

## El tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar

Leonardo Tondo<sup>1</sup>

### Artículo

Material original autorizado para la publicación en la revista Psicodebate. Facultad de Ciencias Sociales. Universidad de Palermo.

Recibido 17-07-2014 | Aceptado 09-09-2014

### Resumen

Las indicaciones medicamentosas para el tratamiento del trastorno bipolar (TB) requieren de una ponderación de la necesidad de tratamiento del episodio en curso y su evolución a largo plazo. Los objetivos principales radicarán en estabilizar el ánimo, evitar un episodio de polaridad opuesta y prevenir posibles recaídas. Dentro del abanico de tratamientos disponibles se encuentran los estabilizadores del humor, los antipsicóticos, los antidepresivos, y las terapias no farmacológicas. En el presente trabajo se realiza un recorrido sobre las ventajas y desventajas de estos tratamientos. La evidencia empírica indica que el litio resulta el estabilizador del humor más utilizado siendo considerado como *gold standard* para la prueba de nuevos tratamientos. Los antipsicóticos suelen ser los fármacos de elección para episodios maníacos con o sin este tipo de síntomas y prefiriéndose a los atípicos por presentar menores efectos secundarios. El uso de antidepresivos debe ser cauteloso por el riesgo de polarización a estados maníacos. Finalmente, dentro de las terapias no farmacológicas, la terapia cognitivo conductual y la psicoeducación son consideradas las intervenciones más eficaces.

**Palabras Clave:** Trastorno bipolar – Estabilizadores del humor – Antipsicóticos – Antidepresivos – Terapias no farmacológicas.

---

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Harvard Medical School, International Consortium for Bipolar & Psychotic Disorder Research, Boston, Massachusetts, USA; ltondo@mclean.harvard.edu.

## **Abstract**

Medical prescriptions for bipolar disorders require taking into account both episodic and long-term treatment. The main objectives will be mood stabilization, avoiding inducing an opposing episode and preventing of relapses. Treatments available include mood stabilizers, antipsychotics, antidepressants, and non-pharmacological therapies. This paper overviews advantages and disadvantages of those treatments. Empirical evidence indicates that lithium is the most widely used mood stabilizer being considered the *gold standard* for testing new treatments. Antipsychotics are usually used for treating manic episodes with or without that type of symptoms. Atypical antipsychotics are preferred for they present fewer side effects. The use of antidepressants must be cautious for they may induce a manic episode. Finally, behavioral cognitive therapy and psychoeducation prevail as the most effective interventions among non-pharmacological options.

**Keywords:** Bipolar disorder – Mood stabilizers – Antipsychotics – Antidepressants – Non-pharmacological therapies.

El trastorno bipolar es una patología crónica, a menudo severa e incapacitante que afecta aproximadamente al 1–5% de la población y que con frecuencia se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad (Merikangas et al., 2007). Surge a una edad promedio variable entre los 23 años en hombres con trastorno bipolar I y 30 en las mujeres con trastorno tipo II (Baldessarini et al., 2010; Lepri, Cruz, & Baldessarini, 2010). La duración de los episodios varía generalmente entre 4 a 13 meses, y es más larga para los episodios depresivos en comparación con los de manía o hipomanía. El trastorno bipolar se presenta como una sucesión muy variable de episodios de excitación o depresión del humor, junto con alteraciones de los ritmos circadianos, de comportamiento, la cognición y la percepción (Goodwin & Jamison, 2007; Kaplan, Sadock, & Ruiz; Schatzberg & Nemeroff, 2009). La variabilidad de la presentación del trastorno afecta a la gravedad de los episodios, su frecuencia y duración, y su sucesión en el tiempo. Los episodios depresivos pueden ser de modesta entidad (astenia y malhumor con mantenimiento de funciones sociales) o alcanzar una condición en la que el paciente no sale de la cama, no come, no habla y hasta puede presentar síntomas psicóticos. Aquellos episodios que implican excitación van desde una elevación placentera del humor que no compromete las actividades diarias hasta el episodio maniaco grave con o sin síntomas psicóticos. Esta gran variabilidad sintomática ha permitido postular un espectro bipolar con síndromes que van desde la ciclotimia hasta episodios esquizoafectivos (Akiskal et al., 1989; Klerman 1981,). La duración de los episodios puede variar desde unas pocas horas hasta años. Un episodio depresivo de dos o más años permite hacer un diagnóstico de trastorno distímico. La frecuencia de los episodios o ciclos (periodos que se extienden desde un episodio al principio del siguiente de la misma polaridad) es también variable. Son raros los episodios únicos en la vida, sean estos depresivos o maníacos, mientras que por convención (DSM IV–TR), la presencia de un número mayor de cuatro episodios de la misma o diferente polaridad en un año indica la presencia de una ciclación rápida. Por último, la misma sucesión de los episodios puede presentarse con un episodio de excitación seguido de uno depresivo o al contrario, o incluso como una ciclación continua (incluyendo la ciclación rápida), o completamente irregular (Faedda, Baldessarini, Tohen, Strakowski, & Waternaux, 1991; Grof, Haag, Grof, & Haag, 1987; Haag Heidorn, Haag, & Greil, 1987; Kukopulos et al., 1980; Maj, Pirozzi, & Starace, 1989; Turvey et al., 1999).

