

ISBN: 978-84-95287-63-2



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD GPC sobre Trastorno Bipolar UAH / AEN Núm. 2012/1

# Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar

Versión resumida

**SANIDAD 2012**  
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



# Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar

Versión resumida

**SANIDAD 2012**

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye al juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 1ª edición Mayo 2012

© Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

© Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría.

Edita: Asociación Española de Neuropsiquiatría.

C/ Magallanes nº 1, Sótano 2. Local 4.

28015 Madrid

NIPO: En tramitación

ISBN: 978-84-95287-63-2

Depósito Legal: BI-961/2012

Imprime: Imprenta Arenas, S. L.

Ezequiel Aguirre, 15. Las Arenas- Getxo. Bizkaia

Esta GPC ha sido financiada mediante un convenio suscrito por el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Universidad de Alcalá de Henares, vinculado a la Estrategia en Salud Mental del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Incluida en el Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el SNS.

Esta guía debe citarse:

Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar [Versión resumida]. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN Núm. 2012/1



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



Plan de **Calidad**  
para el Sistema Nacional  
de Salud



Española

Asociación

AEN

de Neuropsiquiatría

de Z



# Índice

• <b>Presentación oficial</b> .....	<b>9</b>
• <b>Autoría y colaboraciones</b> .....	<b>11</b>
1. Introducción .....	17
2. Consideraciones generales .....	21
2.1. Definición .....	21
2.2. Historia natural y curso .....	22
2.3. Epidemiología .....	24
3. Líneas generales del manejo del trastorno bipolar .....	27
3.1. Diagnóstico y evaluación .....	27
3.1.1. Criterios diagnósticos .....	28
3.1.2. Diagnóstico diferencial .....	28
3.1.3. Comorbilidad .....	28
3.1.4. Métodos de evaluación .....	29
3.1.5. Evaluación de riesgos .....	29
3.1.6. Evaluación de la salud física .....	30
3.1.7. Evaluación del entorno .....	30
3.2. Manejo clínico .....	31
3.3. Desarrollo del plan terapéutico .....	33
3.4. Recomendaciones .....	34
4. Tipos y ámbitos de intervención .....	41
4.1. Intervención farmacológica .....	41
4.1.1. Introducción .....	41
4.1.2. Tratamiento farmacológico de los episodios agudos maníacos, hipomaniacos o mixtos .....	44
4.1.2.1. Fármacos .....	44
4.1.2.1.1. Litio .....	44
4.1.2.1.2. Anticonvulsivos .....	46
4.1.2.1.3. Antipsicóticos .....	47
4.1.2.1.4. Otros .....	52
4.1.2.2. Tranquilización rápida en el manejo de los episodios de agitación aguda .....	52
4.1.2.3. Recomendaciones .....	54
4.1.3. Tratamiento farmacológico de los episodios agudos depresivos .....	57
4.1.3.1. Fármacos: .....	58
4.1.3.1.1. Antipsicóticos .....	58
4.1.3.1.2. Litio .....	61

4.1.3.1.3. Anticonvulsivos .....	63
4.1.3.1.4. Antidepresivos .....	64
4.1.3.1.5. Otros .....	67
4.1.3.2. Depresión resistente .....	68
4.1.3.3. Recomendaciones.....	69
4.1.4. Tratamiento farmacológico de mantenimiento o prevención de recaídas .....	71
4.1.4.1. Fármacos: .....	71
4.1.4.1.1 .Litio .....	71
4.1.4.1.2. Anticonvulsivos.....	75
4.1.4.1.3. Antipsicóticos .....	76
4.1.4.1.4. Otros .....	81
4.1.4.2. Tratamiento farmacológico de mantenimiento de los pacientes con ciclación rápida .....	83
4.1.4.3. Recomendaciones.....	86
4.2. Terapia electroconvulsiva y otros tratamientos biológicos.....	97
4.2.1. Terapia electroconvulsiva.....	97
4.2.2. Estimulación magnética transcraneal .....	100
4.2.3. Estimulación del nervio vago .....	101
4.2.4. Fototerapia.....	101
4.2.5. Recomendaciones .....	102
4.3. Intervenciones psicosociales en el tratamiento del trastorno bipolar .....	103
4.3.1. Introducción .....	103
4.3.2. Intervenciones .....	104
4.3.2.1. Psicoeducación .....	105
4.3.2.2. Terapia cognitivo-conductual .....	107
4.3.2.3. Intervención familiar .....	108
4.3.2.4. Terapia interpersonal y de ritmos sociales .....	110
4.3.2.5. Terapia psicológica para personas con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias .....	111
4.3.3. Recomendaciones .....	112
4.4. Cuidados de enfermería en el trastorno bipolar.....	114
4.4.1. Introducción .....	114
4.4.2. Intervenciones.....	115
4.4.3. Recomendaciones .....	116
4.5. Red asistencial para la atención a los pacientes con trastorno bipolar, dispositivos, programas y servicios.....	119
4.5.1. Introducción .....	119

4.5.2. Dispositivos asistenciales .....	120
4.5.2.1. Atención Primaria de Salud.....	120
4.5.2.2. Centros/ Unidades de Salud Mental en la comunidad.....	121
4.5.2.3. Servicios de Urgencias .....	122
4.5.2.4. Unidades de Hospitalización.....	122
4.5.2.5. Hospital de Día .....	124
4.5.2.6. Centros / Unidades de Rehabilitación Psicosocial, Laboral y de inserción en la comunidad.....	125
4.5.2.6.1. Centros de Rehabilitación Psicosocial...	125
4.5.2.6.2. Preparación laboral y empleo con apoyo .....	125
4.5.2.6.3. Dispositivos sociales para la inserción en la comunidad.....	127
4.5.2.7. Equipos de Atención Domiciliaria en Crisis.....	128
4.5.2.8. Tratamiento Asertivo Comunitario .....	129
4.5.3. Programas Asistenciales .....	131
4.5.3.1. Programa de Continuidad de Cuidados/ Case Management .....	131
4.5.3.2. Programas de atención temprana.....	133
4.5.3.3. Otras propuestas de organización de las intervenciones. ....	135
4.5.3.4. Programas específicos de atención a las personas con trastorno bipolar .....	136
4.5.4. Recomendaciones.....	136
5. Tratamiento del trastorno bipolar en situaciones especiales.....	141
5.1. Tratamiento del trastorno bipolar en la infancia y adolescencia .....	141
5.2. Embarazo y lactancia.....	148
6. Visión de las personas afectadas y sus familias .....	155

## Anexos

Anexo 1 Tabla SIGN de niveles de evidencia.....	165
Anexo 2 Algoritmos terapéuticos.....	166
Anexo 3 Abreviaturas .....	171
Anexo 4 Declaración de interés .....	173

Bibliografía .....	177
--------------------	-----



# Presentación Oficial

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de guías de práctica clínica (GPC), conjunto de “recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica”

El Plan de Calidad 2010 para el Sistema Nacional de Salud (SNS) pretende responder a los retos que tiene planteados el SNS, incrementando la cohesión del sistema, garantizando la equidad en la atención sanitaria a ciudadanas y ciudadanos, con independencia del lugar en el que residan y asegurando que esta atención sea de la máxima calidad. Entre sus objetivos figura el impulso a la elaboración y uso de GPC vinculadas a las Estrategias de Salud, consolidando y extendiendo el Proyecto Guía-Salud. En este contexto se enmarca la edición de la presente GPC sobre el Trastorno Bipolar.

Por otra parte, mejorar la atención a la salud mental en España es uno de los objetivos estratégicos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. De este modo, el Consejo Interterritorial del SNS aprobó en diciembre de 2006 la Estrategia de Salud Mental del SNS y, efectuada una primera evaluación de la misma a los dos años, aprobó la actualización de la Estrategia para el periodo 2009-2013, resultado del esfuerzo conjunto y consensuado entre el Ministerio, las Sociedades Científicas y de Pacientes y que recoge las conclusiones de la evaluación de la anterior estrategia, la nueva evidencia científica y los nuevos objetivos pactados.

El trastorno bipolar es un trastorno mental grave con importantes repercusiones para la salud del paciente y para su entorno. Su prevalencia y el retraso constatado en el diagnóstico, hacen necesaria la implementación de medidas que contribuyan a una detección más precoz.

Aunque existen tratamientos psicofarmacológicos que han demostrado su eficacia, se requiere una revisión actualizada de los mismos. Por otra parte, su dificultad de manejo y la frecuente politerapia exige una mayor claridad en cuanto a su prescripción y control de su cumplimiento.

El objetivo de esta GPC es elaborar unas recomendaciones sobre las actuaciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación para la atención a pacientes con Trastorno Bipolar.

Esta guía es el resultado del trabajo realizado por un grupo de expertos coordinado desde la Asociación Española de Neuropsiquiatría y la Universidad de Alcalá e incorpora dos aspectos fundamentales como son los cuidados enfermeros y las recomendaciones basadas en la experiencia de las personas afectadas y sus familias.

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación agradecemos el trabajo realizado a todas las personas que han participado en su elaboración y les felicitamos por esta GPC que ayudará a profesionales, pacientes, familiares y cuidadores en la toma de decisiones, mejorando la adecuación de los tratamientos y la calidad de vida de las personas afectadas.

***M. Mercedes Vinuesa Sebastián***

*Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación*

# Autoría y Colaboraciones

## Grupo de trabajo de la GPC sobre Trastorno Bipolar

**Marta Alonso Pinedo.** Psiquiatra.  
Hospital Universitario Donostia. CIBERSAM (San Sebastián)

**Rosario Arce Cordón.** Psiquiatra.  
Unidad de Agudos. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid)

**Antoni Benabarre Hernández.** Psiquiatra.  
Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

**María Fe Bravo Ortiz.** Psiquiatra. Psicóloga.  
Jefa de Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario La Paz.  
Profesora Asociada de la UAM. IdiPAZ (Madrid)

**Consuelo De Dios Perrino.** Psiquiatra.  
Programa de Trastorno Bipolar del Hospital Universitario La Paz.  
Centro de Salud Mental de Fuencarral. IdiPAZ (Madrid)

**Elena Ezquiaga Terrazas.** Psiquiatra.  
Programa de Trastorno Bipolar. Hospital Universitario de la Princesa.  
Profesora Asociada de la UAM (Madrid)

**Pilar Famoso Pérez.** Enfermera Especialista en Salud Mental.  
Instituto Psiquiátrico José Germain. Red de Salud Mental Área 9.  
Profesora Asociada de la UAM (Madrid)

**Alberto Fernández Liria.** Psiquiatra.  
Jefe de Servicio de Psiquiatra. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
Profesor Asociado de la Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares, Madrid)

**Nandev Freund Llovera.** Residente de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

**Paz García-Portilla González.** Psiquiatra.  
Profesora Titular Universidad de Oviedo.  
Centro de Salud Mental. CIBERSAM (Oviedo)

**Juan González Cases.** Psicólogo Clínico.  
Coordinador Centro de Rehabilitación Psicosocial Área 3 (Alcalá de Henares, Madrid)

**José Manuel Goikolea Alberdi.** Psiquiatra.  
Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

**Esther Jiménez Martínez.** Psicóloga.  
Becaria de investigación de la Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic.  
CIBERSAM (Barcelona)

**Guillermo Lahera Forteza.** Psiquiatra.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. CSM Torrejón de Ardoz.  
Profesor Ayudante Doctor de la Universidad de Alcalá. (Alcalá de Henares, Madrid)

**José Manuel Montes Rodríguez.** Psiquiatra.  
Jefe de Sección de Psiquiatría del Hospital del Sureste. CIBERSAM (Madrid)

**Lilia Marinas Navarro.** Residente de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

**Carmen Moreno Ruiz.** Psiquiatra.  
Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente. CIBERSAM. IiSGM.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

**Carmen Pastor Gimeno.** Psicóloga Clínica.  
Centro de Terapia de Conducta (Valencia)

**Mercedes Peña Granger.** Enfermera Especialista en Salud Mental.  
Supervisora de la Unidad de Hospitalización Breve Psiquiátrica del Hospital  
General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

**María Reinares Gagnetten.** Psicóloga Clínica.  
Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

**Lara Repeto Zilbermann.** Residente de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

**Pilar Rojas Marcos.** Enfermera Especialista en Salud Mental.  
Centro de Salud Mental de Tetuán (Madrid)

**Juan Sevillá Gascó.** Psicólogo Clínico.  
Centro de Terapia de Conducta (Valencia)

# Coordinación

## Área Clínica:

**María Fe Bravo Ortiz.** Psiquiatra. Psicóloga.  
Jefa de Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario La Paz.  
Profesora Asociada de la UAM. IdiPAZ (Madrid)

**Alberto Fernández Liria.** Psiquiatra.  
Jefe de Servicio de Psiquiatra. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
Profesor Asociado de la Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares, Madrid)

**Guillermo Lahera Forteza.** Psiquiatra.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. CSM Torrejón de Ardoz.  
Profesor Ayudante Doctor Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares, Madrid)

## Área Metodológica:

**Lluís Lalucat Jo.** Coordinador Metodológico del proyecto. Psiquiatra.  
Director del Centre d'Higiene Mental Les Corts. Coordinador de las GPC del  
SNS de Esquizofrenia y Psicosis Incipiente y de la de Trastorno Límite de la  
Personalidad (Barcelona)

# Colaboraciones

## Personal Técnico y de apoyo:

**Guillermo Benito Ruiz.** Psicólogo.  
Gestor del Conocimiento de la Asociación Española de Neuropsiquiatría  
(Madrid)

**Rocío Casañas Sánchez.** Psicóloga.  
Centre d'Higiene Mental Les Corts (Barcelona)

**Elvira García Álvarez** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.  
Técnico de Área de Medicina Basada en la Evidencia. Guía Salud. Biblioteca de  
Guías de Práctica Clínica en el SNS. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud  
(IACS) (Zaragoza)

