento deben haberse teniendo en cuenta también las diferencias en la incidencia de efectos adversos específicos.</p> <p>Se necesitan ECA grandes que estudien la eficacia y aceptabilidad de este fármaco en el tratamiento de mantenimiento y en pacientes con ciclación rápida.</p>
<p>Tratamiento con valproato</p>	<p>Placebo, otro estabilizador del ánimo en monoterapia o en terapia combinada, u otro tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar (neurolépticos).</p>	<p>A pesar de que los tamaños muestrales de los ECA son pequeños, hay consistencia en que Valproato es eficaz en el tratamiento de la manía aguda. No está clara la eficacia del Valproato con respecto al Litio y la Carbamazepina. Valproato puede ser menos eficaz que Olanzapina en la reducción de síntomas de manía, pero esta última se asocia a mayor sedación y aumento de peso.</p> <p>Se necesitan más ECA bien diseñados que estudien la eficacia y aceptabilidad del Valproato en todo el espectro de episodios agudos en pacientes con trastorno bipolar. Se deberían incluir en dichos ECA un amplio espectro de pacientes para aumentar la aplicabilidad de los resultados.</p> <p>Futuros estudios deberían orientarse a la comparación del Valproato con otros fármacos, debido a los problemas éticos de incluir un grupo Placebo, especialmente en pacientes graves.</p> <p>Deberían medirse resultados de interés tanto para los pacientes como para los médicos, como la duración de la estancia, valoraciones sociales y ocupacionales, y la satisfacción de los pacientes. Los estudios deberían ser más grandes, para poder detectar beneficios moderados pero relevantes.</p>
<p>Tratamiento con Litio.</p>	<p>Placebo u otro tratamiento farmacológico para los episodios de manía.</p>	<p>El Litio es más efectivo que el Placebo y que la Clorpromazina. Carbamazepina, Valproato y Verapamilo no fueron mejores que Litio en cuanto a tasa de respuesta ni a reducción de la gravedad de la enfermedad.</p> <p>El Litio se asoció a más efectos adversos agudos que Placebo y que Verapamilo, pero no más que Carbamazepina ni Valproato.</p> <p>En opinión de los autores el Litio debería mantenerse como tratamiento de primera línea para la manía.</p>

REFERENCIA	OBJETIVOS *	ESTUDIOS INCLUIDOS	POBLACIÓN
Rendell, 2006a Periodo de búsqueda: fecha de inicio bases de datos – diciembre 2004	Determinar la eficacia de la Risperidona comparada con Placebo o tratamientos activos para aliviar los síntomas de episodios agudos de manía o mixtos. Revisar el efecto de la Risperidona en la salud general y el funcionamiento social. Revisar la aceptabilidad, los efectos adversos y la mortalidad del tratamiento con Risperidona.	Diseño de los estudios: ECA Nº estudios: 6	Pacientes con trastorno bipolar (por cualquier criterio) o esquizoafectivo, episodios de manía o mixtos, todas las edades.
Rendell, 2006b Periodo de búsqueda: hasta octubre de 2005	Evaluar la eficacia y tolerabilidad de la risperidona como tratamiento a largo plazo para prevenir nuevos episodios en pacientes con trastorno bipolar.	Diseño de los estudios: ECA Nº estudios: no encontraron ningún estudio que cumpliera los criterios de selección.	Pacientes con trastorno bipolar (excepto tipo III y ciclotimia).
Scherk, 2007 Periodo de búsqueda: hasta mayo de 2006	Comparar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos de 2ª generación con placebo, con estabilizadores del ánimo y con haloperidol y la terapia combinada con antipsicóticos de 2ª generación más estabilizadores del ánimo con la monoterapia con estabilizadores del ánimo.	Diseño de los estudios: ECA Nº estudios: 24	Pacientes con manía aguda.

INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
<p>Tratamiento con Risperidona en monoterapia o terapia combinada.</p>	<p>Placebo o fármacos para el tratamiento de la manía aguda o de episodios mixtos.</p>	<p>Risperidona es efectiva en la reducción de síntomas maníacos en monoterapia y en terapia combinada con Litio o un anticonvulsivante.</p> <p>Risperidona tiene eficacia similar a Haloperidol en monoterapia o en combinación con Litio o un anticonvulsivante.</p> <p>Los principales efectos adversos son aumento de peso, SEP y sedación.</p> <p>Son necesarios más ECA de buena calidad para obtener estimaciones más fiables y precisas de los beneficios de la Risperidona. Faltan estudios que comparen Risperidona con otros tratamientos para la manía. Los estudios deberían aportar datos sobre el tiempo hasta la recuperación del funcionamiento normal y deberían incluir pacientes con comorbilidad.</p>
<p>Tratamiento con Risperidona en monoterapia o terapia combinada.</p>	<p>Placebo u otro tratamiento farmacológico.</p>	<p>No existe evidencia proveniente de estudios aleatorizados para informar sobre la utilización de risperidona a largo plazo para prevenir recaídas.</p> <p>Se necesitan ECA que comparen risperidona con otros fármacos para los que hay evidencia de su eficacia en la prevención de recaídas en pacientes con trastorno bipolar.</p>
<p>Tratamiento con antipsicóticos de 2ª generación (Aripiprazol, Amisulpride, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona o Zotepina).</p>	<p>Placebo, Haloperidol o estabilizadores del ánimo.</p>	<p>Los antipsicóticos de 2ª generación combinados con estabilizadores del ánimo son superiores a la monoterapia con estabilizadores del ánimo en la mejora de los síntomas de manía.</p> <p>En las decisiones sobre el tratamiento hay que tener en cuenta también la incidencia de efectos adversos como la somnolencia, el aumento de peso y los síntomas extrapiramidales, que pueden comprometer la adherencia al tratamiento.</p> <p>Según los resultados de la revisión, los autores consideran que la terapia combinada (antipsicótico de 2ª generación + estabilizador del ánimo) debería ser el tratamiento de elección, especialmente para episodios de manía graves.</p>

REFERENCIA	OBJETIVOS *	ESTUDIOS INCLUIDOS	POBLACIÓN
Smith,2007 Periodo de búsqueda: hasta 2005	Determinar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento para la profilaxis en el trastorno bipolar. Examinar si el efecto del tratamiento es diferente en cicladores rápidos.	Diseño de los estudios: ECA Nº estudios:14	Pacientes con trastorno bipolar.
Vasudev, 2008 Periodo de búsqueda: hasta marzo de 2007.	Determinar la eficacia, aceptabilidad y efectos adversos de oxcarbazepina como tratamiento de mantenimiento. Determinar las tasas de mortalidad general durante el tratamiento de mantenimiento con oxcarbazepina.	Diseño de los estudios: ECA Nº estudios: 2	Pacientes con trastorno bipolar.

* En los casos en los que la publicación tiene más de un objetivo, solo se presentan los datos correspondientes a los objetivos que coinciden con los de la presente revisión.

** Valproato, Litio, Carbamazepina, Lamotrigina, Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Haloperidol, Clorpromazina, Flupentixol, Flufenazina, Perfenazina, Proclorperazina y Zuclopentixol.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; IMAO: Inhibidores de la monoamino oxidasa; SEP: síntomas extrapiramidales; GPC: guías de práctica clínica.

INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
<p>Tratamiento con cualquier fármaco aprobado para su uso en trastorno bipolar en EEUU o en Reino Unido**.</p>	<p>Placebo u otra medicación, en tratamiento combinado o en monoterapia.</p>	<p>La revisión sugiere que podría haber un espectro de actividad en los distintos estabilizadores del ánimo, siendo cada uno de ellos más efectivo para manía o para depresión.</p> <p>El litio sigue siendo el fármaco con evidencia más sólida. Sin embargo se asocia con más efectos adversos. Valproato semisódico y lamotrigina presentaron significativamente menos efectos adversos que el litio. Esta revisión proporciona cierto apoyo a la utilización de estos fármacos como profilaxis.</p> <p>Hay evidencia de eficacia de lamotrigina en la prevención a largo plazo de episodios depresivos y dos ECA recientes apoyan el uso de olanzapina en la profilaxis. Sobre valproato, la evidencia es más sólida en la prevención de episodios de depresión que de manía. Los datos sobre carbamazepina son muy escasos para apoyar su uso. La carbamazepina fue peor tolerada que el Litio.</p> <p>La evidencia existente es escasa. En particular falta evidencia sobre la eficacia relativa de estos fármacos y sobre la eficacia de la terapia combinada.</p>
<p>Tratamiento con oxcarbazepina como tratamiento de mantenimiento.</p>	<p>Placebo u otro fármaco o combinación de fármacos.</p>	<p>No hay suficiente evidencia publicada en ECA como para hacer recomendaciones acerca del uso de oxcarbazepina en las fases de mantenimiento del trastorno bipolar, ni en monoterapia ni en politerapia. A pesar de ello, oxcarbazepina está recomendada en algunas GPC y se utiliza en la práctica clínica como alternativa a carbamazepina debido a que tiene un perfil farmacocinético más favorable.</p> <p>Se necesitan datos obtenidos de ECA sobre la eficacia y aceptabilidad de oxcarbazepina en el tratamiento y en la prevención de recaídas durante el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar.</p>

Anexo 2. Documento de definiciones de las variables

En este documento se detallan las definiciones de las 9 variables que se han utilizado para configurar los escenarios clínicos.

1.- **Fase clínica:** cuadro clínico que presenta el paciente en el momento en el que se está valorando la elección del tratamiento.

Las fases clínicas incluidas en el estudio son:

1.a) Hipomanía, episodio agudo: diagnóstico de hipomanía, según los criterios DSM-IV-TR o CIE-10.

1.b) Manía, episodio agudo: diagnóstico de manía, según los criterios DSM-IV-TR o CIE-10.

1.c) Depresión, episodio agudo: diagnóstico de depresión según los criterios DSM-IV-TR o de depresión moderada o grave según los criterios de la CIE-10.

1.d) Episodio mixto, episodio agudo: según los criterios recogidos en el DSM-IV-TR o CIE-10.

1.e) Fase de mantenimiento a largo plazo: paciente que se encuentra en situación estable tras un episodio agudo que tuvo lugar hace al menos 6 meses y en el que se plantea la posibilidad de tratamiento a largo plazo para evitar recurrencias de la enfermedad. Dentro de esta categoría se diferencian 6 situaciones, en función de las características del último episodio agudo:

- Tras primer episodio de hipomanía
- Tras 2º o posteriores episodios de hipomanía
- Tras primer episodio de manía
- Tras 2º o posteriores episodios de manía
- Tras primer episodio de depresión
- Tras 2º o posteriores episodios de depresión

2.- **Número de episodio:** teniendo en cuenta toda la historia del paciente, el episodio actual se clasifica en:

2.a) Primer episodio: es el primer episodio del mismo tipo (hipomaniaco, maniaco o depresivo) que sufre el paciente. Se consideran episodios previos, todos los diagnosticados, independientemente de que el paciente recibiese tratamiento o no en su momento.

2.b) Segundo episodio o posteriores: el paciente ha presentado al menos 1 episodio previo de las características del actual (de hipomanía, de manía o de depresión).

3.- **Tipo de trastorno bipolar:** en este trabajo se van a incluir los dos tipos de trastorno bipolar más frecuentes: el tipo I y el tipo II. Se van a definir según los criterios del DSM-IV-TR:

3.a) Tipo I: paciente que ha experimentado uno o más episodios maníacos con o sin episodios de depresión mayor.

3.b) Tipo II: paciente que ha experimentado algún episodio de hipomanía y al menos un episodio de depresión mayor, y no ha presentado nunca un episodio de manía.

4.- **Gravedad del episodio:** en función del número de síntomas, de su intensidad, del grado de interferencia con el funcionamiento general del enfermo y de la presencia o no de síntomas psicóticos, se han establecido 3 ó 4 categorías de gravedad del episodio actual con el que se presenta el paciente (DSM-IV-TR). Las definiciones varían en función de si se trata de un episodio de manía, mixto o de depresión:

Para episodios de manía:

4.a) Leve-moderado: el paciente presenta exclusivamente los síntomas de los criterios mínimos para un episodio maníaco (leve) o presenta gran aumento de la actividad o deterioro del juicio pero sin cumplir criterios de un episodio grave (moderada).

4.b) Grave sin síntomas psicóticos: el paciente no presenta síntomas psicóticos, pero necesita una supervisión prácticamente continua para protegerlo del daño físico que se pueda causar a sí mismo o a los demás.

4.c) Grave con síntomas psicóticos: el paciente presenta síntomas de manía que hacen que sea necesaria una supervisión prácticamente continua para protegerlo del daño físico que se pueda causar a sí mismo o a los demás y además presenta ideas delirantes o alucinaciones, que pueden ser congruentes o no congruentes con el estado de ánimo.

Para episodios mixtos:

4.a) Leve-moderado: el paciente presenta exclusivamente los síntomas de los criterios mínimos para un episodio maníaco y un episodio depresivo mayor (leve) o bien presenta síntomas de incapacidad funcional intermedios entre leves y graves.

4.b) Grave sin síntomas psicóticos: el paciente no presenta síntomas psicóticos, pero necesita una supervisión prácticamente continua para protegerlo del daño físico que se pueda causar a sí mismo o a los demás.

4.c) Grave con síntomas psicóticos: el paciente necesita una supervisión prácticamente continua para protegerlo del daño físico que se pueda causar a sí mismo o a los demás y además presenta ideas delirantes

o alucinaciones, que pueden ser congruentes o no congruentes con el estado de ánimo.

Para episodios de depresión:

4.a) *Leve*: pocos o ningún síntoma además de los necesarios para realizar el diagnóstico y síntomas que provocan sólo una ligera incapacidad laboral o en las actividades sociales habituales o en las relaciones con los demás.

4.b) *Moderado*: síntomas de incapacidad funcional intermedios entre leves y graves.

4.c) *Grave sin síntomas psicóticos*: presencia de varios síntomas además de los necesarios para realizar el diagnóstico y síntomas que interfieren notablemente en las actividades laborales o sociales, o en las relaciones con los demás.

4.d) *Grave con síntomas psicóticos*: además de los criterios anteriores de depresión grave, el paciente tiene ideas delirantes o alucinaciones, que pueden ser congruentes o no congruentes con el estado de ánimo.