La ausencia o la equivocación en el diagnóstico correcto implica varias consecuencias clínicas y terapéuticas como el tratamiento inadecuado, la latencia al inicio del tratamiento, aumento en el riesgo de suicidio, comorbilidad con abuso de sustancias, virajes hacia manías o estados mixtos, y posibles

consecuencias sobre los aspectos funcionales del individuo (interpersonales, ocupacionales, sociales).

Con frecuencia, el trastorno bipolar (TB) se presenta con un episodio depresivo. Por lo menos el 15–30% de los pacientes tratados por un trastorno depresivo mayor pueden, sucesivamente, presentar un episodio de humor clínicamente alto como para recibir un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o II. Los elementos predictivos que deben hacer pensar en un potencial trastorno bipolar son: casos positivos de familiares con trastornos en el humor, episodio depresivo mayor en pacientes de edad menor a los 18 años, comenzando en el post-parto o post-menopausia y depresión con manifestaciones melancólicas o de características atípicas (Kaplan et al., 2009; Tondo et al., 2010).

## **Tratamiento**

La indicación de la terapia psicofarmacológica requiere una cuidadosa evaluación del episodio en curso, pero también de su desarrollo longitudinal; es oportuno tener en cuenta el número de episodios anteriores, su polaridad predominante, la duración y la gravedad, como también la duración de la remisión interepisódica y el intervalo de tiempo desde la última recaída. Los pacientes frecuentemente llegan a la consulta del especialista clínico durante un episodio agudo de depresión, manía, o un estado mixto, y con menos frecuencia durante un episodio de hipomanía. El objetivo de la terapia es: (a) estabilizar el estado de ánimo; (b) evitar la aparición de episodios de polaridad opuesta y (c) prevenir eventuales recaídas. Los tratamientos utilizados (tabla 1) para alcanzar estos objetivos incluyen:

1. Estabilizadores del humor (litio y anticonvulsivantes)
2. Antipsicóticos (típicos y atípicos)
3. Antidepresivos
4. Terapias no farmacológicas (tratamiento electroconvulsivante (TEC), otras terapias físicas, intervenciones psicosociales).

**Tabla 1.***Fármacos utilizados en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar.*

Fármaco	Dosis aconsejada (mg/día)	Niveles plasmáticos aconsejados	Vida media (horas)
Sales de litio	600–1500	0.5–1.0 mEq/L	20–24
Valproato de sodio	20–60/kg	50–125 mcg/mL	6–16
Lamotrigina	200–400	–	24
Carbamazepina	800–1600	4–12 mcg/mL	12–18
Olanzapina	5–20	–	33
Quetiapina	300–600	–	6
Risperidone	1–6	–	24
Aripiprazolo	15–30	–	75
Ziprasidone	40–80	–	7

## Los estabilizadores del humor

### *Las sales de litio*

Las sales de litio se utilizan desde hace más de cuarenta años para la prevención de las recaídas tanto maníacas como depresivas del TB. La eficacia del litio es tal que se considera el gold standard de referencia para los estudios en todos los otros estabilizadores del estado de ánimo (figura 1). Su popularidad ha sido erosionada por el tratamiento con anticonvulsivantes, no tanto por su eficacia superior, sino por estrategias de marketing más vigorosas. De hecho, el bajo costo de litio no hace que sea comercialmente atractivo. En la actualidad, el tratamiento a largo plazo de los trastornos del humor con litio no puede considerarse ideal, por la presencia de efectos colaterales o no deseados, pero en la mayoría de los casos es el más eficaz. Además de su efectividad en la prevención de todas las fases del trastorno bipolar, el tratamiento con litio posee una acción específica sobre la prevención del suicidio (Fountoulakis & Vieta, 2008; Tondo, Hennen, & Baldessarini, 2001). El riesgo de intentos suicidas es, de hecho, cinco veces menor (figura 2) en los pacientes tratados con litio que en los no tratados (Baldessarini et al., 2006). La eficacia de litio se ha demostrado en numerosos estudios controlados a doble ciego contra placebo, y la tasa de respuesta varía entre el 60% y el 80%. Una menor eficiencia del tratamiento se encuentra en la presencia de:

1. Manía disfórica y estados mixtos
2. Ciclación rápida

- 3. Síntomas psicóticos
- 4. Abuso de alcohol

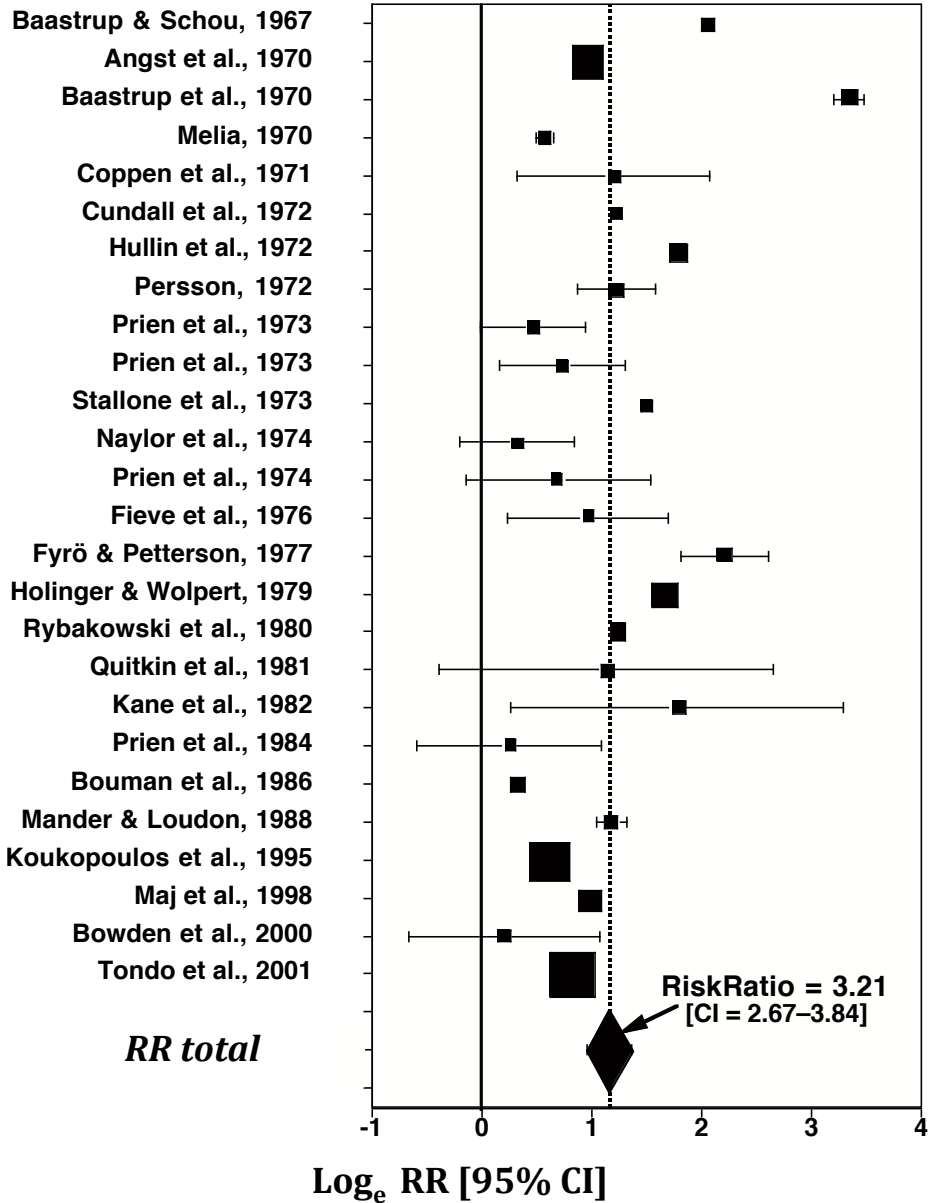


Figura 1. Metanálisis sobre la eficacia del tratamiento a largo plazo con sales de litio (Balde-szarini et al., 2006).