**Laia Mas Expósito.** Psicóloga.  
Centre d'Higiene Mental Les Corts (Barcelona)

**Rosa Trueba Gómez.** Documentalista.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

Estudio Cualitativo con personas afectadas y familiares:

**María José Marqués Mateu.** Psicóloga Clínica.  
Agencia Valenciana de la Salut (Valencia)

**Mikel Munárriz Ferrandis.** Psiquiatra.  
Unidad de Salud Mental de Burriana (Castellón)

**Candela Santiago Alfaro.** Psicóloga Clínica.  
Centro de Salud Mental de Burela (Lugo)

Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con  
Enfermedad Mental (FEAFES)

Fundación Mundo Bipolar

Asociación Bipolar de Madrid

## Colaboración experta

**Celso Arango López.** Psiquiatra.  
Jefe de la Unidad de Adolescentes. HGU Gregorio Marañón.  
Profesor Titular UCM. Director del CIBERSAM (Madrid)

**Francesc Colom Victoriano.** Psicólogo Clínico.  
Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

**Manuel Gómez Beneyto.** Psiquiatra.  
Catedrático de Psiquiatría. Coordinador Científico de la Estrategia en Salud  
Mental del Sistema Nacional de Salud. CIBERSAM (Valencia)

**Ana González Pinto.** Psiquiatra.  
Jefa Clínica y de Investigación del Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario de Santiago Apóstol.  
Profesora Titular UPV. CIBERSAM (Vitoria)

**Mariano Hernández Monsalve.** Psiquiatra.  
Jefe de los Servicios de Salud Mental del Distrito de Tetuán (Madrid)

**Abelardo Rodríguez González.** Psicólogo Clínico.  
Coordinador del Plan de Atención Social a Personas con Enfermedad Mental Grave  
y Crónica (Madrid)

**Francisco Rodríguez Pulido.** Psiquiatra.  
Profesor Titular de Psiquiatría ULL.  
Coordinador del CIRPAC y de los Equipos Comunitarios de Atención (Tenerife)

**Eduard Vieta Pascual.** Psiquiatra.  
Director de la Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic.  
Profesor Titular UB. CIBERSAM (Barcelona)

## Revisión externa

**Rafael Casquero Ruiz**  
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

**M<sup>a</sup> Jesús Cerecedo Pérez**  
Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)

**Eva María Garcés Trullenque**  
Asociación Española de Trabajo Social y Salud (AETSS)

**Lourdes Gómez De Pedro**  
Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria  
(FAECAP)

**Enrique Echeburúa Odriozola**  
Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología (AEPCP)

**Encarna Mollejo Aparicio**  
Federación Española de Asociaciones de Psicoterapeutas (FEAP)

**Iñaki Zorrilla Martínez**  
Sociedad Española de Psiquiatría (SEP)

**Aurora Sanchez González**  
Asociación Nacional de Enfermería de Salud Mental (ANESM)

**Eduard Vieta Pascual**

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

**Maria Jesús San Pio Tendero**

Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con  
Enfermedad Mental (FEAFES)

**José Juan Uriarte Uriarte**

Federación de Asociaciones de Rehabilitación Psicosocial (FEARP)

**Celso Arango López**

Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB)

**Declaración de interés:** Todos los miembros del grupo de trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de interés, que se presenta en el Anexo 4.

# 1. Introducción

El presente documento constituye la versión resumida de la Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre el Trastorno Bipolar (TB)<sup>1</sup>, que pretende ofrecer recomendaciones para la atención a pacientes con TB aplicables preferentemente desde los dispositivos asistenciales del SNS. Las recomendaciones tratan de responder a preguntas clínicas acerca del diagnóstico, diagnóstico diferencial, comorbilidad, evaluación de la salud física, manejo clínico, desarrollo del plan terapéutico, intervenciones farmacológicas, terapia electroconvulsiva, intervenciones psicosociales, cuidados de enfermería y dispositivos y programas asistenciales. De esta forma, esta GPC pretende dar apoyo al profesional en la toma de decisiones sobre el TB y mejorar la adecuación del tratamiento al paciente al ofrecerle las opciones asistenciales más adecuadas y efectivas.

Para la elaboración de esta GPC, se constituyó un grupo multiprofesional y de distintos servicios asistenciales, con conocimiento y experiencia sobre el TB y un equipo técnico de apoyo. El Grupo Elaborador de la Guía (GEG) contó con la presencia de psiquiatras, psicólogos clínicos, psicólogos, trabajadores sociales, enfermeros especialistas en salud mental, y miembros del equipo técnico (experto/s en revisiones sistemáticas, lectura crítica, documentalista y personal administrativo). Los profesionales pertenecían a diferentes niveles asistenciales especializados como Centros de Salud Mental, Unidades de Hospitalización (de agudos y hospitales de día, de adolescentes y de adultos), Unidades Específicas de TB y Servicios de Rehabilitación. Se estableció que concluido el proceso de elaboración se contaría para la revisión externa con la participación de profesionales de otros niveles asistenciales (Atención Primaria de Salud) y de usuarios (Pacientes, familiares) en la elaboración de las recomendaciones y sus condiciones de aplicación. Los principales usuarios de esta GPC son los psiquiatras, psicólogos clínicos, psicólogos, enfermeros especialistas en salud mental, trabajadores sociales y educadores, terapeutas ocupacionales, auxiliares psiquiátricos y demás profesionales de la salud mental, así como médicos de atención primaria, enfermeros y otros profesionales de atención primaria de salud que atienden a los pacientes con TB.

En la versión completa<sup>1</sup>, disponible en las webs de GuiaSalud ([www.guiasalud.es](http://www.guiasalud.es)) y de la Asociación Española de Neuropsiquiatría ([www.aen.es](http://www.aen.es)), se detalla la metodología seguida. Como punto de partida, se formularon las preguntas clínicas clave, siguiendo el formato PICO: paciente / intervención / comparación / outcome o resultado. Se estudiaron y compararon las GPC existentes mediante instrumentos específicos de revisión, elaboración de conclusiones y selección de la(s) guía(s) base. A través de la *National Guideline Clearinghouse* se pudo realizar de forma automática la comparación de las GPCs de la *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (AACAP) la *American Psychiatric Association* (APA) y la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). Para la realización

de la valoración de las guías de TB encontradas se utilizó el instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (AGREE) del Manual de Formación elaborado por Osteba y Biblioteca Josep Laporte<sup>2</sup>. Hasta el periodo de búsqueda bibliográfica, la presente GPC asumió como guía base la elaborada por el National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) (CG-38) y publicada en julio de 2006. A continuación se hizo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Pubmed, Embase, Psycinfo, Cinahl y Cochrane (Enero 2005-Marzo 2010), que se completó con búsquedas manuales hasta Octubre 2011. La búsqueda bibliográfica identificó 1.217 artículos que reunían los criterios de calidad metodológica exigidos. Tras un primer filtro para identificar los que se centraban en el tema de la guía, se redujo a 799 referencias, las cuales fueron evaluadas por los coordinadores y asignadas a los grupos temáticos. Se consiguieron 636 artículos a texto completo, que se distribuyeron entre los miembros de los distintos subgrupos para su evaluación. Tras un segundo filtro, se obtuvieron 384 artículos que se decidieron evaluar para la guía. Después se procedió a la evaluación de la calidad de aquellos artículos que habían pasado las dos cribas, utilizando la herramienta de lectura crítica de OSTEBA (OST FLCritica). Una vez completada la evaluación de la calidad de la evidencia científica, el siguiente paso consistió en extraer los datos relevantes de los estudios cuyo riesgo de sesgo se consideró bajo o moderado (++ y +), y llevar a cabo un resumen de los estudios incluidos. Para sintetizar los estudios seleccionados se emplearon las denominadas *Tablas de evidencia*. Para cada pregunta de intervención, se seleccionó el nivel de evidencia más alto encontrado. Tras finalizar la lectura crítica de la evidencia disponible, se procedió a la formulación de recomendaciones. Para ello, con todo el GEG, se realizó un grupo de discusión utilizando el juicio razonado, en el que teniendo en cuenta la calidad de la evidencia encontrada y la experiencia clínica del grupo elaborador de la GPC, se fueron elaborando las recomendaciones con su graduación correspondiente. Para cada pregunta se elaboraron varias recomendaciones, indicando su nivel de evidencia y grado de recomendación. Cuando hubo recomendaciones controvertidas o ausencia de evidencia, se resolvió por consenso del GEG. Los colaboradores expertos participaron en la revisión de las preguntas, de las recomendaciones y del borrador de la GPC y los revisores externos contribuyeron a la revisión del borrador

La elaboración de esta GPC sobre Trastorno Bipolar se ha realizado dentro del convenio suscrito por el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Universidad de Alcalá de Henares, en colaboración con la Asociación Española de Neuropsiquiatría, vinculado a la Estrategia en Salud Mental del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud.

Como coordinadores de esta GPC nuestros principales objetivos han sido que la GPC se realice con todo el rigor científico y metodológico (para lo cual hemos seguido las recomendaciones del Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud<sup>3</sup>, que defina una atención integral a las personas con TB (incluyendo tanto las intervenciones biológicas, como las psicosociales,

los cuidados de enfermería y los aspectos de organización asistencial), que sea representativa de las distintas sensibilidades intra e interprofesionales y que incluya la posición del usuario y sus familiares.



## 2. Consideraciones Generales

### 2.1. Definición

Considerado como un trastorno mental grave, el TB (antes llamado enfermedad maniaco-depresiva) se caracteriza por un estado de ánimo cambiante que fluctúa entre dos polos completamente opuestos: la manía, o fase de exaltación, euforia y grandiosidad, y la depresión, o fase en la que predominan la tristeza, la inhibición y las ideas de muerte. Es una enfermedad crónica y recurrente del estado de ánimo, que generalmente limita la funcionalidad del paciente y en todo caso requiere un abordaje integral farmacológico y psicosocial. Especialmente en los casos que son mal o infradiagnosticados (y consecuentemente mal tratados) constituye una enfermedad devastadora<sup>4,6</sup>, con una enorme carga socioeconómica y sanitaria<sup>7,8</sup>.

A partir del esquema inicial de la alternancia cíclica entre la manía y la depresión, la presentación clínica del trastorno es muy heterogénea siendo los casos “clásicos” (manía eufórica seguida de depresión inhibida y restitución *ad integrum* entre las fases, con buena respuesta al tratamiento y ausencia de comorbilidad) una minoría; lo más frecuente es encontrarse cuadros complicados, asociados a ansiedad, abuso de sustancias, formas atípicas, respuestas parciales a la monoterapia y con un deterioro cuanto menos funcional aun en estado de eutimia.

En las fases de manía puede predominar tanto la euforia como la expansividad o la irritabilidad, con síntomas acompañantes como autoestima exagerada, verborrea, fuga de ideas, desinhibición, distraibilidad, impulsividad, hiperactividad, búsqueda de situaciones de riesgo, inquietud o agitación. En los casos graves, es frecuente el desarrollo de síntomas psicóticos, como delirios, alucinaciones o incluso los llamados “síntomas de primer rango”, antiguamente atribuidos en exclusividad a la esquizofrenia. El cuadro de manía, en general, provoca una seria alteración de la vida cotidiana del paciente, dificultando al máximo su actividad sociolaboral y en ocasiones requiriendo ingreso hospitalario. Esto es menos frecuente en las fases de hipomanía, donde, aun predominando el estado de ánimo elevado, expansivo o irritable y otros síntomas propios de la manía, no se alcanza el grado de repercusión funcional y nunca se asocia a sintomatología psicótica.

Las fases de depresión se caracterizan por la tristeza patológica y la pérdida de interés y capacidad para obtener placer. El paciente puede referir pena, congoja, abatimiento, desesperanza, vacío interno, disforia (confluencia de bajo ánimo e irritabilidad), ansiedad, angustia o intensa apatía. El pensamiento se hace lento, monótono, con una disminución general de las ideas y proyectos, siempre con un tono pesimista y desagradable. En la depresión psicótica se desarrollan delirios (en ocasiones congruentes con el estado de ánimo, como el delirio de ruina o de

negación) y alucinaciones. Los ritmos vitales del paciente deprimido se alteran, apareciendo insomnio o hipersomnia diurna, astenia, fatigabilidad, pérdida de apetito y de interés por el sexo<sup>9</sup>.

Los episodios mixtos son aquellos que combinan simultáneamente síntomas maníacos y depresivos, pudiendo presentar el paciente hiperactividad, irritabilidad, inquietud, insomnio, taquipsiquia, bajo ánimo, tendencia al llanto e ideas de culpa. Su aparición complica el manejo clínico del trastorno, dada la dificultad de diagnóstico y la frecuencia de riesgo suicida.

El TB I incluye la aparición de cuadros depresivos y maníacos, mientras que el TB II incluye cuadros depresivos e hipomaniacos. Esta variante del TB (tipo II), lejos de representar una forma leve o abortiva, asocia una gran limitación funcional, dificultades de manejo y mayor comorbilidad. La ciclotimia se caracteriza por un curso crónico y mantenido en el tiempo, con presencia durante al menos dos años de numerosos períodos de síntomas hipomaniacos y numerosos períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor. Previamente considerado dentro de los trastornos de personalidad, hoy se considera un trastorno anímico independiente del TB, por lo que no se considerará en esta guía.