5.- ***Ciclación rápida***: en un paciente que actualmente presenta un episodio agudo, según la evolución de la enfermedad en el último año se clasifica en:

5.a) *Ciclación rápida*: cuando el paciente ha presentado en el último año 4 ó más episodios afectivos de cualquier tipo.

5.b) *Sin ciclación rápida*: cuando el paciente ha presentado menos de 4 episodios afectivos, de cualquier tipo, en el último año.

6.- ***Tratamiento actual con eutimizantes***: hace referencia a si el paciente se encontraba en tratamiento con un fármaco eutimizante cuando debutó la sintomatología del episodio actual. Se asume que el paciente tomaba de forma correcta la medicación, a las dosis y pauta adecuadas.

A efectos de esta variable se consideran fármacos eutimizantes: litio, carbamazepina y valproato. Se divide en las 3 categorías siguientes:

6.a) *Sin tratamiento actual con eutimizantes*.

6.b) *Tratamiento actual con litio*.

6.c) *Tratamiento actual con anticonvulsivante*.

7.- ***Sintomatología en la fase estable***: síntomas que presenta el paciente una vez que ha respondido al tratamiento para el episodio agudo y se encuentra en situación estable, generalmente a partir de los 6 meses desde el último episodio. Esta variable se ha dividido en:

7.a) *Asintomático en la fase estable*: el paciente no presenta síntomas relacionados con la enfermedad.

7.b) *Síntomas depresivos subsindrómicos*: el paciente presenta síntomas

depresivos menores en número o intensidad a los requeridos para establecer el diagnóstico de depresión.

8.- ***Polaridad predominante***: a partir del tipo de episodios que ha presentado un paciente a lo largo de su enfermedad, se clasifica en:

8.a) *Maniaca*: al menos 2/3 de los episodios previos que ha experimentado el paciente pertenecían al polo maniaco: manía o hipomanía.

8.b) *Depresiva*: al menos 2/3 de los episodios previos que ha experimentado el paciente son episodios de depresión mayor.

8.c) *Sin polaridad predominante*: cuando no se cumple ninguno de los dos criterios anteriores, se considera que no existe un predominio claro de uno u otro polo de la enfermedad.

9.- ***Historia de depresión mayor***: hace referencia a si el paciente ha presentado, en algún momento de la evolución de su enfermedad, un episodio de depresión mayor.

9.a) *Sí*.

9.b) *No*.

Anexo 3. Documento de instrucciones para realizar las puntuaciones

Los **escenarios clínicos** son una representación del espectro de situaciones en las que se plantearía la indicación de un tratamiento en pacientes con trastorno bipolar. Cada escenario se caracteriza por una serie de factores o variables, seleccionadas por su relevancia en la indicación del tratamiento. Aunque trata de ser un listado exhaustivo, no se han tenido en cuenta todas las variables que pueden influir en la elección del tratamiento, ya que sería prácticamente inabordable.

La colaboración que le solicitamos consiste en valorar **en qué grado es apropiada la indicación** de distintas alternativas terapéuticas farmacológicas en todos y cada uno de los escenarios clínicos presentados.

La indicación se definiría como **APROPIADA** cuando “el beneficio de salud esperado (por ejemplo, disminución de síntomas, mejora en calidad de vida, prevención de futuros episodios) supera las consecuencias negativas esperadas (por ejemplo, efectos adversos, abandono del tratamiento) por un margen suficiente para que merezca la pena indicar determinado tratamiento, independientemente de su coste”.

La indicación se definiría como **INAPROPIADA**, en caso contrario, es decir si las consecuencias negativas son mayores que los beneficios.

La indicación sería **DUDOSA** cuando los riesgos son aproximadamente iguales a los beneficios.

Teniendo en cuenta los criterios anteriores, debe dar para cada escenario y alternativa terapéutica una **puntuación entre 1 y 9**. El 1 corresponde a que la indicación es totalmente inapropiada y el 9 totalmente apropiada.

Totalmente
inapropiada

1 2 3 4 5 6 7 8 9

Totalmente
apropiada

Como **orientación**, puede utilizar lo siguiente:

9	Totalmente apropiada, sería su tratamiento de elección
7-8	Generalmente apropiada: tratamiento de primera línea que utilizaría frecuentemente
4-6	Dudosa: tratamiento de segunda línea que utilizaría en determinadas ocasiones (por ejemplo por preferencias del paciente o la familia o si el tratamiento de primera línea es ineficaz o está contraindicado)
2-3	Generalmente inapropiada: tratamiento que utilizaría en muy pocas ocasiones
1	Totalmente inapropiada: tratamiento que nunca utilizaría

En el caso de los escenarios incluidos en el **apartado 6 sobre “Situaciones especiales”**, la valoración se interpreta de un modo un poco diferente. En este caso, se trata de valorar el uso de cada fármaco en presencia de determinadas comorbilidades o características del paciente no directamente relacionadas con el trastorno bipolar, pero que pueden influir en el balance riesgo-beneficio del tratamiento. En estos escenarios se parte del supuesto de que un determinado fármaco se consideraría apropiado si sólo se tiene en cuenta la situación clínica en relación al trastorno bipolar; el objetivo es valorar cómo sería de apropiado utilizar dicho fármaco si el paciente presentase cada una de las características señaladas, independientemente de la fase de la enfermedad y de si se administrará en monoterapia o combinado con otros fármacos. La puntuación se hace igualmente en una escala del 1-9.

En todos los casos, es importante que considere de forma **independiente cada alternativa terapéutica**. En un mismo escenario varias pueden ser apropiadas o inapropiadas (es decir, no se trata de que se decida por una de ellas, sino de que valore el grado de adecuación de cada una en función de su balance riesgo - beneficio).

Para que, al valorar cada escenario, usted se sitúe en la misma situación clínica en la que pensarán todos los participantes de este panel de expertos, lea detenidamente las definiciones recogidas en el documento **“Documento de definición de las variables”**.

Le pedimos que a la hora de valorar cada escenario tenga en cuenta lo siguiente:

<ul style="list-style-type: none">• La valoración de los escenarios clínicos se realiza bajo las asunciones siguientes:<ol style="list-style-type: none">1) El enfermo no presenta ninguna comorbilidad que afecte a la seguridad o efectividad de los tratamientos valorados ni contraindicación absoluta para los mismos.2) El enfermo además va a recibir el tratamiento sintomático apropiado para la agitación, el insomnio, la ansiedad y otros síntomas que presente.3) El enfermo es un adulto menor de 65 años y no es una mujer embarazada ni en periodo de lactancia.
<ul style="list-style-type: none">• Piense no sólo en la práctica habitual, sino en lo que a la luz de la evidencia científica y de su experiencia y conocimiento le parece más adecuado. Para ello puede apoyarse en el documento de la revisión bibliográfica realizada.
<ul style="list-style-type: none">• Utilice su mejor juicio clínico para valorar los escenarios propuestos en los casos donde no existe evidencia disponible o ésta es contradictoria.
<ul style="list-style-type: none">• Los factores económicos no deben ser tenidos en cuenta.
<ul style="list-style-type: none">• Piense en un contexto estándar de la práctica clínica en España.

Anexo 4. Modificaciones acordadas en la reunión del panel de expertos

Los cambios introducidos en el listado de escenarios clínicos a partir del debate surgido durante la reunión del panel de expertos fueron:

- 1.- En los capítulos de Hipomanía, Manía y Episodio mixto se agruparon los escenarios correspondientes a “Tratamiento actual con litio” y “Tratamiento actual con anticonvulsivante” en un único grupo, denominado “Tratamiento actual con eutimizante”.

Esta modificación se realizó teniendo en cuenta tanto los resultados del análisis de la primera ronda, donde se observaban diferencias mínimas en las puntuaciones dadas por los expertos entre ambos grupos de escenarios, como la opinión expresada por los expertos durante la reunión. Coincidieron en considerar que el que el eutimizante que esté tomando un paciente sea litio o un anticonvulsivante prácticamente no influye en la elección del tratamiento de un episodio agudo de hipomanía, manía o mixto. En el caso de que el nuevo episodio sea de tipo depresivo, consideraron que podría tener mayor influencia, por lo que se decidió mantener la diferenciación en el capítulo de Depresión.

- 2.- En los capítulos de Hipomanía, Manía, Episodio mixto, Mantenimiento a largo plazo y Situaciones especiales se añadió como alternativa terapéutica la monoterapia con un antipsicótico de primera generación diferente del haloperidol, que era el único fármaco de este grupo que había sido incluido inicialmente. Del mismo modo, en las alternativas terapéuticas que en la primera ronda incluían la combinación de haloperidol con otro fármaco, se sustituyó el haloperidol por el grupo de antipsicóticos de primera generación en general.
- 3.- En las alternativas terapéuticas que incluían antipsicóticos en general, se decidió especificar si se trataba de antipsicóticos atípicos o de primera generación, puesto que se consideró que podía ser la causa de algunos de los desacuerdos encontrados en la primera ronda.

Anexo 5. Tablas de resultados por fase clínica. Alternativas farmacológicas agrupadas en apropiadas, dudosas e inapropiadas.

En este anexo se presentan todas las alternativas terapéuticas valoradas en el estudio, agrupadas en función de la clasificación obtenida a partir de las puntuaciones de los expertos. El anexo se divide en 6 apartados, correspondientes a cada una de las fases clínicas estudiadas y al capítulo de situaciones especiales. Se estructura según el esquema siguiente:

Hipomanía	Página
Primer episodio	238
Segundo episodio o posteriores, sin tratamiento actual con eutimizantes	239
Segundo episodio o posteriores, en tratamiento actual con eutimizantes	241
Manía	
Primer episodio	243
Segundo episodio o posteriores, sin tratamiento actual con eutimizantes	244
Segundo episodio o posteriores, en tratamiento actual con eutimizantes	248
Episodio mixto	
Primer episodio	252
Segundo episodio o posteriores, sin tratamiento actual con eutimizantes	254
Segundo episodio o posteriores, en tratamiento actual con eutimizantes	256
Depresión	
Trastorno bipolar tipo I:	
Primer episodio	260
Segundo episodio o posteriores, sin tratamiento actual con eutimizantes:	
Episodio leve o moderado	262
Episodio grave (con o sin síntomas psicóticos)	263
Segundo episodio o posteriores, en tratamiento actual con litio:	
Episodio leve o moderado	265
Episodio grave (con o sin síntomas psicóticos)	267

Segundo episodio o posteriores, en tratamiento actual con anticonvulsivante:	
Episodio leve o moderado	270
Episodio grave (con o sin síntomas psicóticos)	272
Trastorno bipolar tipo II:	
Primer episodio	275
Segundo episodio o posteriores, sin tratamiento actual con eutimizantes:	
Episodio leve o moderado	277
Episodio grave (con o sin síntomas psicóticos)	278
Segundo episodio o posteriores, en tratamiento actual con litio:	
Episodio leve o moderado	280
Episodio grave (con o sin síntomas psicóticos)	282
Segundo episodio o posteriores, en tratamiento actual con anticonvulsivante:	
Episodio leve o moderado	285
Episodio grave (con o sin síntomas psicóticos)	287
Mantenimiento a largo plazo	
Tras 1er episodio de hipomanía	290
Tras 2º o posteriores episodios de hipomanía	292
Tras 1er episodio de manía:	
Último episodio leve-moderado	294
Último episodio grave	296
Tras 2º o posteriores episodios de manía	298
Tras 1er episodio de depresión	300
Tras 2º o posteriores episodios de depresión:	
Trastorno bipolar tipo I	302
Trastorno bipolar tipo II	304
Situaciones especiales	
Trastorno límite de la personalidad	308
Abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias	308
Insuficiencia renal	309
Diabetes mellitus	310
Sobrepeso	310
Riesgo cardiovascular	311
Historia de rash cutáneo	312
Enfermedad cardíaca	312
Insuficiencia hepática	313
Mujer en edad fértil	314
Embarazo	314
Periodo de lactancia	315
Mayores de 65 años	316
Epilepsia	316
Enfermedades dermatológicas	317

Abreviaturas utilizadas en el Anexo: AA: antipsicótico atípico; AC: anticonvulsivante; APG: antipsicótico de primera generación; EUT: eutimizante; TEC: terapia electroconvulsiva; d: desacuerdo (presencia de desacuerdo entre las puntuaciones dadas por los expertos participantes en el panel). Los números que se muestran entre paréntesis representan la mediana de las puntuaciones dadas por los expertos en la segunda ronda.