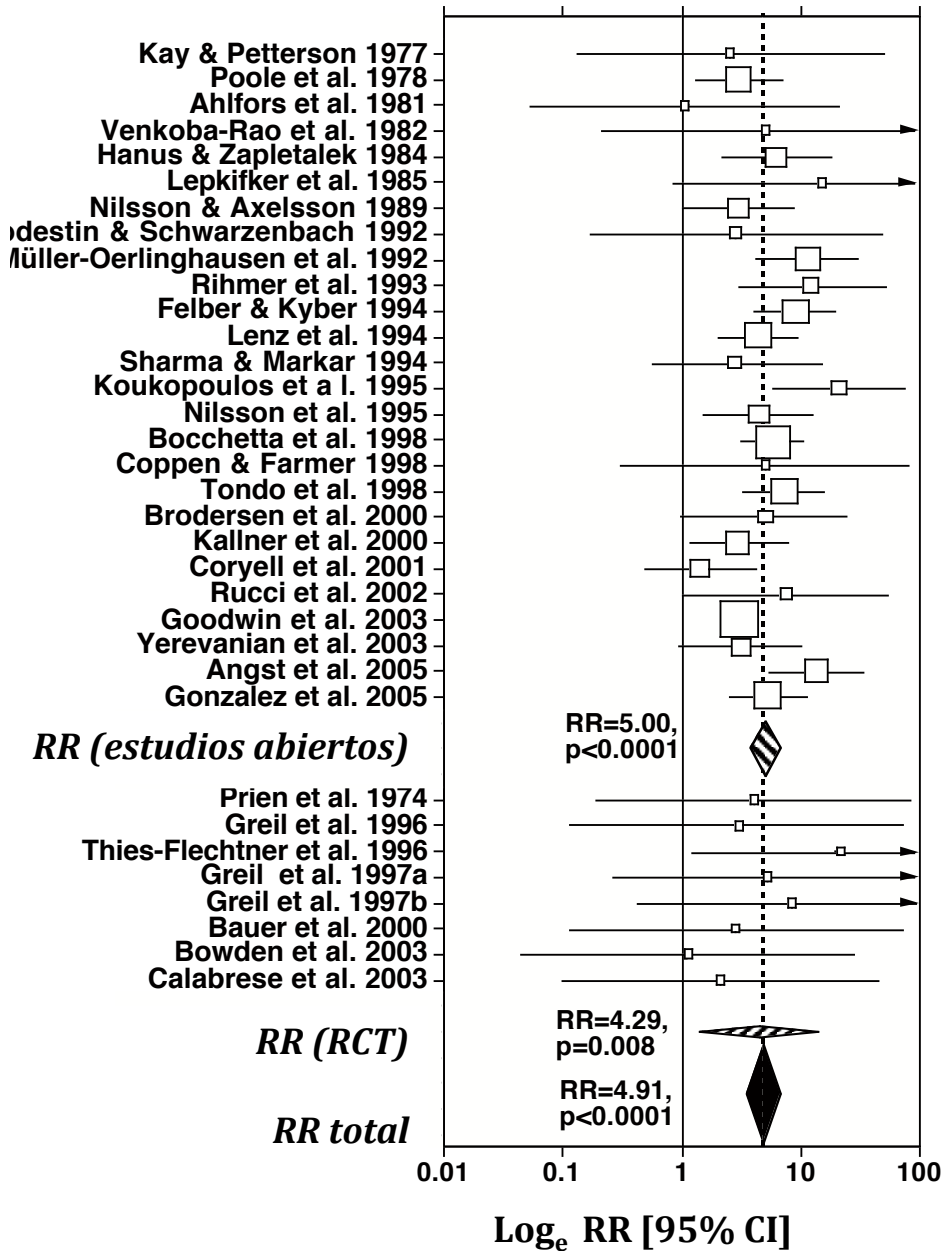


Figura 2. Riesgo de suicidio y tratamiento a largo plazo con litio en pacientes con trastornos del ánimo (Baldessarini et al., 2006; Tondo et al., 2001).

Teniendo en cuenta el tiempo de latencia de la acción del litio (superior a siete días) en el tratamiento del episodio maníaco, a menudo es necesario la asociación inicial con antipsicóticos o benzodiazepinas.

Su mecanismo de acción permanece aún poco claro. Es incierto si tiene algún tipo de acción sobre el transporte de sodio, potasio o calcio en las neuronas. Se supone que puede estimular la liberación de serotonina, sobre todo en el sistema límbico e inhibir la liberación de dopamina y la noradrenalina. Además, el litio puede alterar el metabolismo periférico de ciertas hormonas, tales como la vasopresina y la TSH (hormona estimulante de la tiroides), interferir con la actividad de la proteína G, y con el metabolismo del inositol, actuando así sobre los mecanismos neuromoduladores.

El bajo índice terapéutico del litio (proporción entre dosis tóxica y dosis terapéutica) requiere la monitorización periódica de las concentraciones plasmáticas (10–12 horas después de una dosis oral). Los niveles plasmáticos recomendados de 0,5–1,0 mEq/L se alcanzan generalmente con 600–1500 mg. por día. La dosis debe aumentarse gradualmente para minimizar los efectos secundarios. La monitorización de los niveles plasmáticos de litio (litemia) debe realizarse periódicamente, cada dos o tres meses en los pacientes estables y con mayor frecuencia en aquellos que aún presentan variaciones de estado de ánimo. El tratamiento con litio no requiere dietas especiales, pero se recomienda no limitar la ingesta de agua. No se desaconseja el café, el té o el alcohol, siempre que se beban en pequeñas cantidades.

Dosis diarias individuales podrían reducir la intensidad de los efectos secundarios, pero dado el bajo índice terapéutico, se recomiendan más de una dosis por día. A un aumento de la dosis y de la litemia (niveles de litio en plasma), corresponde un aumento en los efectos secundarios sin que exista una mejor prevención de las recaídas con valores superiores a 0.75 mEq/L. Las dosis más altas se recomiendan para el tratamiento de un episodio maníaco, bajo monitoreo continuo de la litemia. Una observación poco estudiada pero de relevante interés clínico es la disminución de los niveles plasmáticos de litio en el período anterior a un episodio maníaco.

La eficacia superior del litio en la prevención de recaídas del trastorno bipolar fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo. En particular, la tasa de recaída en un año fue del 20% en los pacientes tratados con litio en comparación con el 73% de los tratados con el placebo. Además, el tratamiento con litio ha resultado útil para evitar actos impulsivos y suicidas en el trastorno límite de la personalidad, y en la reducción de la gravedad de los síntomas agresivos en los pacientes con disturbios en la conducta. Se ha demostrado una cierta ventaja en el tratamiento con litio de los pacientes bipolares en comorbilidad con el abuso de sustancias, pero con poco efecto en aquellos que se presentan con abuso de alcohol, sea como un trastorno concomitante como en comportamiento aislado (Goodwin & Jamison, 2007).



Las reacciones tóxicas al litio se producen, en general, en función de los niveles plasmáticos, aunque con una amplia variabilidad individual (tabla 2). Los principales síntomas de intoxicación aguda son: náuseas, vómitos, diarrea, temblores. A mayores niveles plasmáticos corresponden reacciones graves, como ataxia, hiperreflexia, confusión, problemas del habla (disartria), convulsiones y coma. Los efectos secundarios más comunes son el temblor, la poliuria y polidipsia y el aumento de peso (Gitlin, Cochran, & Jamison, 1989). Una terapia con litio a largo plazo puede inducir hipotiroidismo más frecuentemente en las mujeres, pero también puede estar presente un bocio con una tiroides que funciona normalmente. La presencia de daño renal es muy rara, tanto es así que muchos expertos argumentan que esto es una ocurrencia incidental. Sin embargo, es aconsejable una evaluación periódica de la creatinina plasmática. El uso del litio antes del parto puede inducir bocio e hipotonía en el recién nacido, condiciones reversibles en ambos casos, mientras que en los primeros meses del embarazo puede aumentar la incidencia del síndrome de Ebstein en 1 cada 2500 casos (valores normales = 1/20 mil). El defecto se puede detectar antes del nacimiento y tratarse quirúrgicamente después del nacimiento. Las reacciones tóxicas al litio se controlan generalmente con la reducción de la dosis diaria. Sólo en casos de intoxicaciones graves, a menudo con fines suicidas, con niveles que exceden 4 mEq/L, se recomienda la diálisis renal.