## 2.2. Historia natural y curso

El TB es una enfermedad crónica con un curso fásico y recurrente. Tras los episodios francos puede aparecer un intervalo libre de síntomas, aunque es muy frecuente la sintomatología subsindrómica entre los episodios, fuente de grandes limitaciones funcionales para el paciente. Según diversos estudios realizados en distintos medios socioculturales, los pacientes con TB están sintomáticos entre un tercio y la mitad del tiempo de seguimiento, fundamentalmente con síntomas depresivos<sup>10-12</sup>.

Es esencial por ello abordar este trastorno de forma longitudinal, sabiendo que tras la aparición de un cuadro maníaco o hipomaniaco el riesgo de recaída es altísimo, llegando al 100% en algún estudio<sup>13</sup>. Entre dos tercios y tres cuartas partes de los pacientes ingresados por manía vuelven a ingresar por el mismo motivo en el futuro. El porcentaje de pacientes con un episodio único no superan el 15%<sup>14</sup>, siendo el número más frecuente de recaídas a lo largo de la vida entre 7 y 22<sup>15</sup>. El primer episodio puede ser maníaco, hipomaniaco o depresivo (aunque se ha observado una mayor tendencia a primeros episodios maníacos en hombres y depresivos en mujeres<sup>16-18</sup>). Tras el primer episodio pueden transcurrir un largo periodo de eutimia (de hasta 4-5 años), pero a partir de ahí se va reduciendo la duración del intervalo interepisódico, hasta su estabilización a partir del cuarto o quinto episodio<sup>19</sup>.

Este curso depende decisivamente del tratamiento aplicado y existe una gran variabilidad. Desde que apareciera el estudio Global Burden of Disease, que colocaba al TB como la sexta causa médica de discapacidad (actualmente la quinta, tras la esquizofrenia), han proliferado los estudios que ratifican este negativo impacto sobre la vida cotidiana del paciente<sup>20, 21</sup>. Es preciso diferenciar entre recuperación sindrómica (ausencia de episodio afectivo con criterios diagnósticos), sintomática (ausencia de síntomas desde una perspectiva dimensional) y funcional (regreso al nivel previo laboral y psicosocial) del TB. Según Keck 1 año después de un primer episodio de manía, el 48% de pacientes tenía una recuperación sindrómica, 26% sintomática y 24% funcional<sup>22</sup>. Según Tohen, sólo un tercio mostraba recuperación funcional a los dos años del episodio. Queda atrás la visión optimista del trastorno según la cual el paciente, tras la recuperación anímica, retornaba a su nivel funcional previo<sup>23</sup>. Este deterioro psicosocial no puede atribuirse solamente a las fases de descompensación afectiva, dado que se mantiene en estado de eutimia, y aparece tanto en el TB I como en el II<sup>24</sup>, incluso también en pacientes adolescentes<sup>25</sup>. De esta forma, la evolución del paciente bipolar ya no queda sólo determinada por la evaluación de las características clínicas (tasas de hospitalización, reducción de síntomas, etc.) sino por medidas de adaptación psicosocial y de calidad de vida. Existe, pues, un hiato entre la remisión clínica y la evolución funcional<sup>20, 26-28</sup>, de forma que se calcula que sólo el 40% de los pacientes recuperan su funcionalidad premórbida durante la eutimia<sup>29</sup>. A su vez, la calidad de vida de los pacientes bipolares, incluso en el estado de eutimia, se ve notablemente afectada<sup>30</sup>.

A lo largo de la evolución de la enfermedad, el paciente bipolar puede desarrollar síntomas psicóticos, ciclación rápida (cuatro o más descompensaciones en un año), presencia de fases mixtas (con simultaneidad de síntomas depresivos y maníformes), comorbilidad psiquiátrica y médica, deterioro cognitivo y psicosocial, riesgo de suicidio y auto o heteroagresividad. En la valoración y plan de tratamiento deben considerarse estos fenómenos clínicos, que agravan el pronóstico de la enfermedad. La mortalidad de los pacientes bipolares, en conjunto, es mayor respecto a la población general, tanto en muertes naturales como no naturales<sup>31</sup>. La probabilidad de morir por suicidio es 15 veces mayor que la de la población general<sup>31-33</sup> calculándose que entre el 7 y el 15% de los pacientes bipolares consuman la autolisis. Este hecho parece ocurrir con mayor frecuencia en las fases mixtas y depresivas<sup>34-38</sup>.

Cada vez hay más pruebas de que los acontecimientos ambientales adversos pueden incidir en la aparición y posterior recaída del TB, siempre dentro de un modelo teórico de vulnerabilidad genética<sup>39</sup>. Estos acontecimientos vitales (económicos, sociales, psicológicos o familiares) producen desadaptación social o distress psicológico, y junto con los cambios del ritmo vigilia-sueño y el abuso de alcohol y otras sustancias tóxicas, afectan significativamente al curso y prolongan el tiempo de recuperación.

La comorbilidad psiquiátrica del TB es muy alta, hasta el punto de ser raro el TB “puro”. Kessler y cols. encontraron que el 92.1% de los pacientes bipolares cumplía también criterios para trastornos de ansiedad y el 71% sufrían trastorno por uso de sustancias. Estos datos del National Comorbidity Survey (NCS) mostraron que la tasa de pacientes con TB que mostraban un trastorno de ansiedad era 35 veces mayor que en la población general<sup>40</sup>. Particular atención merece la patología dual del TB. En torno al 50% de pacientes bipolares tiene historia de abuso/dependencia de alcohol (Epidemiological Catchment Area Study (ECA): 46%<sup>41</sup>; Estudio de Edmonton: 45%<sup>42</sup>; NCS: 64%<sup>40</sup>). En muestras clínicas los números difieren significativamente (comorbilidad a lo largo de la vida: 66%<sup>43</sup>; 30%<sup>14</sup>; 67% para hombres y 31% para mujeres<sup>44</sup>). En cuanto al tabaco, los datos reportados en nuestro país sitúan su consumo en estos pacientes en torno al 50%<sup>45</sup>. La prevalencia de consumo de cannabis en el TB se encuentra entre un 29 y un 46%<sup>46, 47</sup>. Las cifras de comorbilidad con el consumo de cocaína oscilan entre el 10 y el 24%<sup>48-51</sup>.

Finalmente, estudios recientes han detectado un riesgo aumentado, entre los pacientes con TB, de presentar hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, enfermedades pulmonares, migraña e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Datos de nuestro país indican que el 22% de los pacientes con TB presentan síndrome metabólico (un 58% más que la población general)<sup>45</sup>, el 34% está obeso, y que los riesgos en 10 años de enfermedad coronaria y de mortalidad cardiovascular son respectivamente 7.6% y 1.8%<sup>45</sup>. Teniendo en cuenta todos estos datos resulta imprescindible monitorizar convenientemente la salud física de estos pacientes y derivar para su tratamiento, tal como señala el Consenso Español de Salud Física del Paciente con TB<sup>52</sup>. También se encontró evidencia de un aumento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciones, además del mencionado riesgo de suicidio<sup>52</sup>.

## 2.3. Epidemiología

La prevalencia a lo largo de la vida del TB está entre el 0.5 y 1.6%<sup>53-56</sup>. Según datos de la U.S. National Comorbidity Survey Replication (2007), la prevalencia estimada a lo largo de la vida (y en 1 año) es del 1.0% (0.6%) para el TB I, 1.1% (0.8%) para el TB II, y del 2.4% (1.4%) para los síntomas subumbrales del TB (por ejemplo, síntomas hipomaniacos subumbrales junto a depresión recurrente). Otros autores han elevado la prevalencia a lo largo de la vida del “espectro bipolar” (incluyendo el TB no especificado) a 5.5%<sup>34, 57</sup>, pese a que las cifras varían ligeramente según las características de la muestra<sup>58</sup>. En general puede afirmarse que entre el 3 y 6% de la población desarrolla alguna forma leve de bipolaridad, incluyendo la hipomanía leve o breve o la ciclotimia<sup>59, 60</sup>.

El estudio de la incidencia (número de nuevos casos en una población durante un periodo de tiempo) del TB se ve dificultado por los problemas diagnósticos de los primeros episodios afectivos. En torno al 50% de los casos de TB se inician con episodios depresivos<sup>61</sup>, siendo diagnosticados inicialmente de Trastorno Depresivo Mayor. Por ello, las cifras de incidencia del TB suelen describir primeros episodios de manía<sup>62</sup>. Los estudios publicados muestran variaciones de la incidencia entre 1.7 y 6.2 por 100.000 por año. Los trabajos basados en registro de casos y primeros contactos con los Servicios de Salud parecen mostrar una ligera tendencia al alza<sup>63-65</sup>.

En la mayoría de estudios se ha observado una edad bimodal de inicio, con una frecuencia máxima entre los 28 y 44 años, y una disminución del riesgo a partir de los 50. Pese a que los estudios clásicos no indicaban diferencias de género en la epidemiología y curso clínico del TB,<sup>66</sup> trabajos recientes han mostrado que la edad de aparición de la manía es claramente menor en hombres que en mujeres. Las mujeres parecen ser diagnosticadas en torno a 3.2 años después que los hombres<sup>67</sup>. La edad precoz de inicio no sólo se asocia al género masculino sino a conductas antisociales durante la infancia. Las mujeres debutan con mayor frecuencia con episodios depresivos<sup>68</sup>, presentan en general mayor número de recaídas depresivas<sup>69</sup> y mayor refractariedad de las depresiones. También parecen más proclives a la ciclación rápida y la manía disfórica<sup>70</sup>.

Respecto a las diferencias de raza, de forma similar a en la esquizofrenia, se han presentado mayores tasas de TB en afro-caribeños y afro-americanos residentes en Reino Unido<sup>65, 71</sup>, lo cual se explica parcialmente por su condición de inmigrante y las condiciones socioeconómicas. La presentación clínica puede variar según la raza y el origen cultural del paciente, con el consiguiente riesgo de error diagnóstico.



## 3. Líneas generales del manejo del trastorno bipolar

- ¿Cómo se lleva a cabo el diagnóstico de trastorno bipolar? ¿Cuáles son las áreas de valoración que debe incluir el diagnóstico del trastorno bipolar?
- ¿Con qué entidades clínicas debe considerarse el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar?
- ¿Cuáles son las comorbilidades más frecuentes del trastorno bipolar?
- ¿Qué instrumentos de cribado y escalas específicas del trastorno bipolar son útiles/recomendables para el diagnóstico?
- ¿Cómo se evalúa y monitoriza la salud física del paciente bipolar?
- ¿Qué líneas generales deben regir el manejo clínico del trastorno bipolar?
- En personas con trastorno bipolar con alto riesgo de conducta suicida, ¿cuáles son las intervenciones más efectivas para la prevención del suicidio?

### 3.1. Diagnóstico y evaluación

La evaluación del TB exige una completa anamnesis y exploración tanto psiquiátrica como somática. Pueden ser necesarias varias entrevistas para poder realizar una evaluación completa que nos permita conocer mejor la historia evolutiva del trastorno, y ampliar el conocimiento de los antecedentes personales y familiares del paciente. Cuando ha existido una fase maníaca, en general se ha acompañado de hospitalización, y el paciente suele referirlo en la anamnesis. Sin embargo, los síntomas hipomaniacos son menos graves, y a menudo no cursan con disfunción social o laboral significativas, ni motivan un ingreso. El aumento de la actividad, de la energía y de la productividad puede no ser visto por el paciente como algo negativo, y no lo refiere al realizar la historia clínica. Suele ser conveniente por ello completar la anamnesis con la información que aporte un familiar. Puede ser necesario realizar algún cuestionario de *screening* o de detección sistemática.

El empleo de escalas que permitan una valoración psicométrica de los síntomas afectivos tanto en el momento del diagnóstico como en el control evolutivo, puede ayudar a tener un mejor conocimiento de la situación de partida y a dar más objetividad a la hora de evaluar la respuesta a los tratamientos, pero en ningún caso puede sustituir a la entrevista clínica. Esta además de proporcionarnos una visión general de la sintomatología y de la repercusión que esta tiene sobre la vida

del paciente y su funcionamiento, nos aporta los elementos narrativos que van a ser claves para que la alianza terapéutica se establezca.

### 3.1.1. Criterios diagnósticos

Tanto la CIE-10 como el DSM-IV perfilan criterios diagnósticos para el TB, sin embargo ambos criterios no son idénticos. Las diferencias cruciales se centran en el número de episodios requeridos para el diagnóstico y la distinción entre trastornos bipolares tipo I y tipo II. Según la CIE-10, un diagnóstico de trastorno afectivo bipolar requiere la existencia de al menos dos episodios de alteración del humor, uno de los cuales debe ser maníaco o hipomaniaco. A diferencia del DSM-IV un único episodio de manía no es suficiente para ser diagnosticado de TB hasta que presente otro episodio (de cualquier tipo). Los episodios pueden especificarse como hipomaniacos, maníacos sin síntomas psicóticos, maníacos con síntomas psicóticos, depresivos leves o moderados, depresión grave sin síntomas psicóticos, depresión grave con síntomas psicóticos, mixtos o en remisión. La CIE-10 no incluye el TB II como una entidad diagnóstica aparte. Los criterios para diagnosticar los episodios maníacos, hipomaniacos, depresivos y mixtos son similares en las clasificaciones CIE-10 y DSM-IV-TR. Las controversias en relación a la definición de hipomanía y la pertinencia o no de establecer un diagnóstico provisional después de un episodio maníaco se discuten en la versión completa<sup>1</sup>.

### 3.1.2. Diagnóstico diferencial

Debe realizarse el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar con la depresión mayor recurrente, ciclotimia, esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, trastorno límite de personalidad, abuso de sustancias, diversos trastornos mentales orgánicos y causas iatrogénicas. Este proceso de diagnóstico diferencial se expone en la versión completa de la GPC<sup>1</sup>.