HIPOMANÍA

Hipomanía. Primer episodio:

Apropiadas
<u>En monoterapia:</u>
Olanzapina (8)
Quetiapina (8)
Risperidona (8)
Aripiprazol (7)
Litio (7)
Ziprasidona (7)
Valproato (7)
Dudosas
<u>En monoterapia:</u>
Oxcarbazepina (6)
APG no haloperidol (5d)
Carbamazepina (5)
<u>Combinaciones:</u>
Litio + AA (6)
Litio + APG (5)
AC + AA (5)

Hipomanía. Primer episodio (continuación):

Inapropiadas
<u>En monoterapia:</u>
Haloperidol (3)
Clozapina (3)
Lamotrigina (1)
<u>Combinaciones:</u>
Litio + AC (3)
Dos AA (2)
AA + APG (1)

Hipomanía. Episodio segundo o posterior, sin tratamiento actual con eutimizantes:

Trastorno bipolar tipo I		Trastorno bipolar tipo II	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Litio (7)	Litio (8)	Litio (7)	Litio (8)
Quetiapina (7)	Valproato (8)	Carbamazepina (7)	Carbamazepina (7)
Valproato (7)	Olanzapina (7)	Valproato (7)	Valproato (7)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	Olanzapina (7)
Litio + AA (8)	Litio + AA (7)	Litio + AA (7)	Quetiapina (7)
AC + AA (8)	Litio + AC (7)	Litio + AC (7)	<u>Combinaciones:</u>
Litio + AC (7)	AC + AA (7)	AC + AA (7)	Litio + AA (7)
			Litio + AC (7)
			AC + AA (7)

Trastorno bipolar tipo I		Trastorno bipolar tipo II	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Olanzapina (6)	Quetiapina (6)	Oxcarbazepina (6)	Oxcarbazepina (6)
Carbamazepina (6)	Risperidona (6)	Lamotrigina (6d)	Aripiprazol (6)
Oxcarbazepina (6)	Carbamazepina (6)	Aripiprazol (5)	Risperidona (6d)
Aripiprazol (5)	Oxcarbazepina (6)	Olanzapina (5)	Lamotrigina (5)
Risperidona (5)	Aripiprazol (5)	Quetiapina (5)	APG no haloperidol (3,5)
Ziprasidona (5)	Ziprasidona (5)	Risperidona (5)	<u>Combinaciones:</u>
APG no haloperidol (4)	APG no haloperidol (5)	Ziprasidona (4)	Litio + APG (6)
<u>Combinaciones:</u>	Lamotrigina (5)	<u>Combinaciones:</u>	AA + APG (4)
Litio + APG (5)	Haloperidol (4)	Litio + APG (5)	Dos AA (4)
AA + APG (5)	<u>Combinaciones:</u>		
Dos AA (4)	Litio + APG (6)		
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Lamotrigina (3)	Clozapina (3)	APG no haloperidol (2,5)	Ziprasidona (3)
Haloperidol (2)	<u>Combinaciones:</u>	Haloperidol (2)	Clozapina (2)
Clozapina (2)	Dos AA (3)	Clozapina (2)	Haloperidol (1)
	AA + APG (2,5)	<u>Combinaciones:</u>	
		AA + APG (3)	
		Dos AA (3)	

Hipomanía. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con eutimizantes:

Trastorno bipolar tipo I		Trastorno bipolar tipo II	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (9)	Optimizar EUT (9)	Optimizar EUT (9)
Cambiar EUT (7)	<u>Combinaciones:</u>	Cambiar EUT (7)	<u>Combinaciones:</u>
<u>Combinaciones:</u>	- Optimizar EUT y añadir:	<u>Combinaciones:</u>	- Optimizar EUT y añadir:
- Añadir EUT (9)	Quetiapina (8)	- Optimizar EUT y añadir:	Aripiprazol (8)
- Optimizar EUT y añadir:	Aripiprazol (7)	Olanzapina (8)	Olanzapina (8)
Olanzapina (8)	Olanzapina (7)	Quetiapina (8)	Quetiapina (8)
Quetiapina (8)	Risperidona (7)	Risperidona (8)	Risperidona (7)
Risperidona (8)	Ziprasidona (7)	Aripiprazol (7)	Ziprasidona (7)
Aripiprazol (7)	- Añadir EUT (7)	Ziprasidona (7)	- Cambiar EUT y añadir:
- Añadir EUT y:		- Añadir EUT (8)	Olanzapina (7)
Aripiprazol (7)		- Cambiar EUT y añadir:	- Añadir EUT (7)
Olanzapina (7)		Olanzapina (7)	
Quetiapina (7)		Quetiapina (7)	
Risperidona (7)		- Añadir EUT y:	
		Olanzapina (7)	
		Risperidona (7)	

Hipomanía. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con eutimizantes (continuación):

Trastorno bipolar tipo I		Trastorno bipolar tipo II	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Dudosas			
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (6) Clozapina (6) APG (5) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) Ziprasidona (6) APG (5) Clozapina (4) - Añadir EUT y: Ziprasidona (6) APG (5) Clozapina (4)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6) <u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: APG (6) Clozapina (5) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) Ziprasidona (6) APG (5) - Añadir EUT y: Olanzapina (6) APG (5) Aripiprazol (5) Quetiapina (5) Risperidona (5) Ziprasidona (5d)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: APG (5) Clozapina (5) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (6) Risperidona (6) Ziprasidona (6d) APG (4) - Añadir EUT y: Aripiprazol (6) Quetiapina (6) Ziprasidona (5d) APG (4)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6) <u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) Ziprasidona (6d) APG (4) - Añadir EUT y: Olanzapina (6) Aripiprazol (5) Quetiapina (5) Risperidona (5) Ziprasidona (5) APG (4) - Optimizar EUT y añadir: APG (5) Clozapina (5)
Inapropiadas			
	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir clozapina (3) - Añadir EUT y clozapina (3)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir clozapina (3) - Añadir EUT y clozapina (3)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir clozapina (3) - Añadir EUT y clozapina (2)

MANÍA

Manía. Primer episodio:

Leve-moderado	Grave sin síntomas psicóticos	Grave con síntomas psicóticos
Apropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Olanzapina (8) Quetiapina (8) Aripiprazol (7) Risperidona (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) AC + AA (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (9) AC + AA (9) Litio + APG (7) <u>En monoterapia:</u> Olanzapina (8) Quetiapina (8) Litio (7) Aripiprazol (7) Risperidona (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) AC + AA (8) Litio + APG (7)
Dudosas		
<u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) APG no haloperidol (5) Ziprasidona (5d) Clozapina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (5) Litio + AC (5)	<u>En monoterapia:</u> APG no haloperidol (6d) Carbamazepina (5) Oxcarbazepina (5) Valproato (5) Ziprasidona (4d) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (5)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (5) Olanzapina (5) Quetiapina (5) Risperidona (5) Ziprasidona (5) Carbamazepina (5) Oxcarbazepina (5) Valproato (5) Litio (4) Haloperidol (4) APG no haloperidol (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (6) AA + APG (5) Dos AA (5) <u>TEC (4)</u>

Manía. Primer episodio (continuación):

Leve-moderado	Grave sin síntomas psicóticos	Grave con síntomas psicóticos
Inapropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (3) Haloperidol (2) <u>Combinaciones:</u> Dos AA (3) AA + APG (2) <u>TEC (1)</u>	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (3) Haloperidol (2) Clozapina (2) <u>Combinaciones:</u> Dos AA (3) AA + APG (3) <u>TEC (2)</u>	<u>En monoterapia:</u> Clozapina (2) Lamotrigina (2)

Manía. Episodio segundo o posterior, sin tratamiento actual con eutimizantes:

Leve-moderado		Grave sin síntomas psicóticos
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida
Apropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (8) Litio + APG (7) AC + AA (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (8) Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) AC + AA (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (8) AC + AA (8) <u>En monoterapia:</u> Risperidona (7)

Grave con síntomas psicóticos			
	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (7) AC + AA (7) <u>En monoterapia:</u> Risperidona (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + APG (7) Litio + AC (7) AC + AA (7) <u>En monoterapia:</u> Olanzapina (7) Quetiapina (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (9) AC + AA (8) Litio + APG (7) Litio + AC (7)

Manía. Episodio segundo o posterior, sin tratamiento actual con eutimizantes (continuación)

Leve-moderado		Grave sin síntomas psicóticos
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida
Dudosas		
<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) Ziprasidona (5) APG no haloperidol(4) Clozapina (4) <u>Combinaciones:</u> Dos AA (5)	<u>En monoterapia:</u> APG no haloperidol (6) Haloperidol (5) Ziprasidona (5) Clozapina (5) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (6) Litio + AC (6) AA + APG (5) Dos AA (4)	<u>En monoterapia:</u> Olanzapina (7d) Quetiapina (7d) Litio (6) Aripiprazol (6) Carbamazepina (6) Valproato (6) Oxcarbazepina (5) APG no haloperidol (5d) Ziprasidona (4) Clozapina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (6,5) AA + APG (5) Dos AA (5)
Inapropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Haloperidol (3) Lamotrigina (2) <u>Combinaciones:</u> AA + APG (3) <u>TEC (1)</u>	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (3) <u>TEC (2)</u>	<u>En monoterapia:</u> Haloperidol (2) Lamotrigina (2) <u>TEC (2)</u>

a):

		Grave con síntomas psicóticos	
	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Carbamazepina (6) Valproato (6) Aripiprazol (5) Oxcarbazepina (5) APG no haloperidol (5d) Ziprasidona (5d) Clozapina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (6) AA + APG (4) Dos AA (4)	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) APG no haloperidol (6) Aripiprazol (6) Risperidona (6) Carbamazepina (6) Valproato (6) Clozapina (5) Oxcarbazepina (5) Ziprasidona (5d) Haloperidol (4) <u>Combinaciones:</u> AA + APG (5) Dos AA (5) <u>TEC (5)</u>	<u>En monoterapia:</u> APG no haloperidol (6) Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) Ziprasidona (6d) Litio (5) Haloperidol (5) Carbamazepina (5) Valproato (5) Oxcarbazepina (4) <u>Combinaciones:</u> Dos AA (6) AA + APG (5) <u>TEC (4)</u>
	<u>En monoterapia:</u> Haloperidol (3) Lamotrigina (2) <u>TEC (2)</u>	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (2)	<u>En monoterapia:</u> Clozapina (3) Lamotrigina (2)

Manía. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con eutimizantes:

Leve-moderado		Grave sin síntomas psicóticos
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida
Apropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (7)
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (8) Olanzapina (8) Quetiapina (8) Risperidona (7) Ziprasidona (7) - Añadir EUT (8) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (8) Olanzapina (8) Quetiapina (8) Risperidona (8) Ziprasidona (7) - Añadir EUT (8) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (8) Quetiapina (8) Risperidona (8) Aripiprazol (7) - Añadir EUT (7) - Añadir EUT y: APG (7) Quetiapina (7) Risperidona (7)

Grave con síntomas psicóticos		
No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
<p><u>En monoterapia:</u></p> <p>Optimizar EUT (8)</p> <p><u>Combinaciones:</u></p> <p>- Optimizar EUT y añadir:</p> <p>Olanzapina (8)</p> <p>Quetiapina (8)</p> <p>Risperidona (8)</p> <p>APG (7)</p> <p>Aripiprazol (7)</p> <p>- Añadir EUT (8)</p> <p>- Cambiar EUT y añadir:</p> <p>Aripiprazol (7)</p> <p>Olanzapina (7)</p> <p>Quetiapina (7)</p> <p>- Añadir EUT y</p> <p>Quetiapina (7)</p>	<p><u>En monoterapia:</u></p> <p>Optimizar EUT (7)</p> <p><u>Combinaciones:</u></p> <p>- Optimizar EUT y añadir:</p> <p>Aripiprazol (8)</p> <p>Olanzapina (8)</p> <p>Quetiapina (8)</p> <p>Risperidona (8)</p> <p>Ziprasidona (7)</p> <p>- Añadir EUT (8)</p> <p>- Añadir EUT y:</p> <p>APG (8)</p> <p>Olanzapina (8)</p> <p>Quetiapina (8)</p> <p>Aripiprazol (7)</p> <p>Risperidona (7)</p> <p>- Cambiar EUT y añadir:</p> <p>Olanzapina (7)</p> <p>Quetiapina (7)</p>	<p><u>En monoterapia:</u></p> <p>Optimizar EUT (8)</p> <p><u>Combinaciones:</u></p> <p>- Optimizar EUT y añadir:</p> <p>Quetiapina (9)</p> <p>Aripiprazol (8)</p> <p>Olanzapina (8)</p> <p>Risperidona (8)</p> <p>APG (7)</p> <p>Ziprasidona (7)</p> <p>- Añadir EUT y:</p> <p>Aripiprazol (8)</p> <p>Olanzapina (8)</p> <p>Quetiapina (8)</p> <p>Risperidona (8)</p> <p>APG (7)</p> <p>- Añadir EUT (7)</p> <p>- Cambiar EUT y añadir:</p> <p>Aripiprazol (7)</p> <p>Olanzapina (7)</p> <p>Quetiapina (7)</p> <p>Risperidona (7)</p> <p><u>TEC (7)</u></p>

Manía. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con eutimizantes (continuación)

Leve-moderado		Grave sin síntomas psicóticos
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida
Dudosas		
<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: APG (6) Clozapina (5)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Risperidona (6) APG (5) Ziprasidona (5d)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: APG (6) Ziprasidona (6) Clozapina (5)
- Cambiar EUT y añadir: Risperidona (6) Ziprasidona (6d) APG (5d) Clozapina (4)	- Optimizar EUT y añadir: APG (5) Clozapina (5)	- Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6)
- Añadir EUT y: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) APG (5) Ziprasidona (5) Clozapina (4)	- Añadir EUT y: APG (5) Aripiprazol (5d) Olanzapina (5d) Quetiapina (5d) Risperidona (5d) Ziprasidona (4)	- Añadir EUT y: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Ziprasidona (5d) Clozapina (4)
Inapropiadas		
<u>TEC (3)</u>	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir clozapina (3) - Añadir EUT y clozapina (3)	<u>TEC (3)</u>
	<u>TEC (2)</u>	

):

		Grave con síntomas psicóticos	
No ciclación rápida		Ciclación rápida	No ciclación rápida
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (6) Clozapina (5d) - Cambiar EUT y añadir: Risperidona (6) APG (5) Ziprasidona (5d) - Añadir EUT y: APG (6) Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Risperidona (6) Ziprasidona (5d) <u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (5)		<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6) <u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: APG (6) Clozapina (5) - Cambiar EUT y añadir: APG (6) Aripiprazol (6) Risperidona (6) Ziprasidona (6d) Clozapina (4d) - Añadir EUT y: Ziprasidona (7d) Clozapina (4d) <u>TEC (6d)</u>	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6) <u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: APG (6) Ziprasidona (6d) Clozapina (4d) - Añadir EUT y: Ziprasidona (6d) Clozapina (4d) - Optimizar EUT y añadir clozapina (5)
<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir clozapina (3) - Añadir EUT y clozapina (3) <u>TEC (3)</u>			

EPISODIO MIXTO

Episodio mixto. Primer episodio:

Leve-moderado	Grave sin síntomas psicóticos	Grave con síntomas psicóticos
Apropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Valproato (8) Litio (7) Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (8) Risperidona (8) Olanzapina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7) AC + AA (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) AC + AA (8) Litio + AC (7) Litio + APG (7) <u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7)

Episodio mixto. Primer episodio (continuación):

Leve-moderado	Grave sin síntomas psicóticos	Grave con síntomas psicóticos
Dudosas		
<u>En monoterapia:</u> Clozapina (6) APG no haloperidol (5d) Ziprasidona (5d) Lamotrigina (5d) Haloperidol (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6) Litio + AC (6) AC + AA (6) Litio + APG (5) AA + APG (5) Dos AA (5)	<u>En monoterapia:</u> APG no haloperidol (6) Litio (6) Aripiprazol (6) Ziprasidona (6) Clozapina (6d) Carbamazepina (6) Valproato (6) Haloperidol (5) Oxcarbazepina (5) Lamotrigina (4) <u>Combinaciones:</u> AA + APG (6) Dos AA (6) Litio + APG (5)	<u>En monoterapia:</u> APG no haloperidol (6) Litio (6) Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) Valproato (6) Clozapina (6d) Haloperidol (5) Ziprasidona (5) <u>Combinaciones:</u> Dos AA (5) AA + APG (4) <u>TEC (5d)</u>
Inapropiadas		
<u>TEC (3)</u>	<u>TEC (3)</u>	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (2)