**Tabla 2.**

*Efectos secundarios del litio (Gitlin et al., 1989; Goodwin & Jamison, 2007).*

<i>Sistema nervioso</i>	Temblores, somnolencia, debilidad, leve confusión, astenia Trastornos en la memoria y la concentración Delirium en sobredosis Empeoramiento de la miastenia
<i>Renal</i>	Polidipsia y poliuria; diabetes insípida tardía
<i>Tiroides</i>	Bocio difuso ocasional (no precancerígeno) Hipotiroidismo (TSH elevada)
<i>Gastrointestinales</i>	Náuseas Diarrea
<i>Fetales</i>	Síndrome Ebstein (defecto de la tricúspide y el septo: 1/2500) No aumento de incidencia de espina bífida (más común con VPA y CBZ)
<i>Otros</i>	Aumento de peso Empeoramiento del acné, alopecia, psoriasis Xerostomía Leve aumento de leucocitos (no preleucémico)
<i>Interacción con otros fármacos</i>	Tiazídicos Antiinflamatorios no esteroides (AINES)

La presencia de patologías renales y de la tiroides, incluso si no constituyen una contraindicación absoluta, requiere de un monitoreo más estrecho o la eventual suspensión del tratamiento. Los efectos secundarios más comunes del litio son neurológicos, endocrinológicos (con un frecuente compromiso de la tiroides), cardiovascular, renal, gastrointestinal y hematológica (Fountoulakis & Vieta, 2008).

### *El valproato (ácido valproico)*

Numerosos estudios han demostrado la eficacia del valproato en el tratamiento del episodio maníaco. En estudios controlados, la eficacia del ácido valproico fue superior al placebo y comparable al litio en el tratamiento del episodio maníaco en el corto plazo, con una mejoría moderada a marcada de los síntomas agudos. El valproato parecería más útil que el litio en los pacientes con antecedentes de numerosos episodios maníacos y de estados mixtos o disfóricos y ha resultado más eficaz y tolerable que el litio en el tratamiento de pacientes con comorbilidad de abuso de sustancias en el trastorno bipolar. Además, parece tener buena eficacia sobre los síntomas de la abstinencia de alcohol y aseguraría una más rápida mejoría al combinarse con la terapia estándar de la desintoxicación.

Se piensa que el valproato actúa inhibiendo la glucógeno-síntesis y estimulando la quinasis extracelular, pero el mecanismo exacto de acción aún no está claro. Los niveles séricos terapéuticos son 50–125 mg/ml para las dosis de 10–30 mg/kg /día. Los efectos secundarios más comunes son síntomas gastrointestinales, sedación, temblor, aumento de peso, alopecia, ataxia y la elevación de las transaminasas hepáticas (Fountoulakis & Vieta, 2008), lo que resulta en un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciertos fármacos (lamotrigina y tricíclicos).

### *Carbamazepina (oxcarbazepina)*

La Carbamazepina es indicada para la profilaxis del trastorno bipolar en pacientes que no responden al litio. Parece más eficaz en la prevención de episodios maníacos respecto a aquellos depresivos, con una tasa de respuesta de aproximadamente el 50% de los pacientes tratados. El efecto antimaníaco sería más rápido con respecto al del litio, y también se extiende a la manía disfórica. En la prevención de recaídas, la carbamazepina ha resultado eficaz, sobre todo en las formas con prevalencia de episodios maníacos y es superior al litio en la profilaxis en pacientes con trastorno bipolar con sintomatología psicótica (delirios incongruentes con el estado de ánimo) y comorbilidad psiquiátrica.

La carbamazepina tiene una estructura química similar a la de los antidepresivos tricíclicos. Su mecanismo de acción limita las descargas neuronales repetitivas. Su metabolito, oxcarbazepina, es igualmente eficaz y tiene menos efectos secundarios. La concentración plasmática recomendada es de 4–12 mcg/ml para las dosis de 400 a 1200 mg/día. Los efectos secundarios más comunes dependen de la dosis e incluyen diplopía o visión borrosa, vértigos, sedación, ataxia, efectos secundarios gastrointestinales y hematológicos con posible agranulocitosis. Además, la carbamazepina acelera el metabolismo de otros fármacos (antidepresivos, antipsicóticos, otros anticonvulsivos) que disminuyen la eficacia.

### ***La lamotrigina***

La lamotrigina está indicada para el tratamiento y la prevención de la depresión bipolar. Algunos estudios indican su eficacia incluso en la prevención de la ciclación rápida, sobre todo si se la combina con las sales de litio.

Su mecanismo de acción es similar a la de la carbamazepina; además, inhibe la liberación de GABA, noradrenalina, dopamina, favoreciendo la estabilidad de la membrana neuronal. Las dosis recomendadas son 50–200 mgr/día. Una titulación lenta (aumento de 25 mg cada semana) es importante para evitar la reacción idiosincrásica de erupciones en la piel (rash cutáneo), potencialmente peligrosa por la posible evolución hacia el síndrome de Stevens–Johnson.