### 3.1.3. Comorbilidad

Dado que la comorbilidad es la norma más que la excepción en el TB debe explorarse siempre si existe un diagnóstico comórbido. La comorbilidad más frecuente es con el abuso y dependencia de sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad y trastornos de la conducta alimentaria.

### 3.1.4. Métodos de evaluación

Como se señaló al comienzo del capítulo, existen instrumentos de cribado y escalas específicas para valorar la intensidad sintomatológica en el TB que pueden resultar de gran ayuda, pero que en ningún caso deben sustituir a la entrevista clínica. En la versión completa de la GPC<sup>1</sup> se revisan como instrumentos de *screening* o cribado:

- El Cuestionario de Trastornos del Humor (Mood Disorder Questionnaire, MDQ)<sup>72-75</sup>.
- El Listado de Síntomas de Hipomanía-32 (Hypomania Symptom Checklist, HCL-32)<sup>76</sup>.

Como instrumentos de ayuda diagnóstica se recomiendan la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), las Entrevista Clínica Estructurada para los Diagnósticos del Eje I y II del DSM-IV (SCID I y II) y el Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN). Las escalas universalmente utilizadas para evaluar la gravedad de la sintomatología del TB han sido validadas para su utilización en nuestro país. Tal es el caso de la Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS)<sup>77</sup>, de la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)<sup>78</sup>, de la Escala para la Valoración de la Manía por Clínicos (EVMAC)<sup>79</sup>, y de las Escalas de Bech-Rafaelsen de Melancolía (MES) y Manía (MAS)<sup>80</sup>. Para información complementaria consultar el Banco de Instrumentos Básicos para la Práctica de la Psiquiatría Clínica<sup>81</sup> o el Banco de Instrumentos del CIBERSAM ([www.cibersam.es](http://www.cibersam.es)) Para la evaluación del estado clínico global considerando el TB diacrónicamente se recomienda utilizar la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada (CGI-BP-M)<sup>82</sup>.

En la evaluación del trastorno bipolar de niños y adolescentes, se pueden utilizar la KSADS Mania Rating Scale (KMRS) derivada de la entrevista semiestructurada Kiddy-SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children)<sup>83</sup> o la Children Depression Rating Scale (CDRS)<sup>84-86</sup>. La Young Mania Rating Scale tiene una potencialmente útil versión para autorregistro de los padres, la P-YMRS<sup>85</sup>.

Otros instrumentos de evaluación de la intensidad sintomatológica y de impacto en el funcionamiento y la calidad de vida pueden consultarse en la versión completa de la GPC<sup>1</sup>.

### 3.1.5. Evaluación de riesgos

Los riesgos más frecuentes que se suelen presentar en las personas con TB son el riesgo de suicidio, o autolesión, y el de heteroagresión.

El riesgo autolítico es más común en el TB que en la mayoría de trastornos psiquiátricos y es comparable a lo encontrado en otros trastornos del humor y psicóticos. Los estudios en autopsias psicológicas sugieren que los suicidios ocurren cuando la depresión es infradiagnosticada e infratratada, especialmente en el TB II, y cuando no hay un tratamiento de mantenimiento en el tiempo. Intentos de suicidio de escasa letalidad pueden darse en pacientes con TB y un trastorno del control de impulsos como el abuso de sustancias, trastorno de personalidad o trastorno de la conducta alimentaria. Hay un riesgo especial de suicidio cuando se da un viraje rápido de manía o hipomanía a depresión. La evaluación del riesgo debe hacerse de la misma manera que en otros grupos pero el personal sanitario deben tener en cuenta que el estado mental y el riesgo de suicidio pueden cambiar rápidamente. Se requiere una intervención inmediata si un paciente con TB tiene un riesgo de suicidio alto o inminente, como aquellos con un plan estructurado o ideación suicida persistente.

Del mismo modo, la naturaleza desinhibida, cambiante e impulsiva de los pacientes con TB, particularmente en los estados maníacos y mixtos, requiere que el profesional de la salud tenga cuidado cuando hay riesgo de lesionar a otros con conductas violentas o temerarias.

### 3.1.6. Evaluación de la salud física

Los pacientes con TB presentan una morbilidad física y una mortalidad superiores a la población general. Además de una mayor mortalidad atribuible al suicidio, presentan una mayor prevalencia de enfermedades físicas. En la revisión de los datos publicados se detectó un riesgo aumentado, entre estos pacientes, de presentar hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, enfermedades pulmonares, migraña e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). También se encontró evidencia de un aumento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciones. Por todo ello se recomienda evaluar y monitorizar la salud física de los pacientes bipolares. Las aportaciones del Consenso Español de Salud Física del paciente con TB han servido de base para las recomendaciones que se establecen en esta guía.

### 3.1.7. Evaluación del entorno

Como en el conjunto de las enfermedades mentales, el curso del trastorno bipolar se ve directamente afectado por el contexto relacional. Se deberá conocer, para tomar adecuadamente las decisiones clínicas, quiénes son las principales figuras de apego del paciente y la extensión y densidad de su red socio-familiar. El conocimiento de este entorno social facilitará a su vez la comprensión de la vivencia subjetiva del paciente de la enfermedad.

## 3.2. Manejo Clínico

El manejo clínico del paciente con TB siempre tiene dos dimensiones: el estado afectivo actual (transversal) y la evolución a largo plazo (longitudinal). El objetivo general es la mejoría del curso clínico, incluyendo una reducción de la frecuencia, gravedad y consecuencias adversas de los episodios afectivos. Ello se traduce, más que en una mera reducción sintomática, en unas mayores cotas para el paciente de autonomía y calidad de vida.

Los tres estadios del tratamiento son: a) fase aguda: administrado al principio o durante la descompensación afectiva; en general dura entre 6 y 12 semanas; b) fase de continuación: se inicia a partir de la respuesta clínica y acaba con la remisión total del episodio; su duración es variable según la historia natural del trastorno, y a menudo la resolución de un episodio se solapa con la irrupción de otro (p. ej. la depresión post-maniaca); c) fase de mantenimiento o de prevención de recaídas: tiene como objetivo la profilaxis de nuevos episodios.

Los elementos que siempre deben tenerse en cuenta son:

- La **evaluación exhaustiva del paciente**: recogiendo todos los aspectos recogidos en el apartado anterior (intensidad sintomática, funcionamiento global, comorbilidad, sustancias de abuso, riesgo autolítico, eventos estresores o traumáticos, patrones de afrontamiento, historia familiar, etc.). Incluye el diagnóstico diferencial, la evaluación somática y la evaluación del entorno.
- La **elección de la modalidad terapéutica**: el tipo de tratamiento y su contexto, en función de la gravedad de la situación clínica.
- **Establecimiento de una alianza terapéutica**: una relación de confianza en la que el paciente percibe al profesional como una ayuda genuina es esencial para el buen curso de un tratamiento. Permite una buena transmisión de información, una buena exploración psicopatológica y un acuerdo de los objetivos terapéuticos en sintonía con las aspiraciones y demandas del paciente.
- **Estrategias reforzadoras de la adherencia terapéutica**: existe una relación clara y directa entre el tratamiento (o su cumplimiento parcial o discontinuo) y la recaída afectiva. Por ello, es recomendable aplicar todas las medidas posibles para potenciar esta adherencia, tanto a nivel farmacológico como terapéutico/asistencial y motivacional...
- **Educación, apoyo y tratamiento del entorno sociofamiliar**: a menudo las familias carecen de información sobre la enfermedad y de pautas de manejo de situaciones conflictivas, lo que produce sensación de descontrol, desconcierto y, en ocasiones, un intenso sufrimiento. Es fundamen-

tal, por tanto, involucrar a la familia en el tratamiento del paciente desde el principio, considerándola un aliado tanto del paciente como del terapeuta. En ocasiones, podrá considerarse la aplicación de intervenciones psicoeducativas específicas para la familia.

- **Tratamiento de las enfermedades comórbidas:** es frecuente la asociación del TB con otros trastornos, tanto del eje I como del II (trastornos de personalidad). El tratamiento en esos casos debe ser global, dada la frecuente interacción dinámica entre las entidades comórbidas (p. ej. la mejoría de la ansiedad comórbida tras la estabilización afectiva). Además, se ha demostrado que los pacientes bipolares tienen más problemas somáticos, algunos asociados al tratamiento crónico y otros independientes a él. La valoración periódica de parámetros analíticos, la ponderación de medidas antropológicas y la exploración física son inexcusables en el tratamiento de mantenimiento del TB.
- **Abordaje integral de la enfermedad en su contexto vital:** no debe olvidarse que el paciente con TB, más allá de sus síntomas, es una persona con una biografía que incluye sus relaciones íntimas, familiares y de amistad, sus aspiraciones personales y profesionales, sus anhelos, miedos, aficiones, inquietudes...; la relación terapéutica debe establecerse no entre el profesional sanitario y los síntomas del paciente, sino entre el profesional y la persona, para mejorar secundariamente los síntomas del paciente.
- **Integración de las modalidades terapéuticas:** debe evitarse la fragmentación del tratamiento por parte de los distintos profesionales que atienden al paciente (p.ej. psiquiatra, psicólogo clínico, enfermero...), que es fuente de contradicciones, envío de mensajes discrepantes y confusión. Las reuniones periódicas acerca de la evolución del caso son recomendables. En caso de participar distintos ámbitos de intervención (hospital, centro de salud mental, hospital de día...) es fundamental la gestión de casos con coordinación entre estos dispositivos.
- **Documentación del tratamiento:** la historia clínica debe recoger los aspectos fundamentales del plan de tratamiento, incluyendo la evaluación y el diagnóstico, los objetivos generales y específicos, los tratamientos aplicados y la evolución del paciente, así como los planes de cuidados y de rehabilitación.

### 3.3. Desarrollo del plan terapéutico

En el desarrollo del plan terapéutico siempre se deben considerar:

- **Diseño del plan de tratamiento:** Inicialmente deben establecerse los objetivos principales y secundarios del tratamiento, en virtud de las características del paciente. Como se ha referido, deben ser, en lo posible, acordados con el paciente y con su entorno. En segundo lugar, se elegirán las estrategias de tratamiento (que se discuten en el apartado siguiente), incluyendo la terapia farmacológica y psicosocial. Finalmente, debe considerarse el ámbito de intervención, especialmente si debe ser hospitalario (total o parcial) o ambulatorio.
- **Elección del ámbito de intervención:** Los principios generales de la psiquiatría comunitaria aconsejan elegir el ámbito de intervención más cercano y menos restrictivo para el paciente, tratando de integrar el tratamiento en su vida cotidiana, integrada en la sociedad. Por ello, el Centro de Salud Mental o CSM (al que se llega desde Atención Primaria de Salud) es el eje de la asistencia del TB. El CSM puede contar con un programa específico de atención al TB, lo que favorece la aplicación de protocolos efectivos y las intervenciones terapéuticas específicas, además de una mayor especialización y entrenamiento de los profesionales encargados. En ocasiones se requiere un nivel mayor de intensidad asistencial, a través de la hospitalización parcial u Hospital de Día. Cuando el paciente cumple una serie de requisitos (criterios de ingreso), tales como grave descompensación afectiva que entrañe riesgo auto/heteroagresivo, ausencia de conciencia de enfermedad, abandono terapéutico o escaso apoyo sociofamiliar, se procede al ingreso en la Unidad de Hospitalización Breve. El uso de unidades de rehabilitación hospitalaria se reserva para los casos más graves, a menudo con comorbilidad con otros trastornos.
- **Monitorización de la salud física del paciente con trastorno bipolar:** Los pacientes con TB presentan una morbilidad física y una mortalidad superiores a la población general, tal y como se señaló en un apartado anterior. Uno de los elementos del plan de tratamiento de toda persona con TB debe ser la monitorización de su salud física, siguiendo las recomendaciones que se recogieron en un apartado anterior.
- **Diseñar un Plan de Crisis:** para prevenir y manejar las situaciones de crisis y de riesgo autolítico que pueden surgir en todo paciente bipolar.
- **Orientar el plan de tratamiento desde un enfoque de “recuperación”:** colocando a la persona con trastorno bipolar como protagonista de su proceso terapéutico y de su crecimiento personal.