Episodio mixto. Episodio segundo o posterior, sin tratamiento actual con eutimizantes:

Leve-moderado		Grave sin síntomas psicóticos
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida
Apropiadas		
<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (8) AC + AA (8) <u>En monoterapia:</u> Litio (7) Valproato (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) AC + AA (8) Litio + AC (7) <u>En monoterapia:</u> Litio (7) Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Carbamazepina (7) Valproato (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (8) AC + AA (8) Litio + APG (7) <u>En monoterapia:</u> Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) Carbamazepina (7) Valproato (7)
Dudosas		
<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Ziprasidona (6) Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) APG no haloperidol (5) Risperidona (5) Clozapina (4) Haloperidol (4) Lamotrigina (3d) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (6) Dos AA (5) AA + APG (4)	<u>En monoterapia:</u> APG no haloperidol (6d) Quetiapina (6) Risperidona (6) Haloperidol (5) Oxcarbazepina (5) Ziprasidona (5d) Lamotrigina (4) Clozapina (4d) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (6) Dos AA (4)	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Aripiprazol (6) Ziprasidona (6) Oxcarbazepina (6) APG no haloperidol (5) Clozapina (5) Lamotrigina (5) <u>Combinaciones:</u> Dos AA (5) AA + APG (4)
Inapropiadas		
<u>TEC</u> (2)	<u>Combinaciones:</u> AA + APG (3) <u>TEC</u> (2)	<u>En monoterapia:</u> Haloperidol (2) <u>TEC</u> (3)

Grave con síntomas psicóticos		
No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (7) AC + AA (7) <u>En monoterapia:</u> Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) Ziprasidona (7) Carbamazepina (7) Valproato (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) AC + AA (8) Litio + AC (7) <u>En monoterapia:</u> Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) Valproato (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) AC + AA (8) Litio + AC (7) Litio + APG (7) <u>En monoterapia:</u> Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) Valproato (7)
<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Oxcarbazepina (6) APG no haloperidol (5) Aripiprazol (5) Clozapina (5d) Lamotrigina (3d) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (6) AA + APG (5) Dos AA (5) <u>TEC</u> (4d)	<u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) Ziprasidona (6d) Litio (5) Aripiprazol (5) APG no haloperidol (4) Clozapina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (6) Dos AA (6) AA + APG (5) <u>TEC</u> (5)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (6) Carbamazepina (6) Litio (5) APG no haloperidol (5) Oxcarbazepina (5) Ziprasidona (5d) Clozapina (4) <u>Combinaciones:</u> Dos AA (6) AA + APG (5) <u>TEC</u> (5d)
<u>En monoterapia:</u> Haloperidol (3)	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (3) Haloperidol (3)	<u>En monoterapia:</u> Haloperidol (3) Lamotrigina (2)

Episodio mixto. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con eutimizantes:

Leve-moderado		Grave sin síntomas psicóticos
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida
Apropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8) <u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (8) Quetiapina (8) Risperidona (8) Aripiprazol (7) Ziprasidona (7) - Añadir EUT (8) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) - Añadir EUT y risperidona (7)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8) Cambiar EUT (7) <u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (8) Quetiapina (8) Aripiprazol (7) Risperidona (7) APG (7) - Cambiar EUT y añadir: Olanzapina (8) Quetiapina (8) Aripiprazol (7) - Añadir EUT (7)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8) Cambiar EUT (7) <u>Combinaciones:</u> - Añadir EUT (8) - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) - Añadir EUT y: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7)

		Grave con síntomas psicóticos	
	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (7) <u>Combinaciones:</u> - Añadir EUT (8) - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) - Añadir EUT y: Risperidona (7) APG (7)	<u>Combinaciones:</u> - Añadir EUT (8) - Añadir EUT y: Aripiprazol (8) Olanzapina (8) Quetiapina (8) Risperidona (8) APG (8) Ziprasidona (7) - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) APG (7) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) Risperidona (7) <u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (7) <u>TEC (7)</u>	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8) <u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Risperidona (8) Aripiprazol (7) Olanzapina (7) Quetiapina (7) APG (7) - Añadir EUT (7)

Episodio mixto. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con eutimizantes (continuación):

Leve-moderado		Grave sin síntomas psicóticos
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida
Dudosas		
<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6) <u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: APG (6) Clozapina (5) - Cambiar EUT y añadir: Ziprasidona (7d) APG (5) Clozapina (4d) - Añadir EUT y: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) APG (6) Clozapina (4) Ziprasidona (4d)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Risperidona (6) APG (5) Ziprasidona (5d) Clozapina (4) - Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (6d) Clozapina (4) - Añadir EUT y: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) APG (5) Ziprasidona (5d) Clozapina (4)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (6) APG (6) Clozapina (5d) - Cambiar EUT y añadir: Ziprasidona (7d) APG (6d) Clozapina (4d) - Añadir EUT y: APG (6) Ziprasidona (6d) Clozapina (5) <u>TEC (4)</u>
Inapropiadas		
<u>TEC (3)</u>	<u>TEC (2)</u>	

			Grave con síntomas psicóticos		
No ciclación rápida		Ciclación rápida	No ciclación rápida		
<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)		<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)		
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: APG (6) Ziprasidona (6d) Clozapina (4)		<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (7d) Clozapina (4)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (6d) Clozapina (4)		
- Cambiar EUT y añadir: APG (6) Ziprasidona (6d) Clozapina (4d)		- Cambiar EUT y añadir: Ziprasidona (7d) APG (6) Clozapina (4d)	- Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6)		
- Añadir EUT y: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Ziprasidona (6d) Clozapina (4)		- Añadir EUT y clozapina (4d)	APG (6) Ziprasidona (6d) Clozapina (4d)		
<u>TEC (4)</u>			- Añadir EUT y: Aripiprazol (6) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) APG (6) Ziprasidona (6d)		
			<u>TEC (6)</u>		
			<u>Combinaciones:</u> - Añadir EUT y clozapina (3)		

DEPRESIÓN

A) Trastorno bipolar tipo I

Depresión. Trastorno bipolar tipo I. Primer episodio:

Leve	Moderado	Grave sin síntomas psicóticos	Grave con síntomas psicóticos
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (8) Litio (7) Quetiapina (7)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (8) Litio (7) Lamotrigina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (7) AC + ISRS (7)	<u>Combinaciones:</u> AC + ISRS (8) Litio + ISRS (7) AA + ISRS (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (8) AC + ISRS (8) Litio + AA (7) <u>TEC (7)</u>
Dudosas			
<u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (6) Litio + AA (5) AC + ISRS (5) AA + ISRS (5) Litio + AC (4) <u>En monoterapia:</u> Valproato (5d) Carbamazepina (4) Oxcarbazepina (4)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (5) Litio + AC (5) AA + ISRS (5) AC + AA (4) <u>TEC (4)</u>	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Quetiapina (6) Lamotrigina (5) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (5) Litio + AA (5d) AC + AA (4) <u>TEC (5)</u>	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (7d) Litio (5) Lamotrigina (5) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (6) AA + ISRS (6) AC + AA (6) Litio + haloperidol (4)

Depresión. Trastorno bipolar tipo I. Primer episodio (continuación):

Leve	Moderado	Grave sin síntomas psicóticos	Grave con síntomas psicóticos
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Aripiprazol (2)	Carbamazepina (3)	Olanzapina (3)	Carbamazepina (3)
Olanzapina (2)	Oxcarbazepina (3)	Carbamazepina (3)	Oxcarbazepina (3)
Risperidona (2)	Valproato (3)	Oxcarbazepina (3)	Valproato (3)
Ziprasidona (2)	Aripiprazol (2)	Valproato (3)	Aripiprazol (2)
Clozapina (2)	Olanzapina (2)	Aripiprazol (2)	Olanzapina (2)
Haloperidol (1)	Risperidona (2)	Risperidona (2)	Risperidona (2)
<u>Combinaciones:</u>	Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)
AC + AA (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)
Dos AA (2)	Haloperidol (1)	Haloperidol (1)	Haloperidol (2)
Litio + haloperidol (1)	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
AA + haloperidol (1)	Litio + haloperidol (2)	AA + haloperidol (2)	Dos AA (2)
<u>TEC (2)</u>	AA + haloperidol (2)	Litio + haloperidol (2)	AA + haloperidol (2)
	Dos AA (2)	Dos AA (1)	

Depresión. Trastorno bipolar tipo I. Episodio segundo o posterior, sin tratamiento actual con eutimizantes:

– Episodio leve o moderado:

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Quetiapina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (7)	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (8) Litio (7) Quetiapina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (8)
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (8d) Valproato (5) Carbamazepina (4) Oxcarbazepina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (5) Litio + AC (5) AC + AA (5)	<u>En monoterapia:</u> Valproato (6) Carbamazepina (4) Oxcarbazepina (4) <u>Combinaciones:</u> AC + ISRS (6) AA + ISRS (5) Litio + AA (4) AC + AA (4) Litio + AC (4d)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Lamotrigina (6) Carbamazepina (5) Valproato (5) Risperidona (4) Oxcarbazepina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6) AC + AA (6)	<u>En monoterapia:</u> Valproato (6) Carbamazepina (4) Oxcarbazepina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6) AC + AA (6) AC + ISRS (6) Litio + AC (5,5) AA + ISRS (5)

– Episodio leve o moderado (continuación):

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Clozapina (2)	Aripiprazol (3)	Clozapina (2)	Aripiprazol (3)
Aripiprazol (1)	Olanzapina (3)	Aripiprazol (1)	Olanzapina (3)
Olanzapina (1)	Risperidona (3)	Olanzapina (1)	Risperidona (3)
Risperidona (1)	Ziprasidona (3)	Ziprasidona (1)	Ziprasidona (3)
Ziprasidona (1)	Clozapina (3)	Haloperidol (1)	Clozapina (3)
Haloperidol (1)	Haloperidol (1)	<u>Combinaciones:</u>	Haloperidol (1)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	Litio + haloperidol (2)	<u>Combinaciones:</u>
Litio + haloperidol (2)	Litio + haloperidol (2)	Dos AA (2)	Litio + haloperidol (2)
AA + haloperidol (2)	AA + haloperidol (2)	AA + haloperidol (1)	AA + haloperidol (2)
Dos AA (2)	Dos AA (2)	<u>TEC (3)</u>	Dos AA (2)
<u>TEC (2)</u>	<u>TEC (2)</u>		<u>TEC (3)</u>

Depresión. Trastorno bipolar tipo I. Episodio segundo o posterior, sin tratamiento actual con eutimizantes:

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos:

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>TEC (8)</u>	<u>Combinaciones:</u>
Quetiapina (7)	Litio + ISRS (8)	<u>En monoterapia:</u>	Litio + ISRS (8)
<u>Combinaciones:</u>	Litio + AA (7)	Quetiapina (7)	Litio + AA (7)
Litio + AA (7)	Litio + AC (7)	<u>Combinaciones:</u>	AC + AA (7)
Litio + AC (7)	AC + AA (7)	Litio + AA (7)	AA + ISRS (7)
AC + AA (7)	AC + ISRS (7)	Litio + AC (7)	<u>TEC (8)</u>
	<u>En monoterapia:</u>		
	Litio (7)		
	<u>TEC (7)</u>		

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Lamotrigina (5) Valproato (5) Clozapina (4) Carbamazepina (4) Oxcarbazepina (4) TEC (5)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Lamotrigina (6) Valproato (5) Carbamazepina (4) <u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (5)	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Lamotrigina (5) Valproato (5) Carbamazepina (4) Oxcarbazepina (4) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (6d)	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Quetiapina (6) Valproato (5) Lamotrigina (4d) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (7d) AC + ISRS (5)
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (1) Olanzapina (1) Risperidona (1) Ziprasidona (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) AA + haloperidol (1) Dos AA (1)	<u>En monoterapia:</u> Olanzapina (3) Risperidona (3) Clozapina (3) Oxcarbazepina (3) Aripiprazol (2) Ziprasidona (2) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (3) AA + haloperidol (1) Dos AA (2)	<u>En monoterapia:</u> Clozapina (3) Olanzapina (2) Aripiprazol (1) Risperidona (1) Ziprasidona (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (3) AA + haloperidol (1) Dos AA (1)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (3) Olanzapina (3) Risperidona (3) Ziprasidona (3) Clozapina (3) Carbamazepina (3) Oxcarbazepina (3) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) AA + haloperidol (2) Dos AA (2)

Depresión. Trastorno bipolar tipo I. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con litio:

- Episodio leve o moderado:

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (9)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (8) - Añadir EUT (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (8) - Añadir EUT (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (7) - Añadir EUT (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: ISRS (8) Quetiapina (7) - Añadir EUT (8)
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (5)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (5)
<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (5,5) Olanzapina (5) - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (5) Olanzapina (5d) - Añadir EUT y: Quetiapina (5d) Olanzapina (4)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: ISRS (7d) Olanzapina (5) Aripiprazol (5d) - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) ISRS (4) - Añadir EUT y: Quetiapina (5) ISRS (5d) Olanzapina (4)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (5) Olanzapina (5) - Añadir EUT y: Quetiapina (5) Olanzapina (4) <u>TEC (4)</u>	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) ISRS (5) Aripiprazol (4) Olanzapina (4) Risperidona (4) - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (5) Aripiprazol (4) - Añadir EUT y: Quetiapina (5) Olanzapina (4) ISRS (4)

– Episodio leve o moderado (continuación):

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>TEC (3)</u>
- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	<u>Combinaciones:</u>
Clozapina (3)	Risperidona (3)	Ziprasidona (3)	- Añadir EUT y:
Risperidona (2)	Ziprasidona (3)	Clozapina (3)	Aripiprazol (3)
Ziprasidona (2)	Clozapina (2)	Risperidona (2)	Risperidona (2)
Haloperidol (1)	Haloperidol (1)	Haloperidol (1)	Ziprasidona (2)
- Añadir EUT y:	- Cambiar EUT y añadir:	- Añadir EUT y:	Clozapina (2)
Aripiprazol (3)	Aripiprazol (3)	Aripiprazol (3)	Haloperidol (2)
Risperidona (2)	Risperidona (2)	Risperidona (2)	- Cambiar EUT y añadir:
Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)
Clozapina (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)
Haloperidol (1)	Haloperidol (1,5)	Haloperidol (1)	Haloperidol (1)
- Cambiar EUT y añadir:	- Añadir EUT y:	- Cambiar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:
Aripiprazol (2)	Aripiprazol (3)	Risperidona (2)	Risperidona (2)
Risperidona (2)	Risperidona (2)	Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)
Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)
Clozapina (2)	Clozapina (2)	Haloperidol (1)	Haloperidol (1)
Haloperidol (2)	Haloperidol (2)		
<u>TEC (2)</u>	<u>TEC (2)</u>		