Incluso para los fármacos antiepilépticos, así como para el litio, es poco claro el mecanismo por el cual alcanzan a estabilizar el estado de ánimo en el trastorno bipolar. Seguramente tienen una acción en los circuitos glutamatérgicos y GABAérgicos, pero también tendrían un efecto neurotrófico y neuroprotector.

Los antiepilépticos son responsables de varios otros efectos secundarios (tabla 3). Entre ellos cabe destacar el empeoramiento del síndrome de ovario poliquístico por el valproato de sodio. Además, la alta incidencia de espina bífida en hijos de madres tratadas con antiepilépticos desaconseja el empleo de estos fármacos como alternativa al litio durante el embarazo.

Suspender el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo expone a un riesgo de recaída. Este efecto se ha estudiado sólo para las sales de litio y se encontró una alta tasa de recaída precoz en los meses siguientes a la interrupción, incluso si el tratamiento ha sido eficaz durante muchos años. Las recaídas tienden a ser más precoces que aquellas que se producirían de forma espontánea y son más frecuentes si la suspensión ha sido de manera rápida (<15 días).

**Tabla 3.**

*Efectos colaterales de los anticonvulsionantes para el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar.*

<b>Fármaco</b>	<b>Efectos colaterales comunes</b>	<b>Efectos colaterales raros pero potencialmente peligrosos</b>
Valproato de sodio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dermatológicos</i>: Alopecia</li> <li>• <i>Gastrointestinales</i>: Irritación gástrica, náusea</li> <li>• <i>Genitourinarios</i>: Policistosis ovárica</li> <li>• <i>Metabólicos</i>: Hiperfagia, Aumento ponderal, Elevación benigna de las enzimas hepáticas</li> <li>• <i>SNC</i>: Temblor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis, insuficiencia hepática</li> <li>• Hiperamoniemia</li> <li>• Encefalopatía hiperamoniémica</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Teratogenicidad: defectos del tubo neuronal; espina bífida (3%)</li> <li>• Trombocitopenia</li> </ul>
Lamotrigina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dermatológicos</i>: Prurito, Rash cutáneo benigno</li> <li>• <i>Gastrointestinales</i>: Náusea, vómito, diarrea</li> <li>• <i>SNC</i>: Vértigos, Cefalea, Alteración del sueño, Agitación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash cutáneo (incluyendo Sme. de Stevens–Johnson)</li> <li>• Toxicidad en sobredosis (compromiso cardiológico y del SNC, potencialmente letal)</li> <li>• Teratogenicidad: Defectos tubo neuronal; espina bífida (3%)</li> </ul>
Carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dermatológicos</i>: Rash cutáneo benigno, urticaria</li> <li>• <i>Hematológicos</i>: Leucopenia benigna</li> <li>• <i>Endocrinológicos</i>: Supresión T3 y T4</li> <li>• <i>Renales</i>: Hiponatremia</li> <li>• <i>SNC</i>: Vértigo, Ataxia, Diplopía, Sedación, Temblor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rash cutáneo grave</li> <li>Agranulocitosis, anemia aplásica</li> <li>Pancitopenia</li> <li>Anemia aplásica</li> <li>Toxicidad en sobredosis: estupor, coma, taquicardia sinusal, bloqueo atrio–ventricular, hipotensión/hipertensión convulsiones, nistagmo, hipo/hiperreflexia, hipotermia, depresión respiratoria.</li> <li>Teratogenicidad: espina bífida (1%), anomalías cráneo–faciales</li> </ul>

### **Los antipsicóticos típicos y atípicos**

Los antipsicóticos típicos, especialmente el haloperidol, están indicados para el tratamiento de la manía con o sin síntomas psicóticos, por su rápida eficacia y la posibilidad de la administración por vía parenteral. La principal limitación para el uso de estos medicamentos es la aparición de síntomas extrapiramidales y el posible riesgo de discinesia tardía. Por estas razones, su uso está limitado a breves períodos de tratamiento. Un atento monitoreo electrocardiográfico es esencial para tener bajo control la potencial cardiotoxicidad y programar una suspensión del fármaco en caso de que aparezcan alteraciones en el ritmo. Actualmente, su uso

se ha sustituido en gran medida por los antipsicóticos atípicos por su mejor perfil de tolerabilidad a corto plazo y la menor incidencia de síntomas extrapiramidales.

Los antipsicóticos atípicos son fármacos utilizados inicialmente como antimaniacos, pero algunos de ellos son ahora considerados fármacos de primera línea (quetiapina) o segunda (olanzapina) elección en el tratamiento de la depresión bipolar. Además de éstos, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y paliperidona se indican en el tratamiento de la manía. Los antipsicóticos atípicos tienen un perfil de efectos secundarios más favorable en comparación con aquellos típicos con una menor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales y cardiológicos.

### ***Olanzapina***

La olanzapina ha demostrado su eficacia para el tratamiento de los episodios maníacos y fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar (en asociación con la fluoxetina) y como terapia de mantenimiento en pacientes que han respondido en fase maníaca. Los efectos secundarios más comunes son representados por la hiperfagia con aumento de peso y somnolencia. Su uso está considerado como segunda elección a causa del riesgo de desarrollar síndrome metabólico con el consiguiente aumento de riesgo cardiovascular.