## 3.4. Recomendaciones

### Evaluación y diagnóstico

#### Evaluación en Atención Primaria de Salud

√	Los médicos de atención primaria deberían preguntar por síntomas hipomaniacos o maníacos (presentes y pasados) cuando atienden pacientes con depresión mayor e hiperactivos o con conducta desinhibida.
√	Ante una sospecha de trastorno bipolar en atención primaria de salud, ha de hacerse un diagnóstico diferencial con enfermedades orgánicas, así como causas tóxicas, realizando las pruebas complementarias oportunas.
√	Los médicos de atención primaria deberían remitir a los pacientes con sospecha de trastorno bipolar a un especialista de salud mental para su evaluación, diagnóstico y desarrollo de un plan terapéutico, si están presentes algunos de los siguientes aspectos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Periodos de hiperactividad, comportamiento desinhibido que dure más de 4 días con o sin períodos de depresión.</li><li>• Episodios depresivos recurrentes con una historia de ánimo expansivo, hiperactividad o comportamiento desinhibido.</li></ul>
√	Los médicos de atención primaria deberían remitir con carácter urgente a los servicios especializados en salud mental aquellos pacientes con manía o depresión grave que conllevan un peligro para sí mismos o los demás.
√	Cuando hay un paciente registrado como trastorno bipolar, el médico de familia debería considerar remitirle para evaluación a los servicios de salud mental y, si es apropiado, desarrollar un plan de cuidados.
√	Cuando un paciente con trastorno bipolar es atendido sólo en atención primaria de salud, se debería hacer una derivación urgente a los servicios de atención especializada: <ul style="list-style-type: none"><li>• Si hay una exacerbación aguda de síntomas, en particular el desarrollo de una manía o depresión grave.</li><li>• Si hay un aumento de riesgo, o cambio en la naturaleza del riesgo, para él u otros.</li></ul>

√	<p>Cuando un paciente con trastorno bipolar es atendido exclusivamente en atención primaria de salud, debería considerarse una revisión en los servicios de atención especializada o aumentar la frecuencia de las citas de seguimiento en el Centro de Salud si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El funcionamiento de los pacientes empeora significativamente o hay una respuesta pobre al tratamiento.</li> <li>• La adherencia al tratamiento es un problema.</li> <li>• Se sospecha un abuso comórbido de alcohol y/o drogas. El paciente está considerando abandonar la medicación profiláctica tras un periodo relativamente estable.</li> </ul>
---	--

## Evaluación y diagnóstico en Atención Especializada de Salud

√	<p>Cuando en la evaluación se sospecha un trastorno bipolar, los profesionales de salud mental deberían:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hacer una historia completa incluyendo antecedentes familiares, una revisión de todos los episodios previos y los síntomas interepisódicos.</li> <li>• Evaluar el perfil de los síntomas del paciente y los riesgos asociados, los desencadenantes de episodios previos, el funcionamiento personal y social, la comorbilidad incluyendo abuso de sustancias, ansiedad, salud física y estresores psicosociales habituales.</li> <li>• Obtener cuando sea posible, y respetando los límites de la confidencialidad, la corroboración de la historia por un miembro de la familia o cuidador.</li> <li>• Realizar un diagnóstico diferencial con otros trastornos, tanto mentales como somáticos, para lo cual se realizaran las pruebas complementarias necesarias.</li> <li>• Establecer un diagnóstico clínico tomando como referencia los criterios operativos de las clasificaciones internacionales más utilizadas (CIE, DSM).</li> <li>• Si existen ciclos rápidos, realizar exploraciones complementarias para los síntomas incluyendo problemas como enfermedad tiroidea, virajes inducidos por antidepresivos, regímenes de medicación subterapéuticos, los efectos de la retirada del litio, y mal cumplimiento. También deberán considerar, preguntando al paciente y/o cuidadores, la evaluación del humor y la conducta en el último año.</li> <li>• Considerar la utilización de cuestionarios validados de evaluación de síntomas de manía o de depresión para la evaluación inicial y el <b>seguimiento de su evolución.</b></li> </ul>
---	---

√	<p>Los pacientes con trastorno bipolar presentan a menudo síntomas subumbrales o subsindrómicos que interfieren notablemente en su funcionamiento y aumentan el riesgo de presentar un nuevo episodio afectivo. Es necesario evaluar sistemáticamente la presencia de sintomatología subsindrómica, en especial la sintomatología subsindrómica depresiva, por su elevada prevalencia en esta población.</p>
√	<p>Cuando se está considerando un diagnóstico de trastorno bipolar los profesionales de la salud deberían tener en cuenta que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunas formas de presentación del trastorno bipolar son difíciles de reconocer y por ello debe ponerse especial atención en casos con síntomas psicóticos prominentes (que pueden confundirse con esquizofrenia), ideación suicida y trastornos del comportamiento (que pueden confundirse con trastorno de personalidad) y pacientes que pertenecen a minorías étnicas con diferencias interculturales con el clínico.</li> <li>• El abuso de alcohol y/o drogas puede inducir síntomas de tipo maníaco en pacientes ingresados. Si hay evidencia de abuso, sería conveniente esperar 7 días antes de confirmar el diagnóstico de trastorno bipolar.</li> <li>• Los síntomas pueden ser debidos a condiciones orgánicas subyacentes, tales como enfermedad tiroidea, accidente cerebrovascular, y otros trastornos neurológicos (por ejemplo, demencia), particularmente en personas con trastorno bipolar de inicio tardío (más de 40 años).</li> </ul>

## Comorbilidad

√	<p>Cuando se diagnostica y se trata a un paciente con trastorno bipolar, debe prestarse atención a la potencial comorbilidad con otros trastornos, especialmente trastornos de ansiedad y abuso/dependencia de sustancias, presentes hasta en la mitad de casos.</p> <p>Ante un paciente bipolar con abuso de tóxicos comórbido, se recomienda tratar ambos trastornos dada la relación recíproca que suele existir entre ambos. La optimización del tratamiento de la patología afectiva puede reducir el <i>craving</i>. El abandono del consumo tóxico mejora el pronóstico del cuadro afectivo.</p> <p>Cuando se evalúan personas con sospecha de trastorno bipolar y/o trastorno de personalidad los profesionales de la salud deberían:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante la evaluación inicial, considerar el diagnóstico de trastorno bipolar antes que el diagnóstico de trastorno de la personalidad en una persona con cambios de humor y deterioro funcional.</li> <li>• Durante el tratamiento, asegurarse que el paciente ha tenido un tratamiento adecuado para estabilizar síntomas antes de considerar un diagnóstico comórbido de trastorno de la personalidad.</li> </ul>
---	---

## Evaluación de riesgos

√	<p>Se debe llevar a cabo una evaluación del riesgo suicida, de autolesión, o de dañar a otros, cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Es un primer diagnóstico de trastorno bipolar.</li><li>• Hay un cambio significativo en el estado mental o circunstancias personales en un paciente con trastorno bipolar.</li><li>• Se da un permiso o alta a un paciente con trastorno bipolar hospitalizado.</li></ul>
---	--

## Evaluación y monitorización de la salud física

√	<p>En todo paciente se debe realizar una anamnesis completa que recoja los antecedentes familiares y personales (médicos y psiquiátricos), incluyendo suicidalidad, consumo de sustancias adictivas, utilización de medicación concomitante e información sobre dieta y estilo de vida.</p>
√	<p>A su vez se les debe preguntar sobre la presencia de disfunción sexual y deseo reproductivo y, en su caso, orientar o recomendar acerca del método adecuado de contracepción. Se recomendará la utilización de preservativo u otros métodos protectores si existen conductas sexuales de riesgo.</p>
√	<p>A todos los pacientes se debe recomendar dieta y ejercicio, así como recordarles que deben mantener hábitos de vida saludable. Es fundamental la reducción de peso si existe sobrepeso/obesidad.</p>
√	<p>Se recomienda determinar la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de forma basal, frecuencia cardiaca y electrocardiograma (ECG). Si la tensión arterial es normal, se recomienda al menos una nueva determinación a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. Cuando se obtengan valores repetidos superiores o iguales a 140/90 mmHg, se derivará al médico de atención primaria para valoración.</p>
√	<p>Se debe determinar el peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y la medición del perímetro abdominal y realizar determinaciones analíticas de: glucosa, colesterol total, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), triglicéridos (TSH) y prolactina (sólo en caso de trastornos menstruales, disfunción sexual o población pediátrica). Si estas medidas se encuentran en el rango de la normalidad, se repetirán anualmente.</p>
√	<p>Se deben realizar de forma basal y siempre que existan sospechas de prácticas de riesgo las siguientes determinaciones serológicas: anticuerpos anti-VIH (ELISA), anticuerpos anti-VHB (ELISA), anticuerpos anti-VHC (ELISA) y VDRL/RPR.</p>

√	Además de informar a todo paciente del riesgo asociado al consumo de sustancias para la evolución del trastorno bipolar, se recomienda recoger de forma basal y periódicamente el uso de sustancias y realizar hemograma para determinar volumen corpuscular medio (VCM) y perfil hepático como marcadores de consumo de alcohol.
√	Se debería también obtener información del hábito tabáquico y ofertar la posibilidad de realizar programas específicos de deshabituación.

## Manejo Clínico

### Recomendaciones de manejo clínico

√	Debe llevarse a cabo una evaluación exhaustiva del paciente, recogiendo la intensidad sintomática, funcionamiento global, comorbilidad, sustancias de abuso, riesgo autolítico, eventos estresores o traumáticos, patrones de afrontamiento, historia familiar, etc. Debe incluirse el diagnóstico diferencial, la evaluación somática y la evaluación del entorno.
√	La elección de la modalidad terapéutica, el tipo de tratamiento y su contexto debe realizarse en función de la gravedad de la situación clínica y la experiencia previa de adherencia al tratamiento y a los servicios.
√	El establecimiento de una alianza terapéutica o una relación de confianza en la que el paciente percibe al profesional como una ayuda genuina es esencial para el buen curso de un tratamiento. Permite una buena transmisión de información, una buena exploración psicopatológica y un acuerdo de los objetivos terapéuticos en sintonía con las aspiraciones y demandas del paciente.
√	Se recomienda aplicar todas las medidas posibles para potenciar la adherencia terapéutica, tanto a nivel farmacológico como terapéutico/asistencial y motivacional.
√	Se recomienda involucrar al entorno sociofamiliar del paciente en el tratamiento, dándole educación, apoyo y pautas de manejo de situaciones conflictivas. Ha de considerarse la aplicación de intervenciones psicoeducativas específicas para la familia.
√	El tratamiento del trastorno bipolar debe ser global e integrar las frecuentes enfermedades comórbidas. La comorbilidad es enormemente frecuente y su abordaje es decisivo para el curso clínico. Debe analizarse la asociación dinámica entre ambos trastornos y establecer un plan conjunto de tratamiento.

√	Se recomienda un abordaje integral de la enfermedad en su contexto vital, no olvidando que el paciente bipolar, más allá de sus síntomas, es una persona con una biografía que incluye sus relaciones íntimas, familiares y de amistad, sus aspiraciones personales y profesionales, sus anhelos, miedos, aficiones, inquietudes... La relación terapéutica debe establecerse no entre el profesional sanitario y los síntomas del paciente, sino entre el profesional y la persona, para mejorar secundariamente los síntomas del paciente.
√	En la medida de lo posible, deben integrarse las distintas modalidades terapéuticas, evitando la fragmentación del tratamiento por parte de los distintos profesionales que atienden al paciente (p.ej. psiquiatra, psicólogo clínico, enfermero...), lo cual puede ser fuente de contradicciones, envío de mensajes discrepantes y confusión. Las reuniones periódicas acerca de la evolución del caso son recomendables. En caso de participar distintos ámbitos de intervención (hospital, centro de salud mental, hospital de día...) es fundamental la gestión de casos con coordinación entre estos dispositivos.
√	En casos de patología dual, se recomienda el abordaje integral de la patología afectiva y adictiva por un único equipo, dada la íntima relación bidireccional entre ambas comorbilidades.
√	La historia clínica debe recoger los aspectos fundamentales del plan de tratamiento, incluyendo la evaluación y el diagnóstico, los objetivos generales y específicos, los tratamientos aplicados y la evolución del paciente, así como los planes de cuidado y de rehabilitación.
√	Especialmente en pacientes con síntomas residuales interepisódicos, el <i>life-chart</i> o gráfico vital (de la evolución de la enfermedad a lo largo de la vida) puede ser útil e ilustrativo.

## Manejo en situaciones de crisis y de riesgo suicida

√	<p>Si un paciente tiene riesgo de suicidio, de autolesión severo, un riesgo significativo de dañar a otros, historia de ingresos recurrentes, particularmente ingresos involuntarios, debería desarrollarse un Plan de Crisis en colaboración con el paciente (y/o cuando sea necesario con el cuidador) que cubra:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Una lista de situaciones personales, sociales o ambientales identificadas o potenciales que actúen como desencadenantes.</li><li>• Los síntomas prodrómicos de recaídas que presenta esa persona.</li><li>• Los servicios sanitarios que debe utilizar ante la crisis dentro y fuera de las horas de servicio.</li><li>• Un sistema de acceso rápido que garantice el contacto (telefónico o presencial) del paciente (o cuando sea necesario el cuidador) con los profesionales sanitarios.</li><li>• Un aumento de los contactos con los servicios de atención primaria de salud y especializada (o cualquier otra medida acordada) para responder ante cualquier aumento del riesgo identificado.</li><li>• Un acuerdo con el paciente (o sus cuidadores) para aumentar la dosis de medicación o para considerar tomar medicación adicional (la cual debe ser proporcionada al paciente con anterioridad), para aquellos pacientes que tengan un riesgo de inicio rápido de manía o aquellos otros que puedan identificar signos tempranos de recaídas.</li><li>• Un sistema de control de la medicación psicotrópica prescrita a los pacientes durante los períodos de alto riesgo de suicidio.</li><li>• La identificación de los profesionales responsables del paciente y de la monitorización regular de su Plan de Crisis.</li><li>• La recomendación de que dicho Plan de Crisis esté accesible (en papel o en formato electrónico) a los profesionales de salud mental que puedan tener que intervenir de forma urgente en dicha crisis, con la garantía de la salvaguarda de la confidencialidad.</li></ul>
---	---

# 4. Tipos y ámbitos de intervención

## 4.1. Intervención farmacológica

### 4.1.1. Introducción

El tratamiento farmacológico del TB constituye un elemento indispensable en todas sus fases. Los objetivos específicos del tratamiento son reducir la intensidad, frecuencia y consecuencias de los episodios agudos, y mejorar el funcionamiento global y la calidad de vida entre ellos. Antes de elegir la opción farmacológica oportuna para cada momento clínico del paciente, es preciso valorar cuidadosamente el tipo y curso clínico del TB en cuestión, es decir, el número de episodios previos, la gravedad de los mismos, la polaridad, el tipo de sintomatología predominante (p. ej. desarrollo o no de síntomas psicóticos, síntomas mixtos, agitación psicomotriz...), los antecedentes de comorbilidad o complicaciones (enfermedades somáticas, tentativas autolíticas, heteroagresividad...), el tiempo transcurrido desde el último episodio, el grado de funcionalidad interepisódica, la conciencia de enfermedad y el grado de adherencia, el acceso a los recursos sanitarios para controles periódicos y, especialmente, la respuesta previa a tratamientos previos. En ocasiones puede considerarse la respuesta farmacológica de los familiares afectados. En general, la toma de decisiones en la farmacología del TB es difícil y ninguna GPC puede recoger todos los supuestos que pueden darse en la clínica. Cada fase del trastorno exige una estrategia diferente de tratamiento, por lo que el psiquiatra debe reevaluarlo constantemente. En los casos moderados y graves es frecuente la politerapia y, como principio general, consideramos que la clave de este complejo tratamiento es pensar a largo plazo más que en la inmediatez del episodio agudo. Se trata de una enfermedad crónica y recidivante, que requerirá en muchos casos tratamientos indefinidos. Por ello, el psiquiatra elegirá aquel tratamiento que sea eficaz pero evitando el viraje o el empeoramiento del curso clínico global de la enfermedad.