Depresión. Trastorno bipolar tipo I. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con litio:

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos:

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (9)	Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (8)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Añadir EUT (8)	- Optimizar EUT y añadir:	- Añadir EUT (8)	- Optimizar EUT y añadir:
- Optimizar EUT y añadir:	ISRS (9)	- Optimizar EUT y añadir:	ISRS (8)
Quetiapina (8)	Quetiapina (7)	Quetiapina (8)	Quetiapina (8)
- Añadir EUT y:	- Añadir EUT (7)	- Añadir EUT y:	Olanzapina (7)
Quetiapina (7)	<u>TEC (7)</u>	Quetiapina (8)	- Añadir EUT (7)
- Cambiar EUT y añadir:		<u>TEC (8)</u>	- Cambiar EUT y añadir:
Quetiapina (7)			Quetiapina (7)
<u>TEC (7)</u>			- Añadir EUT y:
			Quetiapina (7)
			<u>TEC (8)</u>

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Optimizar EUT y añadir:	- Añadir EUT y:	- Añadir EUT y:	- Cambiar EUT y añadir:
Olanzapina (6)	ISRS (6)	Olanzapina (6)	ISRS (6)
Aripiprazol (4)	Quetiapina (5)	Risperidona (5)	Olanzapina (5d)
- Cambiar EUT y añadir:	Olanzapina (4)	Aripiprazol (4)	Aripiprazol (4)
Olanzapina (6d)	- Optimizar EUT y añadir:	Haloperidol (4)	Risperidona (4)
Aripiprazol (4)	Olanzapina (5)	- Optimizar EUT y añadir:	- Añadir EUT y:
- Añadir EUT y:	Aripiprazol (4)	Olanzapina (6)	Olanzapina (6)
Aripiprazol (4)	- Cambiar EUT y añadir:	Aripiprazol (5)	ISRS (6)
Olanzapina (4)	Quetiapina (5)	Risperidona (4)	Risperidona (4)
	ISRS (5)	Ziprasidona (3d)	- Optimizar EUT y añadir:
	Aripiprazol (4)	- Cambiar EUT y añadir:	Aripiprazol (5)
	Olanzapina (4d)	Quetiapina (6)	Risperidona (5)
		Olanzapina (5)	Haloperidol (5)
		Risperidona (5)	Ziprasidona (3d)
		Aripiprazol (4)	
		Ziprasidona (3d)	

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Optimizar EUT y añadir:	- Añadir EUT y:	- Añadir EUT y:	- Añadir EUT y:
Risperidona (3)	Aripiprazol (3)	Ziprasidona (3)	Aripiprazol (3)
Ziprasidona (2)	Risperidona (2)	Clozapina (3)	Ziprasidona (3)
Clozapina (2)	Ziprasidona (2)	- Optimizar EUT y añadir:	Clozapina (2)
Haloperidol (1)	Clozapina (2)	Clozapina (3)	Haloperidol (2)
- Añadir EUT y:	Haloperidol (2)	Haloperidol (1)	- Cambiar EUT y añadir:
Risperidona (3)	- Optimizar EUT y añadir:	- Cambiar EUT y añadir:	Ziprasidona (3)
Ziprasidona (2)	Risperidona (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)
Clozapina (2)	Ziprasidona (2)	Haloperidol (2)	Haloperidol (1)
Haloperidol (1)	Clozapina (2)		- Optimizar EUT y añadir:
- Cambiar EUT y añadir:	Haloperidol (2)		Clozapina (2)
Risperidona (2)	- Cambiar EUT y añadir:		
Ziprasidona (2)	Risperidona (2)		
Clozapina (2)	Ziprasidona (2)		
Haloperidol (2)	Clozapina (2)		
	Haloperidol (1)		

Depresión. Trastorno bipolar tipo I. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con anticonvulsivante:

– Episodio leve o moderado:

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (9)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (9)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (8) - Añadir EUT (8)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: ISRS (8) - Añadir EUT (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (8) - Añadir EUT (8)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: ISRS (8) Quetiapina (7) - Cambiar EUT y añadir: ISRS (8) - Añadir EUT (7)
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)
<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (6) Olanzapina (5d) Ziprasidona (4) - Añadir EUT y: Quetiapina (5)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) ISRS (5) Risperidona (4) Ziprasidona (4) - Añadir EUT y: Quetiapina (5) Olanzapina (4) ISRS (4)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (6) Aripiprazol (5) - Añadir EUT y: Quetiapina (6) Aripiprazol (4) Olanzapina (4)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (4) Risperidona (4) - Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (4) Olanzapina (4) - Añadir EUT y: Quetiapina (5d) ISRS (4)

– Episodio leve o moderado (continuación):

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Risperidona (3) Clozapina (3) Haloperidol (2) - Añadir EUT y: Aripiprazol (3) Olanzapina (3) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1) - Cambiar EUT y añadir: Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (2) <u>TEC (2)</u>	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Clozapina (3) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Haloperidol (1) - Añadir EUT y: Aripiprazol (3) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (2) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (2) Clozapina (2) Haloperidol (1) <u>TEC (2)</u>	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (3) Clozapina (3) Risperidona (2) Haloperidol (1) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (3) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (2) - Añadir EUT y: Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1) <u>TEC (2)</u>	<u>TEC (3)</u> <u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Clozapina (3) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Haloperidol (1) - Añadir EUT y: Aripiprazol (3) Olanzapina (3) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (2) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)

Depresión. Trastorno bipolar tipo I. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con anticonvulsivante:

- Episodio grave con o sin síntomas psicóticos:

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Optimizar EUT (9)	Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (8)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Añadir EUT (8)	- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:
- Optimizar EUT y añadir:	ISRS (8)	Quetiapina (8)	Quetiapina (8)
Quetiapina (8)	Quetiapina (7)	- Añadir EUT y:	ISRS (8)
- Añadir EUT y:	- Cambiar EUT y añadir:	Olanzapina (8)	Olanzapina (7)
Quetiapina (7)	ISRS (8)	Quetiapina (8)	- Cambiar EUT y añadir:
<u>TEC (7)</u>	- Añadir EUT (7)	- Añadir EUT (7)	Quetiapina (7)
	<u>TEC (7)</u>	<u>TEC (8)</u>	ISRS (7)
			- Añadir EUT (7)
			- Añadir EUT y:
			ISRS (7)
			Quetiapina (7)
			<u>TEC (8)</u>

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)
<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (4d) - Añadir EUT y: Olanzapina (6d) Aripiprazol (4) - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (5) Risperidona (4)	<u>Combinaciones:</u> - Añadir EUT y: ISRS (6) Quetiapina (6d) Olanzapina (4) - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (5d) Aripiprazol (4) Risperidona (4)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) Risperidona (4) - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (5) Aripiprazol (4) Risperidona (4) - Añadir EUT y: Risperidona (5) Aripiprazol (5d) Haloperidol (4)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Olanzapina (6) Aripiprazol (5) Risperidona (5) Ziprasidona (4) - Añadir EUT y: Olanzapina (6) Risperidona (5) Aripiprazol (4) Ziprasidona (4) - Optimizar EUT y añadir: Risperidona (5) Aripiprazol (4) Ziprasidona (3d)

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)	- Añadir EUT y: Ziprasidona (3) Aripiprazol (2) Risperidona (2) Clozapina (2)	- Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (3) Haloperidol (3) Clozapina (2) - Cambiar EUT y añadir: Ziprasidona (3)	- Optimizar EUT y añadir: Haloperidol (3) Clozapina (2) - Añadir EUT y: Clozapina (2)
- Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (3) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (2)	Haloperidol (2)	Clozapina (2) Haloperidol (2)	Haloperidol (2)
- Añadir EUT y: Risperidona (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)	- Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1) - Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (2) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)	- Añadir EUT y: Ziprasidona (3) Clozapina (2)	- Cambiar EUT y añadir: Clozapina (2) Haloperidol (1)

B) Trastorno bipolar tipo II

Depresión. Trastorno bipolar tipo II. Primer episodio:

Leve	Moderado	Grave sin síntomas psicóticos	Grave con síntomas psicóticos
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Quetiapina (8) Lamotrigina (8)	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (8) Litio (7) Quetiapina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (7) AC + ISRS (7)	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (8) Quetiapina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (8) AC + ISRS (8)	<u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (8) Litio + AA (7,5) AC + ISRS (7) <u>TEC (8)</u> <u>En monoterapia:</u> Quetiapina (7)
Dudosas			
<u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (6) AC + ISRS (6) Litio + AA (5) AA + ISRS (5) Litio + AC (4) AC + AA (4) <u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (5) Valproato (5) Oxcarbazepina (4)	<u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (6) Litio + AA (5) Litio + AC (5) AC + AA (4) <u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (5) Valproato (5) Olanzapina (4) Oxcarbazepina (4)	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Valproato (5) Carbamazepina (4) Oxcarbazepina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (6) AA + ISRS (6) AC + AA (5) Litio + AA (2d) <u>TEC (6)</u>	<u>Combinaciones:</u> Litio + AC (6) AA + ISRS (6) AC + AA (6) <u>En monoterapia:</u> Litio (5) Lamotrigina (4)

Depresión. Trastorno bipolar tipo II. Primer episodio (continuación):

Leve	Moderado	Grave sin síntomas psicóticos	Grave con síntomas psicóticos
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Olanzapina (3)	Aripiprazol (3)	Olanzapina (3)	Carbamazepina (3)
Risperidona (3)	Risperidona (3)	Aripiprazol (2)	Oxcarbazepina (3)
Ziprasidona (3)	Ziprasidona (2)	Risperidona (2)	Valproato (3)
Aripiprazol (2)	Clozapina (2)	Ziprasidona (2)	Aripiprazol (2)
Clozapina (2)	Haloperidol (1)	Clozapina (2)	Olanzapina (2)
Haloperidol (1)	<u>TEC (3)</u>	Haloperidol (1)	Risperidona (2)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	Ziprasidona (2)
Litio + haloperidol (2)	Litio + haloperidol (2)	Litio + haloperidol (2)	Clozapina (2)
AA + haloperidol (2)	AA + haloperidol (2)	AA + haloperidol (2)	Haloperidol (1)
Dos AA (2)	Dos AA (2)	Dos AA (2)	<u>Combinaciones:</u>
<u>TEC (2)</u>			Litio + haloperidol (2)
			AA + haloperidol (2)
			Dos AA (2)

Depresión. Trastorno bipolar tipo II. Episodio segundo o posterior, sin tratamiento actual con eutimizantes:

– Episodio leve o moderado:

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Litio (8)	Lamotrigina (8)	Litio (8)	Lamotrigina (9)
Lamotrigina (8)	Litio (7)	Lamotrigina (8)	Litio (8)
	Quetiapina (7)	Quetiapina (7)	Quetiapina (7)
	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
	Litio + ISRS (7)	Litio + AC (7)	Litio + ISRS (7)
	AC + ISRS (7)		
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Quetiapina (6)	Valproato (6)	Valproato (6)	Valproato (6)
Valproato (6)	Olanzapina (5)	Oxcarbazepina (5)	Oxcarbazepina (5)
Olanzapina (5d)	Carbamazepina (5)	Olanzapina (5d)	Olanzapina (4)
Aripiprazol (4)	Oxcarbazepina (5)	Risperidona (4)	Carbamazepina (4)
Oxcarbazepina (4d)	<u>Combinaciones:</u>	Carbamazepina (4d)	<u>Combinaciones:</u>
<u>Combinaciones:</u>	Litio + AC (5)	<u>Combinaciones:</u>	Litio + AA (6)
Litio + AA (5)	AA + ISRS (5)	Litio + AA (5)	Litio + AC (6)
Litio + AC (5)	Litio + AA (5)	AC + AA (5)	AC + AA (6)
AC + AA (5)	AC + AA (5)		AC + ISRS (6)
			AA + ISRS (5)

– Episodio leve o moderado (continuación):

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (3) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (3) Risperidona (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)	<u>TEC (3)</u> <u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (3) Risperidona (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)
<u>Combinaciones:</u> Dos AA (3) Litio + haloperidol (2) AA + haloperidol (1)	<u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) AA + haloperidol (2) Dos AA (2)	<u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) Dos AA (2) AA + haloperidol (1)	<u>TEC (3)</u> <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) AA + haloperidol (2) Dos AA (2)
<u>TEC (1)</u>	<u>TEC (1)</u>		<u>Dos AA (2)</u>

Depresión. Trastorno bipolar tipo II. Episodio segundo o posterior, sin tratamiento actual con eutimizantes:

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos:

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8)	<u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (8)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8)
<u>En monoterapia:</u> Litio (7)	Litio + AA (7)	Litio + AC (8)	AA + ISRS (8)
Lamotrigina (7)	AA + ISRS (7)	AC + AA (7)	Litio + ISRS (7)
<u>TEC (7)</u>	AC + ISRS (7)	<u>TEC (8)</u>	<u>TEC (8)</u>
	<u>En monoterapia:</u> Litio (7) Lamotrigina (7)		
	<u>TEC (7)</u>		

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Valproato (5) Olanzapina (4) Oxcarbazepina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6) AC + AA (6)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Olanzapina (4) Valproato (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (6) AC + AA (6) Dos AA (4)	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Lamotrigina (5d) Olanzapina (4) Quetiapina (4) Valproato (4)	<u>En monoterapia:</u> Litio (6) Quetiapina (6d) Olanzapina (5) Valproato (5) Lamotrigina (4d) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (7d) AC + ISRS (6) Litio + AC (6d)
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Carbamazepina (3) Clozapina (2) Aripiprazol (1) Ziprasidona (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) Dos AA (2) AA + haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (3) Oxcarbazepina (3) Aripiprazol (2) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) AA + haloperidol (2)	<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Clozapina (2) Carbamazepina (2) Oxcarbazepina (2) Aripiprazol (1) Ziprasidona (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) Dos AA (2) AA + haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (3) Risperidona (3) Ziprasidona (3) Clozapina (2) Carbamazepina (2) Oxcarbazepina (2) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + haloperidol (2) AA + haloperidol (2) Dos AA (2)