### ***La quetiapina***

La quetiapina es indicado como tratamiento de primera línea para la manía y la depresión bipolar en dosis de 300–600mg/día, ya sea como monoterapia o como tratamiento combinado con otros estabilizadores del estado de ánimo. Los efectos secundarios más comunes son somnolencia, hipotensión e hiperfagia con aumento de peso (Thase et al., 2006).

### ***Risperidona***

Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia de la risperidona en el tratamiento de los episodios maníacos, con o sin síntomas psicóticos, y en los estados mixtos. Los efectos secundarios más frecuentes son la sedación, el aumento de peso, la hiperprolactinemia y los efectos secundarios extrapiramidales dosis-dependientes.

### ***El Aripiprazol y la Ziprasidona***

El aripiprazol y la ziprasidona se usan para tratar los episodios maníacos y mixtos. En estudios controlados no surgieron efectos secundarios significativos,

como aumento de peso o dislipidemia. El efecto secundario más común del aripiprazol es la acatisia, mientras que los más comunes de la ziprasidona son los síntomas extrapiramidales y la somnolencia.

### **La Paliperidona**

La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona. Se utiliza en dosis de aproximadamente 6 mg/día en el tratamiento de los episodios maníacos, con un perfil de tolerabilidad mejorada y un espectro de efectos secundarios similar a la de risperidona.

Los efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos se resumen en la tabla 4.

**Tabla 4.**

*Efectos colaterales de los antipsicóticos atípicos utilizados en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar.*

<b>Fármaco</b>	<b>Efectos colaterales comunes</b>	<b>Efectos colaterales raros pero potencialmente peligrosos</b>
<i>Olanzapina</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cardiovasculares:</i> Hipotensión ortostática, taquicardia, síncope</li> <li>• <i>Gastrointestinales:</i> Acidez</li> <li>• <i>Metabólicos:</i> Aumento de peso, hiperlipidemia, hiperglicemia, insulino-resistencia, diabetes mellitus, elevación enzimas hepáticas</li> <li>• <i>SNC:</i> Sedación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos cerebro-vasculares en pacientes con psicosis secundaria por demencia</li> <li>• Síndrome Neuroléptico Maligno</li> </ul>
<i>Quetiapina</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cardiovasculares:</i> Hipotensión ortostática, taquicardia</li> <li>• <i>Gastrointestinales:</i> Xerostomía, acidez, dispepsia</li> <li>• <i>Hemolinfáticos:</i> Leucopenia, neutropenia</li> <li>• <i>Metabólicos:</i> Hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, edema periférico</li> <li>• <i>Respiratorios:</i> Disnea, tos, rinitis, faringitis, congestión nasal</li> <li>• <i>SNC:</i> Sedación, somnolencia, vértigos, cefalea, astenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agranulocitosis</li> <li>• Eventos cerebro-vasculares en pacientes con psicosis secundaria por demencia</li> <li>• Síndrome Neuroléptico Maligno</li> <li>• Metabólicos (hipercolesterolemia, hiperglicemia y diabetes mellitus)</li> </ul>

*Efectos colaterales de los antipsicóticos atípicos utilizados en el tratamiento a largo plazo (continuación)*

<b>Fármaco</b>	<b>Efectos colaterales comunes</b>	<b>Efectos colaterales raros peropontencialmente peligrosos</b>
<i>Risperidona</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cardiovasculares</i>: Taquicardia</li> <li>• <i>Hematológicos</i>: Epistaxis, anemia</li> <li>• <i>Endocrinológicos</i>: Hiperprolactinemia</li> <li>• <i>Gastrointestinales</i>: Dolor abdominal, sialorrea, dispepsia, xerostomía, náuseas, diarrea</li> <li>• <i>Respiratorios</i>: Disnea, tos</li> <li>• <i>SNC</i>: Vértigos, SEP (Parkinsonismo, distonía, temblor, akatisia, discinesia)</li> <li>• <i>Urogenitales</i>: Disfunción sexual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos cerebro–vasculares en pacientes con psicosis secundaria por demencia</li> <li>• Síndrome Neuroléptico Maligno</li> <li>• Discinesia tardía</li> <li>• Metabólicos (hipercolesterolemia, hiperglicemia y diabetes mellitus)</li> <li>• Bloqueo A–V y bloqueo de rama izquierda</li> <li>• Priapismo</li> <li>• Teratogenicidad: Malformaciones congénitas (3.6%), abortos espontáneos (16.9%)</li> </ul>
<i>Aripiprazolo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SNC</i>: Acatisia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos cerebro–vasculares en pacientes con psicosis secundaria por demencia</li> <li>• Síndrome Neuroléptico Maligno</li> </ul>
<i>Ziprasidone</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cardiovasculares</i>: Hipotensión ortostática, taquicardia, vértigos, alargamiento del intervalo QT</li> <li>• <i>Dermatológicos</i>: Rash cutáneo, urticaria</li> <li>• <i>Endocrinológicos</i>: Hiperprolactinemia</li> <li>• <i>Gastrointestinales</i>: Náuseas, anorexia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos cerebro–vasculares en pacientes con psicosis secundaria por demencia</li> <li>• Metabólicos (hipercolesterolemia, hiperglicemia y diabetes mellitus)</li> <li>• Alargamiento del intervalo QTc con taquicardia ventricular</li> </ul>

## Los antidepresivos

El uso de fármacos antidepresivos en el TB es objeto de un amplio debate, en particular por el riesgo de viraje hacia la hipomanía o la manía (Grunze et al., 2009). El riesgo se estima en alrededor del 12% de los pacientes bipolares tratados y es probablemente limitada por el uso concomitante de los estabilizadores del estado de ánimo (Tondo et al., 2010). Entre los distintos tipos de antidepresivos, se recomienda la elección de aquellos serotoninérgicos, bupropión o inhibidores de la monoaminoxidasa ya que estarían asociados a un menor riesgo de

inducción de manía, hipomanía, e ideación suicida en comparación con los antidepresivos tricíclicos y los de serotonina y noradrenalina. La presencia de estados de elevación del humor requiere de la suspensión (preferentemente gradual) de los antidepresivos.