Además debe tener en cuenta que estos tratamientos farmacológicos se ajusten a las consideraciones que aparecen recogidas en la Guía de Prescripción Terapéutica (GPT) publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en la versión más actualizada. En aquellos casos en que la situación clínica haga necesaria la utilización de fármacos fuera de las recomendaciones de la GPT, debe realizarse una justificación y hacer un seguimiento estrecho tanto de los efectos clínicos como de los posibles efectos adversos.

El tratamiento farmacológico del TB es imprescindible y su abandono constituye la primera causa de recaída<sup>87</sup>. La baja adherencia al tratamiento es, por tanto, un aspecto crucial sobre el que hay que insistir en la comunicación con el paciente. En torno al 50% de los pacientes bipolares abandonan la medicación por su cuenta a lo largo de la enfermedad<sup>88, 89</sup> y más del 90% lo consideran en algún momento<sup>90</sup>. La mala adherencia puede ser absoluta (negligencia completa de las indicaciones dictadas por su médico), parcial selectiva (el paciente rechaza un determinado tipo de tratamiento pero no otro), intermitente (con “vacaciones de tratamiento”) o tardía (el paciente sigue las prescripciones tras sufrir varias recaídas). Otra forma de incumplimiento terapéutico es el consumo abusivo de fármacos, especialmente benzodiacepinas. Finalmente, insistir en que la adherencia no se ciñe a la toma de medicación sino también incluye la asistencia a las citas programadas o el cumplimiento de las pautas de conducta y estilos de vida<sup>91</sup>. Son múltiples los factores asociados a esta tendencia a la baja adherencia en el TB, destacando la baja conciencia de enfermedad, las creencias irracionales acerca de los medicamentos, el estigma social, la aparición de efectos secundarios o el consumo concomitante de tóxicos.

La aparición del litio en los años 50 constituyó un cambio radical en el tratamiento y pronóstico del TB, siendo considerado todavía la primera línea de tratamiento y la medicación socialmente más identificada con el trastorno. Sin embargo, desde entonces se han incorporado numerosos fármacos eficaces al arsenal terapéutico, como los anticonvulsivos, los antipsicóticos, las benzodiacepinas y los antidepresivos. En la versión completa de la GPC<sup>1</sup> se pueden consultar las características de las opciones farmacológicas más utilizadas.

Estabilizadores		Antipsicóticos		Antidepresivos	Ansiofíticos
	Anticonvulsivos	Primera generación	Segunda generación		
Litio	Valproato Sódico Carbamacepina Oxcarbamacepina Lamotrigina	Clorpromacina Haloperidol Levomepromacina Perfenacina	Risperidona Olanzapina Quetiapina Ziprasidona Aripiprazol Paliperidona Asenapina Amisulpiride Clozapina	ADT ISRS Duales NASSA Bupropion	Benzodiacepinas

## Recomendaciones generales en intervenciones farmacológicas

√	<p>Tras el diagnóstico de un paciente con trastorno bipolar, los profesionales sanitarios deben:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Establecer el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias.</li><li>• Exploración física, analítica sistemática de sangre con función tiroidea, renal y hepática, perfil lipídico y serologías.</li><li>• Medida de la TA, frecuencia cardiaca, perímetro abdominal, peso y altura, IMC.</li><li>• EEG, TAC o RMN si se sospecha etiología orgánica o comorbilidad.</li><li>• Tóxicos en orina y ECG, según la anamnesis.</li></ul> <p>(Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p>Las medidas anticonceptivas y el riesgo de embarazo se deben abordar con todas las mujeres en edad fértil, independientemente de que tengan planeado o no quedarse embarazadas<sup>92</sup>.</p>
√	<p>Para ayudar a reducir las consecuencias negativas de los síntomas maníacos, los profesionales sanitarios deben considerar aconsejar a los pacientes evitar la excesiva estimulación, participar en actividades relajantes, retrasar las decisiones importantes, y establecer una rutina estructurada (incluyendo un patrón regular de sueño) en el que el nivel de actividad se reduce<sup>92</sup>.</p>
√	<p>Si un paciente está tomando un antidepresivo al inicio de un episodio maníaco, este debe ser suspendido. Puede suspenderse de forma abrupta o gradual, dependiendo de las necesidades clínicas actuales del paciente y de la experiencia previa de supresión<sup>92</sup>.</p>
√	<p>Si una persona presenta un episodio maníaco o depresivo grave debe valorarse en primer lugar el ámbito más adecuado para la intervención.</p>
√	<p>Las personas que experimentan un episodio maníaco o un cuadro depresivo grave, deben ser vistos con frecuencia, al menos dentro de la semana siguiente a su primera evaluación y posteriormente a intervalos regulares apropiados, por ejemplo, cada 2-4 semanas en los primeros 3 meses y menos a menudo después, si la respuesta es buena<sup>92</sup>.</p>

## 4.1.2. Tratamiento farmacológico de los episodios agudos maníacos, hipomaniacos o mixtos:

- En el tratamiento del trastorno bipolar (TB), durante los episodios agudos de manía, hipomanía o mixtos, ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad?

El objetivo fundamental del tratamiento de los episodios agudos de manía, hipomanía y mixtos es lograr una rápida reducción de los síntomas. Esto es especialmente importante porque el cuadro clínico se acompaña siempre de una alteración conductual que en muchas ocasiones pone en riesgo al sujeto o a las personas cercanas. Durante la fase aguda maníaca la actuación depende, entre otros, de la intensidad del cuadro y del tratamiento previo. Si el cuadro clínico se acompaña de un episodio de agitación psicomotriz se requerirá una tranquilización rápida para su manejo, con la utilización de antipsicóticos y benzodiacepinas. Cuando el episodio de manía se presenta en una persona que no está en tratamiento con estabilizadores del ánimo, las opciones terapéuticas incluyen comenzar con antipsicóticos, valproato o litio, teniendo en cuenta que estos dos últimos comienzan su acción antimaniaca más tardíamente y exigen diversos estudios previos, y un planteamiento en relación a sus preferencias con respecto a su uso futuro profiláctico. Distintas estrategias han de seguirse cuando esta persona ya estaba en tratamiento con estabilizadores o antipsicóticos. Igualmente se considerará de manera específica aquellos casos de episodios agudos mixtos en los que se evitará la prescripción de antidepresivos y se les monitorizará al menos semanalmente. En el caso de los cicladores rápidos las consideraciones se recogerán en un apartado posterior.

### 4.1.2.1. Fármacos

#### 4.1.2.1.1. Litio

##### **Estudios analizados**

Los estudios que se han analizado son los recogidos en la Guía NICE<sup>92</sup> y los aportados mediante la búsqueda realizada. Doce ECAs sobre el tratamiento con Litio de los episodios de manía aguda fueron considerados aptos para su incorporación en la presente guía (Berk 1999, Bowden 1994, 2005, 2008, Freeman 1992, Garfinkel 1980, Geller 1998, Ichim 2000, Lerer 1987, Segal 1998, Shospin 1975, Small 1991<sup>93-105</sup>). También se han incluido dos metanálisis (Cipriani 2011, Yildiz 2011<sup>106, 107</sup>) que comparan la eficacia y tolerabilidad de los fármacos utilizados en el tratamiento de la manía aguda.

## Visión general de los hallazgos clínicos

Dichos ensayos clínicos evaluaban la eficacia del litio utilizando como comparadores diferentes tipos de anticonvulsivos, antipsicóticos y grupos placebo. En los tres ensayos controlados con placebo y en los metanálisis los resultados apoyaban la efectividad del litio para los episodios de manía aguda<sup>95, 96, 105-107</sup>. También resultaba más efectivo en el caso de comorbilidad del episodio de manía aguda con abuso de sustancias.<sup>104</sup>

Dos estudios comparativos entre litio y valproato mostraban una eficacia antimaniaca similar para ambos fármacos<sup>94, 95</sup>. En este segundo estudio, la proporción de efectos adversos graves y de aquellos que llevaron a la discontinuación del estudio fue más alta en el grupo de litio aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo<sup>94</sup>. En cambio, en un tercer estudio se observó una ligera superioridad del litio respecto al valproato, excepto en los pacientes con síntomas mixtos<sup>97</sup>.

Los estudios que comparan el litio con la carbamacepina<sup>100, 103</sup> no arrojan diferencias relevantes en eficacia entre ambos fármacos. Por otro lado, un estudio que comparó el litio con la lamotrigina<sup>99</sup> no ofreció datos concluyentes sobre la eficacia.

Respecto a los antipsicóticos, varios ensayos<sup>93, 96, 101, 105</sup> indican una eficacia similar de ambas intervenciones, aunque en algunos ensayos el antipsicótico, concretamente el aripiprazol o el haloperidol, mostraba un inicio de acción más rápido<sup>98, 105</sup>.

## Resumen de la evidencia

1+	El litio es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda, con datos poco concluyentes con respecto a la tolerabilidad y aceptabilidad, <sup>95, 96, 105</sup>
1+	El litio es igual <sup>94, 95</sup> o ligeramente más efectivo <sup>97</sup> que el valproato en el tratamiento de la manía aguda clásica.
1+	El litio muestra una eficacia similar a los antipsicóticos en el tratamiento de la manía aguda, <sup>93, 96, 101, 105</sup> aunque con un inicio de acción más lento <sup>105</sup> .

## 4.1.2.1.2. Anticonvulsivos

### Estudios analizados

Se han incluido doce ensayos clínicos aleatorizados que analizaban la eficacia de diferentes tratamientos anticonvulsivos en el manejo de la manía aguda, y que cumplían los criterios de nivel de evidencia exigidos para su incorporación en la guía (Bowden 1994, Bowden 2006, Freeman 1992, Ichim 2000, Lerer 1987, Luszczat 1998, Pande 2000, Roy Chengappa 2006, Tohen 2002, Weisler 2004, Weisler 2005, Zajecka 2002<sup>95, 97, 99, 100, 108-115</sup>). Se ha incluido también una revisión sistemática (Rosa 2009<sup>116</sup>) sobre los anticonvulsivos en el tratamiento de la manía aguda, y los metanálisis de Cipriani y Yildiz publicados en 2011 sobre el efecto antimaniaco de diversos fármacos<sup>106, 107</sup>.

### Visión general de los hallazgos clínicos

En la revisión sistemática cuyo objetivo era analizar la eficacia y tolerabilidad de los agentes anticonvulsivos para el tratamiento de los episodios de manía aguda en el trastorno bipolar, se concluye que, de entre todos los fármacos anticonvulsivos estudiados, tan solo el valproato y la carbamacepina han demostrado ser eficaces<sup>116</sup>. Estos mismos datos se confirman en los metanálisis revisados<sup>106, 107</sup>. Los efectos teratogénicos asociados tanto al valproato como a la carbamacepina son un aspecto a considerar al prescribir dichos fármacos.

Tal y como se recoge en la Guía NICE<sup>92</sup> dos estudios<sup>110, 111</sup> avalan la eficacia de la **carbamacepina** frente a placebo para el manejo de los episodios de manía aguda. La Carbamacepina de liberación retardada fue significativamente más eficaz que placebo en el tratamiento de la manía aguda. Al tratar a pacientes con carbamacepina se deberá tener en consideración las posibles interacciones farmacológicas que se asocian a dicho fármaco, debido a la capacidad de inducir determinadas enzimas hepáticas tras su administración. Concretamente en el caso de la lamotrigina, se ha de tener en cuenta que el tratamiento en combinación con la carbamacepina podría suponer una disminución de los niveles plasmáticos de la primera. Estas interacciones pueden comprometer la acción antimaniaca, como es posiblemente el caso de la combinación de olanzapina y carbamacepina que en un estudio no resultó superior a la monoterapia con carbamacepina<sup>117</sup>. Un reciente metanálisis Cochrane ha señalado la insuficiente calidad y número de ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de la **oxcarbamacepina** en el tratamiento de la manía<sup>86</sup>.

El **valproato** emerge como un tratamiento efectivo para los episodios de manía aguda<sup>92</sup>. La superioridad del valproato frente a placebo se evidencia en dos estudios controlados<sup>95, 113</sup>. En uno de los estudios en los que se comparaba la eficacia del valproato de liberación prolongada frente a placebo se mostró superior en el tratamiento de los síntomas de manía siendo relativamente bien tolerado<sup>113</sup>. En

comparación con otros tratamientos activos, como la olanzapina, la evidencia no es tan contundente. Aunque en un estudio, la olanzapina resultó significativamente más eficaz en el tratamiento de la manía aguda que el valproato<sup>115</sup>, en otro estudio similar no se observaron diferencias significativas entre los dos tratamientos<sup>112</sup>.