Depresión. Trastorno bipolar tipo II. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con litio:

– Episodio leve o moderado:

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (9)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (9)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (8) - Añadir EUT (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: ISRS (8) Quetiapina (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (8) - Añadir EUT (8)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (8) ISRS (7) - Añadir EUT (7)
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (5)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (6) Aripiprazol (4) - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (5) Olanzapina (4) Risperidona (4)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (6d) Aripiprazol (4) - Añadir EUT (4) - Añadir EUT y: Quetiapina (4) - Cambiar EUT y añadir: ISRS (4) Quetiapina (4d) Olanzapina (3d)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (5) Aripiprazol (4d) Ziprasidona (2d) - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (5) Olanzapina (4) - Añadir EUT y: Quetiapina (4d) Olanzapina (3d)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (6) Aripiprazol (4) Ziprasidona (2d) - Añadir EUT y: ISRS (6) Quetiapina (4) - Cambiar EUT y añadir: Olanzapina (6d) ISRS (5) Quetiapina (4d)

– Episodio leve o moderado (continuación):

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>TEC (3)</u>
- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	<u>Combinaciones:</u>
Risperidona (3)	Risperidona (3)	Risperidona (3)	- Optimizar EUT y añadir:
Ziprasidona (2)	Ziprasidona (3)	Clozapina (2)	Risperidona (3)
Clozapina (2)	Clozapina (2)	Haloperidol (1)	Clozapina (2)
Haloperidol (1)	Haloperidol (1)	- Cambiar EUT y añadir:	Haloperidol (1)
- Añadir EUT y:	- Añadir EUT y:	Aripiprazol (3)	- Cambiar EUT y añadir:
Olanzapina (3)	Olanzapina (3)	Risperidona (3)	Risperidona (3)
Quetiapina (3)	ISRS (3)	Ziprasidona (2)	Aripiprazol (2)
Aripiprazol (2)	Aripiprazol (2)	Clozapina (2)	Ziprasidona (2)
Risperidona (2)	Risperidona (2)	Haloperidol (2)	Clozapina (2)
Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)	- Añadir EUT y:	Haloperidol (1)
Clozapina (1)	Clozapina (2)	Aripiprazol (3)	- Añadir EUT y:
Haloperidol (1)	Haloperidol (1)	Risperidona (3)	Aripiprazol (3)
- Cambiar EUT y añadir:	- Cambiar EUT y añadir:	Ziprasidona (2)	Olanzapina (3)
Aripiprazol (3)	Aripiprazol (2)	Clozapina (2)	Risperidona (2)
Ziprasidona (2)	Risperidona (2)	Haloperidol (1)	Ziprasidona (2)
Clozapina (2)	Ziprasidona (2)	<u>TEC (3)</u>	Clozapina (2)
Haloperidol (2)	Clozapina (2)		Haloperidol (1)
<u>TEC (1)</u>	Haloperidol (1)		
	<u>TEC (1)</u>		

Depresión. Trastorno bipolar tipo II. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con litio:

- Episodio grave con o sin síntomas psicóticos:

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (7)	Optimizar EUT (8)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Añadir EUT (8)	- Optimizar EUT y añadir:	- Añadir EUT (8)	- Optimizar EUT y añadir:
- Optimizar EUT y añadir:	ISRS (8)	- Añadir EUT y:	Quetiapina (8)
Quetiapina (7)	Quetiapina (7)	Quetiapina (8)	ISRS (7)
- Añadir EUT y:	- Añadir EUT (8)	Olanzapina (7)	- Añadir EUT (7)
Quetiapina (7)	- Cambiar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Cambiar EUT y añadir:
- Cambiar EUT y añadir:	Quetiapina (7)	Quetiapina (7)	Olanzapina (7)
Quetiapina (7)	- Añadir EUT y:	- Cambiar EUT y añadir:	Quetiapina (7)
<u>TEC (7)</u>	Quetiapina (7)	Quetiapina (7)	ISRS (7)
	ISRS (7)	<u>TEC (8)</u>	- Añadir EUT y:
	<u>TEC (7)</u>		Olanzapina (7)
			Quetiapina (7)
			ISRS (7)
			<u>TEC (8)</u>

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Añadir EUT y:	- Optimizar EUT y añadir:
Olanzapina (6d)	Olanzapina (6)	Risperidona (6)	Olanzapina (6)
- Cambiar EUT y añadir:	Aripiprazol (4)	Aripiprazol (6d)	Aripiprazol (5d)
Olanzapina (7d)	Ziprasidona (3d)	Ziprasidona (3d)	Risperidona (4)
- Añadir EUT y:	- Cambiar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	Haloperidol (4)
Olanzapina (5)	Olanzapina (6)	Olanzapina (6d)	Ziprasidona (3d)
	ISRS (6)	Aripiprazol (4)	- Cambiar EUT y añadir:
	- Añadir EUT y:	Risperidona (4)	Risperidona (5)
	Olanzapina (6)	- Cambiar EUT y añadir:	Aripiprazol (4)
		Olanzapina (6d)	- Añadir EUT y:
		Aripiprazol (4)	Risperidona (4)
		Risperidona (4)	Aripiprazol (3d)
			Ziprasidona (3d)

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Cambiar EUT y añadir:
Aripiprazol (3)	Risperidona (3)	Ziprasidona (3)	Ziprasidona (3)
Risperidona (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)
Ziprasidona (2)	Haloperidol (1)	Haloperidol (2)	Haloperidol (1)
Clozapina (2)	- Cambiar EUT y añadir:	- Cambiar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:
Haloperidol (1)	Risperidona (3)	Ziprasidona (3)	Clozapina (2)
- Cambiar EUT y añadir:	Aripiprazol (2)	Clozapina (2)	- Añadir EUT y:
Aripiprazol (3)	Ziprasidona (2)	Haloperidol (2)	Clozapina (2)
Risperidona (3)	Clozapina (2)	- Añadir EUT y:	Haloperidol (2)
Ziprasidona (2)	Haloperidol (1)	Clozapina (2)	
Clozapina (2)	- Añadir EUT y:	Haloperidol (2)	
Haloperidol (2)	Aripiprazol (3)		
- Añadir EUT y:	Risperidona (3)		
Aripiprazol (2)	Ziprasidona (2)		
Risperidona (2)	Clozapina (2)		
Ziprasidona (2)	Haloperidol (2)		
Clozapina (2)			
Haloperidol (1)			

Depresión. Trastorno bipolar tipo II. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con anticonvulsivante:

– Episodio leve o moderado:

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (9)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (9)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)	<u>En monoterapia:</u> Optimizar EUT (8)
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (7) - Añadir EUT (7)	<u>Combinaciones:</u> - Añadir EUT (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (8) - Añadir EUT (7)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Quetiapina (7) ISRS (7) - Añadir EUT (7)
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (5)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (5)	<u>En monoterapia:</u> Cambiar EUT (6)
<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (7d) Aripiprazol (5) Risperidona (4) - Cambiar EUT y añadir: Olanzapina (5) Quetiapina (5) - Añadir EUT y: Olanzapina (5d) Quetiapina (4d)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: ISRS (7d) Quetiapina (6) Olanzapina (5d) Risperidona (4) - Cambiar EUT y añadir: ISRS (6) Quetiapina (4) - Añadir EUT y: Quetiapina (4)	<u>Combinaciones:</u> - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (6) Aripiprazol (4) - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) Olanzapina (5) Risperidona (4) - Añadir EUT y: Olanzapina (4) Quetiapina (4)	<u>Combinaciones:</u> - Cambiar EUT y añadir: Quetiapina (6) ISRS (6) Olanzapina (5d) - Añadir EUT y: ISRS (6) Quetiapina (4) - Optimizar EUT y añadir: Olanzapina (5) Ziprasidona (2d)

– Episodio leve o moderado (continuación):

Leve		Moderado	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>TEC (3)</u>
- Cambiar EUT y añadir:	- Cambiar EUT y añadir:	- Añadir EUT y:	<u>Combinaciones:</u>
Risperidona (3)	Olanzapina (3)	Aripiprazol (3)	- Optimizar EUT y añadir:
Aripiprazol (2)	Risperidona (3)	Risperidona (2)	Aripiprazol (3)
Ziprasidona (2)	Ziprasidona (3)	Ziprasidona (2)	Risperidona (2)
Clozapina (2)	Aripiprazol (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)
Haloperidol (2)	Clozapina (2)	Haloperidol (1)	Haloperidol (1)
- Optimizar EUT y añadir:	Haloperidol (1)	<u>TEC (3)</u>	- Cambiar EUT y añadir:
Ziprasidona (2)	- Añadir EUT y:	- Optimizar EUT y añadir:	Risperidona (3)
Clozapina (2)	Olanzapina (3)	Risperidona (2)	Aripiprazol (2)
Haloperidol (1)	ISRS (3)	Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)
- Añadir EUT y:	Aripiprazol (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)
Aripiprazol (2)	Risperidona (2)	Haloperidol (1)	Haloperidol (1)
Risperidona (2)	Ziprasidona (2)	- Cambiar EUT y añadir:	- Añadir EUT y:
Ziprasidona (2)	Clozapina (2)	Aripiprazol (2)	Olanzapina (3)
Clozapina (2)	Haloperidol (1)	Ziprasidona (2)	Aripiprazol (2)
Haloperidol (1)	- Optimizar EUT y añadir:	Clozapina (2)	Risperidona (2)
<u>TEC (1)</u>	Aripiprazol (2)	Haloperidol (1)	Ziprasidona (2)
	Ziprasidona (2)		Clozapina (2)
	Clozapina (2)		Haloperidol (1)
	Haloperidol (1)		
	<u>TEC (1)</u>		

Depresión. Trastorno bipolar tipo II. Episodio segundo o posterior, en tratamiento actual con anticonvulsivante:

- Episodio grave con o sin síntomas psicóticos:

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (8)	Optimizar EUT (7)	Optimizar EUT (8)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>TEC (8)</u>	<u>TEC (8)</u>
- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
Quetiapina (8)	ISRS (8)	- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:
- Añadir EUT (7)	Quetiapina (7)	Quetiapina (7)	ISRS (8)
<u>TEC (7)</u>	- Cambiar EUT y añadir:	- Cambiar EUT y añadir:	Quetiapina (7)
	Quetiapina (8)	Quetiapina (7)	- Cambiar EUT y añadir:
	ISRS (8)	- Añadir EUT (7)	Quetiapina (7)
	- Añadir EUT (7)	- Añadir EUT y:	- Añadir EUT (7)
	- Añadir EUT y:	Quetiapina (7)	- Añadir EUT y:
	ISRS (7)	Olanzapina (7)	Olanzapina (7)
	<u>TEC (7)</u>		Quetiapina (7)
			ISRS (7)

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)	Cambiar EUT (6)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Cambiar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:	- Optimizar EUT y añadir:
Olanzapina (7d)	Olanzapina (6)	Olanzapina (6)	Olanzapina (6)
Quetiapina (7d)	Risperidona (4)	Risperidona (4)	Risperidona (4)
Risperidona (4)	- Cambiar EUT y añadir:	Haloperidol (4)	Aripiprazol (4d)
- Optimizar EUT y añadir:	Olanzapina (6)	Aripiprazol (4d)	Ziprasidona (3d)
Olanzapina (6)	- Añadir EUT y:	- Cambiar EUT y añadir:	- Cambiar EUT y añadir:
Risperidona (4)	Olanzapina (6)	Olanzapina (5)	ISRS (6)
Ziprasidona (2d)	Quetiapina (6)	Risperidona (5)	Olanzapina (6d)
- Añadir EUT y:		Aripiprazol (4)	Aripiprazol (4)
Olanzapina (6d)		- Añadir EUT y:	Risperidona (4)
Quetiapina (6d)		Risperidona (5)	- Añadir EUT y:
		Aripiprazol (5d)	Risperidona (4)
		Ziprasidona (2d)	Aripiprazol (4d)
			Ziprasidona (3d)

– Episodio grave con o sin síntomas psicóticos (continuación):

Grave sin síntomas psicóticos		Grave con síntomas psicóticos	
Ciclación rápida	No ciclación rápida	Ciclación rápida	No ciclación rápida
Inapropiadas			
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
- Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (3) Clozapina (2) Haloperidol (1)	- Optimizar EUT y añadir: Aripiprazol (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2)	- Optimizar EUT y añadir: Ziprasidona (3) Clozapina (2)	- Optimizar EUT y añadir: Haloperidol (3) Clozapina (2)
- Cambiar EUT y añadir: Aripiprazol (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (2)	- Cambiar EUT y añadir: Haloperidol (1) Risperidona (3) Aripiprazol (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2)	- Cambiar EUT y añadir: Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (2)	- Añadir EUT y: Clozapina (3) Haloperidol (2)
- Añadir EUT y: Aripiprazol (3) Risperidona (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)	- Añadir EUT y: Risperidona (3) Aripiprazol (2) Risperidona (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) Haloperidol (1)	- Añadir EUT y: Clozapina (2) Haloperidol (2)	- Cambiar EUT y añadir: Ziprasidona (3) Clozapina (2) Haloperidol (2)

MANTENIMIENTO A LARGO PLAZO

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de hipomanía:

Asintomático en la fase estable	Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable
Apropiadas	
<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Quetiapina (7) Valproato (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Quetiapina (7)
Dudosas	
<u>En monoterapia:</u> Olanzapina (6) Risperidona (6d) Aripiprazol (5) Lamotrigina (5) Oxcarbazepina (5d) Carbamazepina (4d) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (4) Litio + AC (4) AC + AA (4)	<u>En monoterapia:</u> Olanzapina (6) Oxcarbazepina (6) Valproato (6) Aripiprazol (4) Risperidona (4) Ziprasidona (4) Carbamazepina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (6) Litio + ISRS (6) AC + ISRS (5) Litio + AA (4)

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de hipomanía (continuación):

Asintomático en la fase estable	Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable
Inapropiadas	
<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) APG no haloperidol (2) Clozapina (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (1) AA + APG (1) Dos AA (1)	<u>En monoterapia:</u> Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (3) AA + ISRS (3) Litio + APG (2) AA + APG (2) Dos AA (2)