## **Las terapias no farmacológicas**

### *Psicoterapias*

Nuevas datos ponen de relieve la eficacia de las intervenciones psicosociales en combinación con la farmacoterapia en el tratamiento del trastorno bipolar. La psicoeducación de los pacientes y sus cuidadores y la terapia cognitivo–conductual se consideran las intervenciones más eficaces. En pacientes con tratamiento farmacológico desempeña un papel vital en la prevención de recaídas las intervenciones basadas sobre la psico–educación que mejoran el manejo clínico (la adhesión al tratamiento, el cambio en el estilo de vida, el reconocimiento temprano de los signos de desestabilización) y actúen sobre las dificultades interpersonales y los aspectos cognitivos y conductuales.

### *Terapia electronvulsiva (TEC) y otras terapias físicas*

El uso de la TEC debe ser considerado cuando el paciente tiene un trastorno depresivo, maníaco o mixto grave (a menudo con síntomas psicóticos), resistente a la terapia farmacológica y con elevado riesgo de suicidio o episodios graves durante el embarazo. Se utiliza como tratamiento de primera elección en los estados de rigidez psicomotora, con síntomas catatónicos o con alto riesgo de auto–lesión. La única otra terapia no farmacológica de cierto interés es la estimulación magnética transcraneal (rTMS), pero aún no se han aportado pruebas sólidas a favor de su uso en el TB.



## Referencias

- Akiskal, H. S., Cassano, G. B., Musetti, L., Perugi, G., Tundo, A., & Mignani, V. (1989). Psychopathology, temperament, and past course in primary major depression. I. Review of evidence for a bipolar spectrum. *Psychopathology*, *22*, 268–277.
- Baldessarini, R. J., Bolzani, L., Cruz, N., Jones, P. B., Lai, M., Lepri, B., ... Vieta, E. (2010). Onset–age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of Affective Disorders*, *121*, 143–146.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F. K., & Hennen, J. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long–term lithium treatment: a meta–analytic review. *Bipolar Disorders*, *8*, 625–639.
- Faedda, G. L., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Strakowski, S. M., & Wateraux, C. (1991). Episode sequence in bipolar disorder and response to lithium treatment. *The American Journal of Psychiatry*, *148*, 1237–1239.
- Fountoulakis, K. N. & Vieta, E. (2008). Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*, 999–1029.
- Gitlin, M. J., Cochran, S. D., & Jamison, K. R. (1989). Maintenance lithium treatment: side effects and compliance. *Journal of Clinical Psychiatry*, *50*, 127–131.
- Goodwin, F. K. & Jamison, K. R. (2007). *Manic–Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press.
- Grof, E., Haag, M., Grof, P., & Haag, H. (1987). Lithium response and the sequence of episode polarities: preliminary report on a Hamilton sample. *Progress in Neuro–Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *11*, 199–203.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Moller, H. J., & Kasper, S. (2009). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *10*, 85–116.
- Haag, H., Heidorn, A., Haag, M., & Greil, W. (1987). Sequence of affective polarity and lithium response: preliminary report on Munich sample. *Progress in Neuro–Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *11*, 205–208.

- Kaplan, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2009). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (9na ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Klerman, G. L. (1981). The spectrum of mania. *Comprehensive Psychiatry*, 22, 11–20.
- Kukopulos, A., Reginaldi, D., Laddomada, P., Floris, G., Serra, G., & Tondo, L. (1980). Course of the manic–depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, 13, 156–167.
- Maj, M., Pirozzi, R., & Starace, F. (1989). Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 17, 237–241.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M., & Kessler, R.C. (2007). Lifetime and 12–Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 64, 543–552.
- Schatzberg, A., & Nemeroff, C. (2009). *Textbook of Psychopharmacology* (4ta ed.). Washington, DC: The American Psychiatric Publishing.
- Thase, M. E., Macfadden, W., Weisler, R. H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., BOLDER II Study Group. (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double–blind, placebo–controlled study (the BOLDER II study). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(6), 600–609.
- Tondo, L., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2001). Lower suicide risk with long–term lithium treatment in major affective illness: A meta–analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, 163–172.
- Tondo, L., Lepri, B., Cruz, N., & Baldessarini, R. J. (2010). Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 446–452.
- Tondo, L., Vázquez, G., & Baldessarini, R. J. (2010). Mania and hypomania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta–analytic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 404–414.
- Turvey, C. L., Coryell, W. H., Arndt, S., Solomon, D. A., Leon, A. C., Endicott J, ... Akiskal, H. (1999). Polarity sequence, depression, and chronicity in bipolar I disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 181–187.