El **topiramato** es otro de los anticonvulsivos que se ha estado utilizando en el tratamiento de pacientes psiquiátricos, especialmente en aquellos que presentan trastorno del control de los impulsos y patología dual (consumo comórbido de tóxicos), con la ventaja de que no provoca un incremento de peso. Sin embargo, el uso adyuvante del topiramato para el tratamiento de las fases de manía aguda no se ha visto apoyado por los resultados de estudios controlados con placebo<sup>114</sup>.

Aunque el uso de la **gabapentina** se ha extendido a la población bipolar, especialmente para el tratamiento de la ansiedad, no existe evidencia científica que sustente su idoneidad para el tratamiento de episodios de manía aguda, tal y como se deriva de un estudio en el que la gabapentina no demostró ser más eficaz que el placebo<sup>109</sup>.

### Resumen de la evidencia

1+	La carbamacepina es más efectiva que el placebo en el tratamiento de la manía aguda. <sup>106, 110, 111, 116</sup>
1+	El valproato es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda. <sup>95, 106, 113, 116, 118</sup>

## 4.1.2.1.3. Antipsicóticos

### Estudios analizados.

Treinta y nueve estudios que analizaban la eficacia de varios antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, cumplieron los criterios requeridos para ser posteriormente incorporados en la presente guía (Berk 1999, Berwaerts 2010, Berwaerts 2011, Bowden 2005, Calabrese 2008, Cutler 2011, Delbello 2002, Garfinkel 1980, Hirschfeld 2004, Keck 2003, Keck 2003, Keck 2009, Khanna 2005, McIntyre 2005, McIntyre 2009, McIntyre 2010, Perlis 2006, Potkin 2005, Sachs 2002, Sachs 2004, Sachs 2006, Segal 1998, Shopsin 1975, Smulevich 2005, Tohen 1999, Tohen 2000, Tohen 2002, Tohen 2002, Tohen 2003, Tohen 2008, Vieta 2005, Vieta 2008, Vieta 2010, Vieta 2010, Weisler 2004, Yatham 2003, Yatham 2004, Young 2009, Zimbroff 2007<sup>93, 96, 98, 101, 102, 105, 110, 115, 117-147</sup>). Además también se tuvieron en cuenta subanálisis o análisis combinados de algunos de los estudios citados en el anterior párrafo (Adler 2007, Buckley 2007, Ketter 2007, McIntyre 2007, Namjoshi 2004, Shi 2002, Sussman 2007, Suppes 2008, Tamayo 2007, Vieta 2007<sup>148-157</sup>). Así como

diversas revisiones sistemáticas (Arbaizar 2009, Citrome 2009, Fountoulakis 2009, Kinghorn 2005<sup>158-161</sup>) y metanálisis<sup>106, 107</sup>.

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

Los antipsicóticos siempre han sido un recurso muy efectivo para el manejo farmacológico de los episodios de manía aguda en el TB. Tras el advenimiento de los antipsicóticos atípicos, cuya principal ventaja frente a aquellos es la menor inducción de síntomas extrapiramidales, se han incrementado sustancialmente el número de estudios dirigidos a analizar la eficacia de dichos agentes, así como los efectos adversos que cada uno de ellos genera. En general, los antipsicóticos han demostrado ser más eficaces que el placebo tanto en monoterapia como en combinación con un agente eutimizante clásico. Concretamente, en el caso de los antipsicóticos de segunda generación o atípicos, tal y como se recoge en la GPC NICE<sup>92</sup> existe una evidencia clara de superioridad frente a placebo y una eficacia equivalente en comparación con haloperidol. En dos recientes metanálisis<sup>106, 107</sup> se concluye que los antipsicóticos resultan más eficaces que los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de la manía aguda. En el metanálisis de Cipriani no se contempla el riesgo de inducción a viraje a depresión dentro de la tolerabilidad, lo que supone una limitación del mismo.

El análisis individualizado de los antipsicóticos más utilizados en la manía nos puede permitir conocer en detalle los datos más concretos sobre efectividad y tolerabilidad. El **haloperidol** (en administración oral e intramuscular) está indicado tanto para el tratamiento de la manía, como para el control de los episodios de agitación psicomotora, y además de coadyuvante en el tratamiento de los estados graves de ansiedad. A pesar de que presenta menos efectos antimuscarínicos y sedantes que otros antipsicóticos clásicos, uno de los principales inconvenientes del tratamiento con haloperidol se deriva de la elevada inducción por parte de éste de efectos adversos extrapiramidales y entre ellos la acatisia<sup>98</sup>. En la actualidad, diversos estudios controlados confirman que sus niveles de eficacia en el tratamiento de la manía son elevados y, como mínimo equiparables a la eficacia mostrada por los atípicos. Sin embargo, su perfil de seguridad es peor que el de los atípicos<sup>160</sup>.

El **aripiprazol** se muestra eficaz en el manejo de los episodios maníacos consistentemente en varios ensayos clínicos, con un perfil de seguridad mucho más ventajoso que con los antipsicóticos clásicos, tal como indican varias revisiones sistemáticas<sup>158, 160, 161</sup>. En cuatro ensayos clínicos aleatorizados demostró una eficacia superior al placebo como monoterapia en el tratamiento de pacientes bipolares I que presentaban episodios de manía aguda o mixtos, con un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad<sup>105, 125, 133, 146</sup>. El aripiprazol mantenía la eficacia antimaniaca en distintos subgrupos de pacientes, como aquellos con síntomas psicóticos, los mixtos, o los cicladores rápidos<sup>162</sup>. En otro ensayo clínico, la adición de aripiprazol al tratamiento con litio o valproato resultaba más eficaz que la mo-

noterapia con litio o valproato en pacientes con manía aguda, incrementado las tasas de remisión en alrededor de un 15%<sup>163</sup>.

El aripiprazol generalmente es bien tolerado, aunque puede presentar algunos efectos adversos a corto plazo como náuseas, dispepsia, cefaleas, acatisia y movimientos involuntarios. En cambio, no tiene una acción sedante relevante y el perfil metabólico es favorable. Además, aripiprazol ha sido comparado con haloperidol en dos estudios<sup>140, 146</sup>, mostrando una eficacia similar en ambos, aunque con una tolerabilidad muy superior, y con muchos menos abandonos debidos a efectos adversos, especialmente extrapiramidales. En otro estudio aleatorizado se comparó la eficacia antimaníaca de aripiprazol con el litio como control activo<sup>105</sup>. La eficacia era similar al cabo de 3 semanas, aunque el inicio de acción del aripiprazol fue más rápido. Además, cabe destacar que en el tratamiento de los episodios de agitación aguda en pacientes bipolares maníacos, el aripiprazol intramuscular (IM), además de demostrarse eficaz, presenta un bajo riesgo de sedación excesiva<sup>147</sup>.

La **olanzapina** es un fármaco que goza de un buen nivel de evidencia en estudios frente a placebo para tratar las fases agudas de manía en el TB tanto en monoterapia como en combinación con litio o valproato<sup>136, 138, 139</sup>, aunque no en combinación con carbamacepina<sup>117</sup>. Cuando se compara la olanzapina con otros antipsicóticos, como risperidona o haloperidol, no se observan diferencias en eficacia<sup>130, 164</sup>, aunque el perfil de seguridad es mejor que el del haloperidol, al menos a corto plazo<sup>137, 164</sup>. En el caso de la manía aguda, debe tenerse en cuenta que la dosis eficaz puede situarse por encima de la dosis recomendada en la ficha técnica del fármaco (20-30 mg/día).

Con respecto a la **risperidona**, los estudios que ya venían recogidos en la GPC NICE 2006<sup>92</sup> demuestran su eficacia en el tratamiento de la manía aguda. Tres estudios controlados con placebo coinciden en mostrar que la risperidona en monoterapia es superior reduciendo la sintomatología maníaca de manera rápida y eficaz<sup>124, 127, 135</sup>. Otros dos estudios demuestran la eficacia de la risperidona como tratamiento adyuvante al litio o al valproato en el tratamiento de la manía<sup>145, 165</sup> aunque la combinación con carbamacepina no resultó eficaz<sup>145</sup>. En varios estudios, incluyendo algunos de los mencionados, la risperidona se ha comparado con otros antipsicóticos. La comparación más frecuente es con haloperidol, observando un nivel similar de eficacia tanto en monoterapia<sup>101, 135</sup> como en terapia combinada<sup>165</sup> aunque con mejor tolerabilidad en lo referente a efectos adversos extrapiramidales<sup>135, 165</sup>. Tampoco se observaron diferencias en eficacia en una comparación directa con olanzapina, aunque el perfil de tolerabilidad era diferente, como bien es sabido<sup>130</sup>. Finalmente, en un pequeño estudio controlado tampoco se observaron diferencias en eficacia antimaníaca entre la risperidona y el litio<sup>101</sup>. A pesar de que la risperidona es un fármaco de contrastada eficacia, debe tenerse en cuenta que a dosis que superen los 6 mg/día podría generar con frecuencia síntomas extrapiramidales en los paciente sometidos a tratamiento con dicho agente.

La **quetiapina**, según los estudios, también resulta eficaz en el tratamiento de la manía aguda. Se ha comparado con placebo en estudios tanto en monoterapia<sup>96, 129</sup> como en asociación con litio o valproato en adultos<sup>134, 144</sup> o en población adolescente<sup>123</sup>. Varias revisiones y análisis combinados o subanálisis de estos estudios confirman estos datos de eficacia<sup>150, 151, 155</sup>, con un perfil de tolerabilidad favorable a corto plazo<sup>148</sup>. Se observa que la quetiapina reduce también los signos y síntomas de agitación y agresión en pacientes con manía aguda<sup>149</sup>. La exclusión de los pacientes mixtos de estos estudios con quetiapina impide extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, un reciente estudio positivo con la formulación de liberación retardada en el que sí se fueron incluidos pacientes mixtos<sup>122</sup>, junto con el perfil de eficacia del fármaco en trastornos afectivos, sugiere su efectividad. En las comparaciones con otros fármacos, la quetiapina presentó una eficacia antimaniaca similar a la del litio a las 3 semanas<sup>96</sup>. En cambio, en la comparación con haloperidol presentó un nivel de eficacia inferior a las 3 semanas, aunque al final del estudio a las 12 semanas se igualaba. La proporción de virajes depresivos fue superior en el grupo de haloperidol, que también mostró un peor perfil de tolerabilidad<sup>129</sup>. El rango de dosis de Quetiapina que se ha asociado a la significación estadística en los estudios se encuentra entre 400 y 800 mg /día. Los resultados de los subanálisis sugieren una dosis media de 600 mg /día de quetiapina, tanto en régimen de monoterapia como en combinación con otros fármacos, para el tratamiento de la manía aguda en pacientes bipolares adultos<sup>166</sup>, aunque puede ser necesario alcanzar dosis más elevadas en la práctica clínica real.

En tres estudios controlados, la **ziprasidona** en monoterapia ha demostrado una eficacia superior frente a placebo en el tratamiento de los episodios maniacos y/o mixtos, con un buen perfil de tolerabilidad, especialmente a nivel metabólico<sup>126, 131, 142</sup>. En cambio, en el estudio de terapia añadida, la adición de ziprasidona al tratamiento con litio o valproato no supuso una mejoría adicional en la variable principal<sup>167</sup>. Además, se ha publicado una comparación directa con otro antipsicótico, concretamente con el haloperidol que actuaba como control activo del ensayo. Aunque el haloperidol fue peor tolerado, con tasas más elevadas de discontinuación, demostró mayor eficacia antimaniaca que la ziprasidona a las 3 semanas<sup>142</sup>.

La **asenapina**, un nuevo antipsicótico atípico que recientemente ha recibido la indicación para el tratamiento de la manía aguda moderada o severa asociada al TB I en Europa, muestra afinidad por un gran número de receptores que incluyen el antagonismo de receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos y adrenérgicos, pero presenta escasa afinidad por los receptores muscarínicos, lo que le libera de secundarismos anticolinérgicos<sup>159</sup>. Dos estudios controlados llevados a cabo con pacientes bipolares tipo I que experimentaban episodios de manía o mixtos<sup>118, 128, 168</sup> han demostrado la eficacia de la asenapina como monoterapia en la manía aguda. Estos dos estudios fueron diseñados de manera idéntica controlados con placebo y con olanza-

pina en monoterapia en dosis flexible. No se observaron diferencias en eficacia antimaniaca entre la asenapina y la olanzapina. La dosis propuesta para el TB es de 20 mg al día de inicio, repartida en dos tomas administradas sublingualmente, y luego ajustar entre 10 y 20 mg/día. También se han presentado datos positivos de eficacia antimaniaca en combinación con litio o valproato<sup>121, 169</sup>. La asenapina se asocia a un bajo riesgo de efectos extrapiramidales y de incremento de prolactina. El incremento de peso y el riesgo metabólico parece entre leve y moderado, y claramente inferior al de la olanzapina<sup>159</sup>.

La **paliperidona** es otro antipsicótico atípico, metabolito de la risperidona, que se comercializa en una formulación de liberación retardada. Hasta la fecha se han publicado dos estudios que demuestran la eficacia de paliperidona en manía aguda frente a placebo<sup>119, 141</sup>. Sin embargo, en el primero de estos estudios solo la dosis más elevada de 12 mg/día resultó eficaz. En el segundo estudio se utilizó también la quetiapina como control activo, sin que hubiera diferencias significativas en eficacia en la variable principal. En cambio, se observaron más virajes depresivos en el grupo de paliperidona<sup>141</sup>. Finalmente, en el único estudio de terapia combinada, la adición de paliperidona al tratamiento con litio o valproato no resultó más eficaz que la monoterapia con estos últimos, aunque es posible que las dosis empleadas hubieran sido demasiado bajas (dosis media de aproximadamente 8 mg/día)<sup>119</sup>.