Mantenimiento a largo plazo. Tras segundo o posteriores episodios de hipomanía:

Asintomático en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
Apropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Valproato (8) Olanzapina (7) Quetiapina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Quetiapina (7) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) Valproato (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Carbamazepina (7) Lamotrigina (7) Valproato (7)
Dudosas		
<u>Combinaciones:</u> Litio + AC (6) AC + AA (6) Litio + APG (4) <u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (5) Ziprasidona (5) Lamotrigina (5) Oxcarbazepina (5d) Risperidona (4d) Carbamazepina (4d)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6) Litio + ISRS (6) AC + AA (6) Litio + AC (5) AA + ISRS (5) AC + ISRS (5) <u>En monoterapia:</u> Olanzapina (5) Risperidona (5) Aripiprazol (4) Clozapina (4) Ziprasidona (4d)	<u>En monoterapia:</u> Olanzapina (6) Quetiapina (6) Oxcarbazepina (6) Risperidona (5) Aripiprazol (5d) Ziprasidona (3,5) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (6) AC + AA (6) Litio + AA (5) Litio + AC (5) Litio + APG (4) AC + ISRS (4)

Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7)	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (9) Litio (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (8)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Oxcarbazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (7) AC + AA (7) AC + ISRS (7)
<u>En monoterapia:</u> Olanzapina (6) Quetiapina (6) Risperidona (6) Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) Lamotrigina (5) Ziprasidona (4) Aripiprazol (4d) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (6) Litio + APG (3d)	<u>En monoterapia:</u> Valproato (6) Olanzapina (5) Quetiapina (5) Aripiprazol (4) Risperidona (4) Clozapina (4) <u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (6) AC + ISRS (6) Litio + AA (5) Litio + AC (5) AC + AA (5)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Carbamazepina (6) Aripiprazol (4) Olanzapina (4) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (6) Litio + AA (5) AA + ISRS (5)

Mantenimiento a largo plazo. Tras segundo o posteriores episodios de hipomanía (continuación):

Asintomático en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
Inapropiadas		
<u>Combinaciones:</u> AA + APG (2,5) Dos AA (2) <u>En monoterapia:</u> Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)	<u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (2) Dos AA (2) <u>En monoterapia:</u> APG no haloperidol (1) Haloperidol (1)	<u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (3) Dos AA (3) AA + APG (2) <u>En monoterapia:</u> Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de manía, episodio leve-moderado:

Asintomático en la fase estable		Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable	
Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor	Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Carbamazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Valproato (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Carbamazepina (7) Lamotrigina (7) Oxcarbazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Valproato (8) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7) AC + ISRS (7)

Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable		
Polaridad predominante maníaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
<u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (3) AA + ISRS (3) AC + ISRS (3) AA + APG (3) Dos AA (2) <u>En monoterapia:</u> Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (2) AA + APG (1,5) Dos AA (1,5)	<u>Combinaciones:</u> AA + APG (3) Dos AA (2) Litio + APG (1) <u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de manía, episodio leve-moderado (continuación):

Asintomático en la fase estable		Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable	
Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor	Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Lamotrigina (6) Oxcarbazepina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (5) AC + AA (5) AC + ISRS (5) Litio + ISRS (4) AA + ISRS (4)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Olanzapina (5) Risperidona (5) Lamotrigina (5) Aripiprazol (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6) Litio + AC (6) AC + AA (5) Litio + APG (4)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Olanzapina (4) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (6) AC + AA (6) AA + ISRS (6) AC + ISRS (6) Litio + APG (4)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Carbamazepina (6) Lamotrigina (6) Oxcarbazepina (6) Olanzapina (5) Risperidona (5) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (6) AC + AA (6) Litio + APG (4) AA + ISRS (4)

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de manía, episodio leve-moderado (continuación):

Asintomático en la fase estable		Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable	
Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor	Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (3) Ziprasidona (1,5) APG no haloperidol (1,5) Clozapina (1)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (3) Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5)
<u>Combinaciones:</u> Dos AA (2) AA + APG (1)	<u>Combinaciones:</u> AA + APG (2) Dos AA (2)	Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AA + APG (2) Dos AA (2)	Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AA + APG (2) Dos AA (2)

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de manía, episodio grave (con o sin síntomas psicóticos):

Asintomático en la fase estable		Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable	
Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor	Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Carbamazepina (7) Lamotrigina (7) Oxcarbazepina (7) Valproato (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Valproato (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (7) Valproato (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Carbamazepina (7) Lamotrigina (7)
<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7) AC + AA (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (8) AC + AA (8)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7) Litio + ISRS (7) AC + AA (7) AC + ISRS (7)	Oxcarbazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (7)

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de manía, episodio grave (con o sin síntomas psicóticos) (continuación):

Asintomático en la fase estable		Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable	
Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor	Con historia de depresión mayor	Sin historia de depresión mayor
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
Olanzapina (6)	Olanzapina (6)	Carbamazepina (6)	Quetiapina (5)
Quetiapina (6)	Quetiapina (6)	Oxcarbazepina (6)	Olanzapina (4)
Risperidona (5)	Risperidona (5)	Quetiapina (5)	Risperidona (4)
Aripiprazol (4)	Lamotrigina (5)	Olanzapina (4)	<u>Combinaciones:</u>
<u>Combinaciones:</u>	Aripiprazol (4)	Risperidona (4)	AC + AA (6)
Litio + ISRS (5)	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	AC + ISRS (6)
AC + ISRS (5)	Litio + APG (6)	AA + ISRS (5)	Litio + APG (5)
Litio + APG (4)	AA + APG (5)	Litio + APG (4)	Litio + ISRS (5)
			AA + ISRS (4)
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>	<u>En monoterapia:</u>
APG no haloperidol (2,5)	APG no haloperidol (2,5)	Aripiprazol (3)	Aripiprazol (3)
Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)	Ziprasidona (2)
Clozapina (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)	Clozapina (2)
Haloperidol (2)	Haloperidol (1)	APG no haloperidol (1)	APG no haloperidol (2)
<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>	Haloperidol (1)	Haloperidol (1)
AA + ISRS (3)	Dos AA (2)	<u>Combinaciones:</u>	<u>Combinaciones:</u>
AA + APG (2)		AA + APG (3)	AA + APG (3)
Dos AA (2)		Dos AA (2)	Dos AA (2)

Mantenimiento a largo plazo. Tras segundo o posteriores episodios de manía:

Asintomático en la fase estable			
Polaridad predominante maníaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante	
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Valproato (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7) AC + AA (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Carbamazepina (7) Lamotrigina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (7) AC + AA (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7)	
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (6) Olanzapina (6d) Lamotrigina (5) Quetiapina (5d) Risperidona (4d) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (5)	<u>En monoterapia:</u> Oxcarbazepina (6) Quetiapina (5) Aripiprazol (4) Olanzapina (4) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6d) Litio + ISRS (5) AC + ISRS (5) AA + ISRS (4)	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (7d) Olanzapina (6) Quetiapina (6) Aripiprazol (5d) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (6) Litio + AA (5) AC + AA (4d)	

Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (8) Quetiapina (7) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (8) Litio + AC (8)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (7,5) Oxcarbazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) Litio + ISRS (8) AC + ISRS (7,5) Litio + AA (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (7,5) Carbamazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (7,5) Litio + AA (7) Litio + ISRS (7)
<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (5) Olanzapina (5d) Aripiprazol (4) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (6) Litio + APG (5) AC + ISRS (4) Litio + ISRS (4d)	<u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (6,5) Quetiapina (6) Olanzapina (4) Aripiprazol (3,5) Risperidona (3,5) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (6,5) AA + ISRS (4,5)	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (6,5) Oxcarbazepina (6,5) Olanzapina (6d) Quetiapina (6d) Aripiprazol (5d) Risperidona (3,5) <u>Combinaciones:</u> AC + ISRS (6,5) AC + AA (6) AA + ISRS (4)

Mantenimiento a largo plazo. Tras segundo o posteriores episodios de manía (continuación):

Asintomático en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
Inapropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) APG no haloperidol (2,5) Clozapina (2) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AA + APG (1) Dos AA (1)	<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (1) Dos AA (1)	<u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) Litio + ISRS (3) AA + ISRS (3) AC + ISRS (3) AA + APG (1) Dos AA (1) <u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de depresión:

Trastorno bipolar tipo I		Trastorno bipolar tipo II	
Asintomático en la fase estable	Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable	Asintomático en la fase estable	Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable
Apropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) Litio + ISRS (7)	<u>En monoterapia:</u> Lamotrigina (9) Litio (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) Valproato (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Carbamazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) Litio + ISRS (7)
Dudosas			
<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) Aripiprazol (4) Olanzapina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (5) AC + AA (5)	<u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) Quetiapina (5) Aripiprazol (4) Olanzapina (4) <u>Combinaciones:</u> AC + ISRS (6) Litio + AA (6d) AC + AA (6d)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Aripiprazol (4) Olanzapina (4) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (5) Litio + AC (5d) Litio + AA (4)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Oxcarbazepina (6) Aripiprazol (5) Olanzapina (5) <u>Combinaciones:</u> AC + ISRS (6) Litio + AA (6d) AC + AA (6d)

Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable		
Polaridad predominante maníaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (3) AA + APG (2) Dos AA (2)	<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (2) AA + APG (1,5) Dos AA (1,5)	<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (2) AA + APG (1,5) Dos AA (1,5)

Mantenimiento a largo plazo. Tras primer episodio de depresión (continuación):

Trastorno bipolar tipo I		Trastorno bipolar tipo II	
Asintomático en la fase estable	Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable	Asintomático en la fase estable	Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable
Inapropiadas			
<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) Risperidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (2) Dos AA (2)	<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) Risperidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (3) AA + APG (2) Dos AA (2) Litio + APG (1,5)	<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (2) Dos AA (2)	<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (3) Litio + APG (2) AA + APG (2) Dos AA (2)

Mantenimiento a largo plazo. Tras segundo o posteriores episodios de depresión:

A) Trastorno bipolar tipo I

Asintomático en la fase estable		
Polaridad predominante maníaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
Apropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) Litio + AA (7) AC + AA (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Lamotrigina (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) Litio + ISRS (7) AC + ISRS (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8)
Dudosas		
<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Lamotrigina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (4)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6d) AC + AA (6d) AA + ISRS (4d)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Lamotrigina (6) Olanzapina (5d) Aripiprazol (4) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (6) Litio + AA (6d) Litio + ISRS (5) AC + ISRS (5) Litio + APG (4)

Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (8) Carbamazepina (7) Lamotrigina (7) Oxcarbazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) Litio + AA (7) AC + AA (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Oxcarbazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) Litio + ISRS (8) Litio + AA (7) AC + AA (7) AA + ISRS (7) AC + ISRS (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Valproato (8) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) Litio + ISRS (8) AC + ISRS (8) Litio + AA (7) AC + AA (7)
<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (6) AC + ISRS (6) Litio + APG (4) AA + ISRS (3d)	<u>En monoterapia:</u> Carbamazepina (6) Olanzapina (5) Quetiapina (5) Aripiprazol (4) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (4)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Carbamazepina (6) Oxcarbazepina (6) Olanzapina (5) Aripiprazol (4) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (5)

A) Trastorno bipolar tipo I (continuación)

Asintomático en la fase estable		
Polaridad predominante maníaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
Inapropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Ziprasidona (3) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)
<u>Combinaciones:</u> AA + APG (2) Dos AA (2)	<u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (2) Dos AA (2)	<u>Combinaciones:</u> AA + APG (3) AA + ISRS (3) Dos AA (1)

Mantenimiento a largo plazo. Tras segundo o posteriores episodios de depresión:

B) Trastorno bipolar tipo II

Asintomático en la fase estable		
Polaridad predominante maníaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
Apropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Litio (8,5) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) Valproato (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Lamotrigina (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) Valproato (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (9) Lamotrigina (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) Valproato (7)
<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AC (7)

Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AA + APG (2) Dos AA (2)	<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> AA + APG (2) Dos AA (2)	<u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (3) Dos AA (1) <u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1)

Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Valproato (8) Carbamazepina (7) Oxcarbazepina (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AC (8) AC + AA (8) Litio + AA (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Oxcarbazepina (7) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (8) AC + ISRS (8) Litio + AA (7) Litio + AC (7)	<u>En monoterapia:</u> Litio (8) Lamotrigina (8) Valproato (7) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (7) Litio + AC (7) Litio + ISRS (7) AC + AA (7) AC + ISRS (7)

B) Trastorno bipolar tipo II (continuación)

Asintomático en la fase estable		
Polaridad predominante maníaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
Dudosas		
<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Lamotrigina (6) Aripiprazol (5) Olanzapina (5) Risperidona (5) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (6)	<u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6) Litio + ISRS (6) AC + AA (6) AC + ISRS (6) AA + ISRS (5d) <u>En monoterapia:</u> Olanzapina (5) Quetiapina (5) Risperidona (4)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Olanzapina (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + AA (6) AC + AA (6) Litio + ISRS (5) AA + ISRS (5) AC + ISRS (5)
Inapropiadas		
<u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (3) Dos AA (2)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (2) Dos AA (2)	<u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (3) Risperidona (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (3) Dos AA (2)

Síntomas depresivos subsindrómicos en la fase estable		
Polaridad predominante maniaca	Polaridad predominante depresiva	Sin polaridad predominante
<u>En monoterapia:</u> Olanzapina (6) Quetiapina (6) Lamotrigina (6) Aripiprazol (4) Risperidona (4) <u>Combinaciones:</u> Litio + ISRS (6) AC + ISRS (6) Litio + APG (4) AA + ISRS (4)	<u>En monoterapia:</u> Quetiapina (6) Carbamazepina (6) Risperidona (5) Olanzapina (4) <u>Combinaciones:</u> AC + AA (6) AA + ISRS (5d)	<u>En monoterapia:</u> Oxcarbazepina (6,5) Carbamazepina (6) Quetiapina (6d) Aripiprazol (4) Olanzapina (4) <u>Combinaciones:</u> AA + ISRS (6)
<u>Combinaciones:</u> AA + APG (3) Dos AA (2) <u>En monoterapia:</u> Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (2) Haloperidol (1)	<u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (3) Dos AA (2) <u>En monoterapia:</u> Aripiprazol (2) Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1)	<u>En monoterapia:</u> Risperidona (3) Ziprasidona (2) Clozapina (2) APG no haloperidol (1,5) Haloperidol (1) <u>Combinaciones:</u> Litio + APG (3) AA + APG (3) Dos AA (2)

SITUACIONES ESPECIALES

Trastorno límite de la personalidad:

Apropiadas
Valproato (8)
Litio (7)
Aripiprazol (7)
Olanzapina (7)
Quetiapina (7)
Carbamazepina (7)
Lamotrigina (7)
Oxcarbazepina (7)
ISRS (7)
Dudosas
Ziprasidona (6)
APG no haloperidol (6)
Risperidona (5)
Haloperidol (5)
Inapropiadas
Clozapina (3)
TEC (2)

Abuso / Dependencia:

De alcohol	De otras sustancias
Apropiadas	
Litio (7)	Aripiprazol (8)
Aripiprazol (7)	Quetiapina (8)
Olanzapina (7)	Olanzapina (7)
Quetiapina (7)	Risperidona (7)

Abuso / Dependencia (continuación):

De alcohol	De otras sustancias
Dudosas	
Risperidona (6)	APG no haloperidol (6)
Lamotrigina (6)	Haloperidol (6)
Oxcarbazepina (6)	Litio (5)
ISRS (6)	Ziprasidona (5)
APG no haloperidol (5,5)	Carbamazepina (5)
Haloperidol (5,5)	Lamotrigina (5)
Ziprasidona (5)	Oxcarbazepina (5)
Carbamazepina (5)	ISRS (5)
Valproato (5d)	Valproato (5d)
TEC (5d)	TEC (5d)
Clozapina (4)	
Inapropiadas	
-	Clozapina (2)

Insuficiencia renal:

Apropiadas
Aripiprazol (7)
Olanzapina (7)
Quetiapina (7)
Risperidona (7)
ISRS (7)
TEC (7)
Dudosas
APG no haloperidol (5)
Haloperidol (5)
Carbamazepina (5)
Lamotrigina (5)
Oxcarbazepina (5)
Valproato (5)
Ziprasidona (5d)
Clozapina (5d)
Inapropiadas
Litio (1)

Diabetes mellitus:

Apropiadas
Aripiprazol (8)
ISRS (8)
TEC (8)
APG no haloperidol (7,5)
Litio (7)
Ziprasidona (7)
Haloperidol (7)
Lamotrigina (7)
Valproato (7)
Dudosas
Risperidona (6)
Carbamazepina (6)
Oxcarbazepina (6)
Inapropiadas
Quetiapina (3)
Olanzapina (2)
Clozapina (2)

Sobrepeso:

Apropiadas
Aripiprazol (8)
Ziprasidona (7)
Lamotrigina (7)
TEC (7)
Dudosas
Litio (6)
APG no haloperidol (6)
Haloperidol (6)
Carbamazepina (6)
Oxcarbazepina (6)
ISRS (6)
Risperidona (5)
Valproato (5)

Sobrepeso (continuación):

Inapropiadas
Quetiapina (3)
Olanzapina (2)
Clozapina (2)

Riesgo cardiovascular:

Apropiadas
Lamotrigina (8)
Aripiprazol (7)
Carbamazepina (7)
Oxcarbazepina (7)
Valproato (7)
ISRS (7)
TEC (7)
Dudosas
APG no haloperidol (6,5)
Litio (6)
Haloperidol (6)
Risperidona (5)
Clozapina (5)
Ziprasidona (5d)
Olanzapina (4)
Quetiapina (4)
Inapropiadas
-

Historia de rash cutáneo:

Apropiadas
Quetiapina (8)
Ziprasidona (8)
TEC (8)
Aripiprazol (7)
Olanzapina (7)
Risperidona (7)
APG no haloperidol (7)
Haloperidol (7)
Dudosas
Litio (6)
ISRS (6)
Clozapina (5d)
Carbamazepina (4)
Oxcarbazepina (4)
Valproato (4)
Inapropiadas
Lamotrigina (1)

Enfermedad cardíaca:

Apropiadas
Carbamazepina (7)
Oxcarbazepina (7)
Valproato (7)
ISRS (7)

Enfermedad cardíaca (continuación):

Dudosas
Quetiapina (6)
Risperidona (6)
APG no haloperidol (6)
Lamotrigina (6)
Litio (5)
Aripiprazol (5)
Olanzapina (5)
Clozapina (5)
Haloperidol (5)
TEC (5)
Ziprasidona (4)
Inapropiadas
-

Insuficiencia hepática:

Apropiadas
TEC (7)
Dudosas
Litio (6)
Aripiprazol (6)
ISRS (6)
Olanzapina (5)
Quetiapina (5)
Risperidona (5)
Ziprasidona (5)
APG no haloperidol (5)
Haloperidol (5)
Lamotrigina (5)
Clozapina (5d)
Carbamazepina (4)
Oxcarbazepina (4)
Valproato (4)
Inapropiadas
-

Mujer en edad fértil:

Apropiadas
Lamotrigina (8)
ISRS (8)
TEC (8)
Olanzapina (7)
Dudosas
Aripiprazol (6)
Quetiapina (6)
Risperidona (6)
Ziprasidona (6)
Clozapina (6)
APG no haloperidol (6)
Haloperidol (6)
Oxcarbazepina (6)
Valproato (6)
Litio (5d)
Carbamazepina (5d)
Inapropiadas
-

Embarazo:

Apropiadas
TEC (8)
Dudosas
Aripiprazol (5)
Olanzapina (5)
Quetiapina (5)
Risperidona (5)
Ziprasidona (5)
Haloperidol (5)
Lamotrigina (5d)
APG no haloperidol (4,5)
ISRS (4d)

Embarazo (continuación):

Inapropiadas
Clozapina (3)
Litio (2)
Carbamazepina (2)
Oxcarbazepina (2)
Valproato (2)

Periodo de lactancia:

Apropiadas
-
Dudosas
TEC (6)
Haloperidol (6d)
Inapropiadas
Olanzapina (3)
Lamotrigina (3)
Litio (2)
Aripiprazol (2)
Quetiapina (2)
Risperidona (2)
Ziprasidona (2)
Clozapina (2)
APG no haloperidol (2)
Carbamazepina (2)
Oxcarbazepina (2)
Valproato (2)
ISRS (2)

Mayores de 65 años:

Apropiadas
ISRS (8)
TEC (8)
Litio (7)
Aripiprazol (7)
Quetiapina (7)
Risperidona (7)
Lamotrigina (7)
Dudosas
Olanzapina (6)
Ziprasidona (6)
APG no haloperidol (6)
Haloperidol (6)
Carbamazepina (6)
Oxcarbazepina (6)
Valproato (6)
Clozapina (5)
Inapropiadas
-

Epilepsia:

Apropiadas
Carbamazepina (8)
Lamotrigina (8)
Oxcarbazepina (8)
Valproato (8)
Litio (7)
ISRS (7)
TEC (7)

Epilepsia (continuación):

Dudosas
Aripiprazol (6)
Olanzapina (6)
Quetiapina (6)
Risperidona (6)
Ziprasidona (6)
Haloperidol (6)
APG no haloperidol (4)
Inapropiadas
Clozapina (3)

Enfermedades dermatológicas:

Apropiadas
Aripiprazol (8)
Olanzapina (8)
Quetiapina (8)
Risperidona (8)
Ziprasidona (8)
TEC (8)
APG no haloperidol (7)
Haloperidol (7)
ISRS (7)
Dudosas
Clozapina (5d)
Litio (4)
Carbamazepina (4d)
Oxcarbazepina (4d)
Inapropiadas
Valproato (3)
Lamotrigina (2)

Bibliografía

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, World Health Organization, 2008. Available at <http://www.who.int/evidence/bod> [último acceso: 06/11/08]
2. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 38. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006; UK.
3. Criado Álvarez JJ, Domper Tornil JA y de la Rosa Rodríguez G. Estimación de la prevalencia de trastornos bipolares tipo 1 en España a través del consumo de carbonato de litio (1996-1998). *Rev Esp Salud Pública* 2000;74(2):131-138.
4. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:844-850.
5. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-181.
6. De Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, Soler B, Vieta E. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: A prospective, 18-month follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 2009; doi:10.1016/j.jad.2009.12.006
7. Montes JM, Sáiz J, de Dios C, Ezquiaga E, García A, Argudo I, Carrillo A, Cebollada A, Ramos J y Valle J. Perfil de los pacientes ambulatorios con trastorno bipolar: un estudio transversal en la Comunidad de Madrid. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(5):277-284.
8. Ghaemi SN, Pardo TB, Hsu DJ. Strategies for preventing the recurrence of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 10):16-23.
9. Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Koseoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986; 2:53-63.
10. Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, Bernal M, Hutson TE, Uzzo RG, Bukowski RM, Khan KD, Word CG, Dubois RW. Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. A RAND Appropriateness Panel. *Cancer* 2006;107(10):2375-83.
11. Hanley D, Gorelick PB, Elliott WJ, Broder MS, Saver JL, Kidwell CS, Fagan SC, Wilson A, Lennihan L, Schwer WA, Rubenstein LZ, Crowell RM, Haines SJ, Lopez CC, Zorowitz R and Dubois RW. Determining the Appropriateness of Selected Surgical and Medical Management Options in Recurrent Stroke Prevention: A Guideline for Primary Care Physicians from the National Stroke Association Work Group on

- Recurrent Stroke Prevention. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2004; 13(5):196-207.
12. Hemingway H, Crook AM, Feder G, Banerjee S, Dawson JR, Magee P, Philpott S, Sanders J, Wood A, Timmis AD. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344:645-54.
 13. Quintana JM, Escobar A, Azkarate J, Goenaga JI, Bilbao A. Appropriateness of total hip joint replacement. *Int J Qual Health Care* 2005; 17(4):315-321.
 14. Quintana JM, Escobar A, Aróstegui I. Development of appropriateness explicit criteria for cataract extraction by phacoemulsification. *BMC Health Services Research* 2006, 6:23.
 15. Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Depression in Women. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med* 2001 Mar;(Spec No):1-107
 16. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001 Nov;7(6):361-76
 17. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5-19
 18. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000 Apr;Spec No:1-104.
 19. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: The RAND Corporation, 2001.
 20. Dulanto Banda R, Reza Goyanes M, Blasco Amaro JA, Fernández de Larrea Baz N. Estándares de uso adecuado de Tecnologías Sanitarias. Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N° 2006/02-04.
 21. National Collaborating Centre for Mental Health, Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Leicester/London (United Kingdom): The British Psychological Society/The Royal College of Psychiatrists; 2006.
 22. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23(4):346-88.

23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bipolar affective disorder. A national clinical guideline. Edinburgh (United Kingdom): Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2005.
24. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, Walter G, Taylor A, Porter R, Mulder RT, Berk M. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 (Suppl. 439): 27–46.
25. Suppes T, Kelly DI, Hynan LS, Snow DE, Sureddi S, Foster B, Curley E. Comparison of two anticonvulsants in a randomized, single-blind treatment of hypomanic symptoms in patients with bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007; 41:397-402.
26. Crismon ML, Argo TR, Bendele SD, Suppes T. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: Bipolar Disorder Algorithms. The Texas Department of State Health Services; 2007.
27. Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, Stauffer VL, Shao L, Tollefson GD. Acute Dysphoric Mania: Treatment Response to Olanzapine Versus Placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:132–137.
28. Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, Ketter TA, Schuh LM, Trzepacz PT, Watkin JG, Tohen M. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:472-478.
29. Nivoli AMA, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A, Fountoulakis KN, Vieta E. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2010, doi:10.1016/j.jad.2010.05.018
30. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H, Kasper S, WFSBP task Force on treatment guidelines for bipolar disorders, 2010. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:81–109.
31. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2009, doi:10.1016/j.jad.2009.11.008
32. Smith LA, Corneliusa V, Warnockb A, Bellc A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorders* 2007; 9: 394–412.
33. Rendell JM, Geddes JR. Risperidone in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004999. DOI: 10.1002/14651858.CD004999.pub2.
34. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the

- maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biological Psychiatry* 2010;68:156-162.
35. Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R, Aripiprazole Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67(4):626-37.
 36. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapina para el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD004367. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 37. The BALANCE investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375: 385–95.
 38. Tohen M, Chengappa KNR, Suples T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Ghaemi SN, Feldman PD, Risser RC, Evans AR, Calabrese JR. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:337-345.
 39. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M, On behalf of the Trial 126 Study Investigators. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *Journal of Affective Disorders* 2008;109(3):251–263.
 40. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B; Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166(4):476-88.
 41. Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):130-7.
 42. Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, Kujawa M, Mahmoud R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord* 2009;11(8):827-39.
 43. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA and Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: metaanalyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand.* 2008; 118(5): 347–356. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01257.x.

44. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b3569. doi:10.1136/bmj.b3569.
45. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C and Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(5):695–705.
46. Lázaro P, Fitch K y Martín Y. Estándares para el uso apropiado de la angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía aortocoronaria. *Rev Esp Cardiol* 1988; 51: 689-715.
47. Juillerat P, Peytremann-Bridevaux I, Vader JP, Ardite C, Schusselé Filliettaz S, Dubois RW, Gonvers JJ, Froehlich F, Burnand B, Pittet V. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Presentation of methodology, general results, and analysis of complications. *Endoscopy* 2009; 41:240–246.
48. Shekelle PG, Kahan JP, Bernstein SJ, et al. The reproducibility of a method to identify the overuse and underuse of medical procedures. *New England Journal of Medicine* 1998; 338(26): 1888-1895.
49. Shekelle PG, Chassin MR, Park RE. Assessing the predictive validity of the RAND/UCLA appropriateness method criteria for performing carotid endarterectomy. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1998; 14: 707-727.
50. Kravitz RL, Laouri M, Kahan JP, Guzy P, Sherman T, Hilborne L, Brook RH. Validity of criteria used for detecting underuse of coronary revascularization. *JAMA*. 1995 Aug 23-30;274(8):632-8.
51. Quintana JM, Escobar A, Bilbao A, Blasco JA, Lacalle JR, Bare M, Begiristain JM, for the IRYSS-Cataract Group. Validity of Newly Developed Appropriateness Criteria for Cataract Surgery. *Ophthalmology* 2009;116(3):409–417.
52. Quintana JM, Aróstegui I, Azkarate J, Goenaga JI, Elexpe X, Letona J, Arcelay A. Evaluation of explicit criteria for total hip joint replacement. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53:1200-1208.



P.V.P.: 10 euros