## Resumen de la evidencia

1+	Los antipsicóticos risperidona <sup>124, 127, 135, 145, 165</sup> , olanzapina <sup>136, 138, 139</sup> quetiapina <sup>96, 123, 129, 134, 144, 166</sup> , aripiprazol <sup>105, 125, 133, 140, 146, 162</sup> ziprasidona <sup>126, 131, 142</sup> y asenapina <sup>106, 107, 118, 128, 159</sup> son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la manía aguda tanto en monoterapia como en asociación con eutimizantes (excepto la ziprasidona) <sup>110</sup> , siendo su perfil de tolerabilidad moderadamente aceptable.
1+	El antipsicótico haloperidol <sup>98, 129, 135, 146</sup> es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda pero su perfil de tolerabilidad es menos aceptable, especialmente en cuanto al desarrollo de síntomas extrapiramidales y acatisia.
1+	Los antipsicóticos olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina han demostrado eficacia en el tratamiento de los episodios mixtos.
1-	La paliperidona es superior a placebo en el tratamiento de la manía aguda.

#### 4.1.2.1.4. Otros

Otras intervenciones farmacológicas consideradas en esta GPC para el tratamiento de la manía aguda son los agentes bloqueadores de los canales de Calcio (Janicak 1998<sup>170</sup>), los fármacos inhibidores de la Proteína Kinasa C (Yildiz 2008<sup>171</sup>) y agentes purinérgicos (Machado-Vieira 2008<sup>172</sup>).

No se han obtenido datos concluyentes en torno a las medidas de eficacia para los **bloqueadores de los canales de calcio**. Los autores de un ECA dobleciego, no hallaron que el tratamiento con verapamil supusiese ningún beneficio en comparación con placebo al tratar la manía aguda <sup>170</sup>.

Los resultados derivados de los ensayos clínicos que han estudiado la potencial eficacia de agentes como el alopurinol y el tamoxifeno para el manejo de los episodios de manía aguda abren nuevas líneas de investigación sobre otras posibles vías de acción implicadas en el desarrollo de dichos cuadros sintomatológicos.

Dos pequeños estudios que analizaban la efectividad del **tamoxifeno**, inhibidor de la PKC, en el manejo de la manía aguda, observaron que este agente farmacológico era eficaz en el tratamiento de la manía aguda frente a placebo monoterapia. Si bien no hubo una mayor incidencia de efectos adversos graves, la presencia de efectos adversos moderados o leves fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes tratados con tamoxifeno<sup>171, 173</sup>. Recientemente, también se ha publicado un estudio positivo con tamoxifeno añadido a litio<sup>174</sup>.

En un estudio que comparaba la eficacia del **alopurinol** frente al dipridamol en adición ambos a la terapia con litio, se observó que el alopurinol resultaba eficaz en el manejo de los episodios de manía aguda, mientras que el dipridamol no se mostró efectivo, sugiriendo así la implicación de las vías purinérgicas en la fisiopatología de la manía<sup>172</sup>.

#### 4.1.2.2. Tranquilización rápida en el manejo de los episodios de agitación aguda

Los episodios de agitación en personas con TB generalmente ocurren en periodos de reagudización, fundamentalmente maníaca, y se asocian con frecuencia a la presencia de síntomas psicóticos, aunque también pueden producirse con altos niveles de excitación.

Como todas las guías y protocolos de manejo de los episodios de agitación psicomotriz ponen de manifiesto es fundamental actuar sobre los factores ambientales y sociales, reduciendo la estimulación, facilitando una estructura que permita

utilizar técnicas de “desescalada” y de contención verbal que reaseguren y tranquilicen a la persona y prevengan la aparición de la violencia. En este contexto la utilización de fármacos que logren la tranquilización rápida, ya sea por vía oral, o por vía parenteral, constituyen una herramienta útil, que se hace indispensable cuando el acercamiento psicológico o conductual no ha sido exitoso; y que reduce la necesidad de contención mecánica.

### **Estudios analizados**

Seis estudios cumplieron criterios para ser contemplados en la elaboración de este apartado (Breier 2002, Currier 2004, Foster 1997, Meehan 2001, Wright 2001, Zimbhoff 2007<sup>147, 175-179</sup>).

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

En el manejo de los episodios de agitación aguda, el uso de antipsicóticos y/o benzodiacepinas administradas por vía intramuscular es una de las intervenciones más utilizadas tradicionalmente. Ya en la GPC NICE se destaca que existe un acumulo de evidencia a favor de la superioridad de los antipsicóticos/ benzodiacepinas frente a placebo, especialmente en el caso de la olanzapina y el lorazepam, y más moderadamente en el caso del haloperidol<sup>175, 178, 179</sup>. Cuando se compara la efectividad de los antipsicóticos y las benzodiacepinas, se han encontrado resultados dispares: mientras en un estudio la eficacia de la olanzapina intramuscular fue superior a la del lorazepam intramuscular en pacientes maníacos<sup>178</sup>, en otros dos estudios la eficacia de los antipsicóticos clásicos (haloperidol) o atípicos (aripiprazol) fue comparable a la de las benzodiacepinas, aunque el haloperidol fue peor tolerado<sup>177</sup>. En cambio, el aripiprazol intramuscular fue eficaz para tratar la agitación en pacientes maníacos, con un baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales y con menor riesgo de sedación que el lorazepam intramuscular usando la dosis de 9,75 mg<sup>147</sup>, que es la que llevan los viales

Por otro lado, cabe destacar que el tratamiento con olanzapina por vía intramuscular es un tanto compleja, dado que debe ser administrada con agua bi-distilada. Además debe considerarse las potenciales interacciones que se pueden establecer entre la olanzapina y otros fármacos frecuentemente administrados ante los cuadros de agitación aguda, como el flunitrazepam.

Es habitual que en casos especialmente graves de agitación, tras haber retirado los antipsicóticos por vía intramuscular, se administre en los días posteriores haloperidol intramuscular a una dosis aproximada de 15 mg/día (5 mg cada 8 horas).

### 4.1.2.3. Recomendaciones

#### Tratamiento de la manía aguda

#### Tratamiento farmacológico de la manía aguda para aquellas personas que no están tomando actualmente medicación antimaniaca

√	<p>Si un paciente desarrolla un cuadro de manía aguda y no está tomando medicación antimaniaca las opciones terapéuticas incluyen comenzar con antipsicóticos, valproato y/o litio. Para hacer la elección el psiquiatra tiene que tener en cuenta las preferencias para su futuro uso profiláctico, su perfil de efectos secundarios y considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescribir un antipsicótico si los síntomas maníacos son graves o si existe una alteración conductual marcada como parte del cuadro maníaco.</li> <li>• Prescribir litio o valproato si los síntomas han respondido previamente a estos fármacos y la persona ha demostrado una buena adherencia.</li> <li>• Evitar el valproato en las mujeres en edad fértil.</li> <li>• Utilizar el litio en monoterapia sólo si los síntomas no son graves, ya que tiene un comienzo de su acción más lento que los antipsicóticos y el valproato<sup>92</sup>.</li> </ul>
√	<p>El manejo inicial de las alteraciones de conducta y la agitación puede requerir añadir benzodiacepinas a corto plazo, además del agente antimaniaco<sup>92</sup>.</p>
√	<p>Si se trata la manía aguda con antipsicóticos, se debe tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los factores de riesgo individuales en función de los efectos secundarios.</li> <li>• La necesidad de iniciar el tratamiento en los rangos más bajos de la dosis terapéutica de cada uno de los fármacos y después ir regulando según la respuesta.</li> <li>• Si un antipsicótico resulta ineficaz a pesar de su aumento de dosis, se debe considerar la combinación con litio o valproato.</li> <li>• En las personas mayores existe un mayor riesgo de un comienzo brusco de los síntomas depresivos después de la recuperación de un episodio maníaco agudo<sup>92</sup>.</li> </ul>
A	<p>Para el manejo de los episodios de manía aguda se recomienda la utilización de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio.</p>
B	<p>Se puede considerar la utilización de haloperidol, ziprasidona y asenapina como alternativa terapéutica en los episodios de manía aguda.</p>

C	Se puede considerar la utilización de paliperidona como alternativa terapéutica en los episodios de manía aguda.
√	En casos de manía aguda resistente se puede considerar la utilización de clozapina.
B	Para el manejo de los episodios mixtos pueden utilizarse: olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina.
B	Se recomienda la utilización de valproato, en su formulación estándar o de liberación prolongada, en el tratamiento de la manía aguda.
B	La carbamacepina y la oxcarbamacepina no se debe utilizar de forma rutinaria para tratar la manía aguda.
B	No deben utilizarse la gabapentina, lamotrigina y topiramato en el tratamiento de la manía aguda <sup>92</sup> .

### **Tratamiento farmacológico de la manía aguda para aquellos pacientes que ya están con medicación antimaniaca**

√	Si un paciente que está tomando ya un antipsicótico presenta un episodio maniaco, se debe revisar la dosis e incrementarla si es necesario. Si no hay signos de mejoría se debe añadir litio o valproato <sup>92</sup> .
√	Si un paciente que está tomando litio experimenta un episodio maniaco, se deben revisar los niveles plasmáticos de litio. Si estos son subóptimos (por debajo de 0.8 mmol/l) se debe incrementar la dosis de litio hasta alcanzar una litemia de 1.0 mmol/l. Si los síntomas son moderados o graves, añadir un antipsicótico. Si los síntomas son leves pero la respuesta no es adecuada, considerar añadir un antipsicótico.
√	Si un paciente está tomando valproato y presenta un episodio maniaco, se deben revisar los niveles plasmáticos (50-120 microgramos por mililitro) y considerar el aumento de la dosis hasta que: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los síntomas comiencen a mejorar.</li> <li>• Los efectos secundarios limiten el incremento de la dosis.</li> <li>• Si no hay signos de mejoría se añadirá un antipsicótico.</li> <li>• Los pacientes con dosis mayores de 45 mg/kg deben ser monitorizados cuidadosamente<sup>92</sup>.</li> </ul>
√	Para aquellos pacientes que presenten un episodio maniaco cuando ya está tomando litio o valproato, se considerará la adición de un antipsicótico al mismo tiempo que se van optimizando gradualmente las dosis de valproato o litio.

√	Para aquellos pacientes que están tomando carbamacepina y presentan un episodio maníaco, no se debe incrementar la dosis de forma rutinaria. Se considerará añadir un antipsicótico, dependiendo de la severidad de la manía y de la dosis actual de carbamacepina. Las interacciones de la carbamacepina con otros fármacos son comunes y se deben reajustar las dosis si es necesario <sup>92</sup> .
√	En el manejo de pacientes con manía aguda que no hayan respondido satisfactoriamente a tratamientos con antipsicóticos y litio o valproato, sería conveniente ofrecer tratamiento electroconvulsivo en combinación con otros psicofármacos para el manejo del episodio.

### Tratamiento farmacológico de los episodios agudos mixtos

√	Se debe considerar tratar a los pacientes con un episodio agudo mixto como si se tratara de un episodio agudo maníaco y evitar la prescripción de antidepresivos <sup>92</sup> .
√	Se debe monitorizar a los pacientes con un episodio agudo mixto con mucha frecuencia (al menos una vez a la semana), especialmente en lo que respecta al riesgo suicida <sup>92</sup> .

### Tranquilización rápida en los episodios de agitación aguda

√	Si un paciente con trastorno bipolar muestra una alteración conductual importante, o existe riesgo de que esto pueda ocurrir, los profesionales sanitarios deben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ubicar al paciente en el medio disponible con menos estímulos y con más apoyo.</li> <li>• Revisar la seguridad y estado físico del paciente, incluyendo los niveles de hidratación, y tomar las medidas necesarias</li> <li>• Considerar la utilización de las técnicas de distracción y de desviación de la energía del paciente a actividades menos arriesgadas para prevenir o reducir la alteración conductual<sup>92</sup>.</li> </ul>
√	Una alteración conductual severa en una persona con trastorno bipolar se debe tratar en primer lugar, si es posible, con medicación oral antipsicótica, o una combinación de un antipsicótico y una benzodiacepina.
√	Si una persona con trastorno bipolar tiene una alteración conductual severa que no se maneja de forma efectiva con medicación oral, debe utilizarse una tranquilización rápida con medicación antipsicótica y/o benzodiacepinas intramuscular, utilizando siempre que sea posible un único fármaco.

### 4.1.3. Tratamiento farmacológico de los episodios agudos depresivos

- En el tratamiento del trastorno bipolar, durante los episodios agudos depresivos, ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad?

Hasta muy recientemente, el tratamiento de la depresión bipolar ha sido con frecuencia ignorado, dedicándose mucha más atención a los episodios maníacos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con TB experimenta un mayor número de episodios depresivos, con una duración más prolongada, un mayor riesgo de suicidio, tasas más altas de remisión parcial y una correlación mayor con un peor funcionamiento social entre los episodios.

Un aspecto relevante en el tratamiento de la depresión bipolar, que lo diferencia significativamente de la depresión unipolar, es el riesgo de viraje a manía o hipomanía, o la aceleración de los ciclos, que pueden producirse tras la utilización de antidepresivos. Este hecho ha dado lugar a algunas controversias en lo que se refiere a la utilización de antidepresivos como tratamiento de primera línea en los episodios depresivos agudos del TB, que se reflejan en diferentes recomendaciones en guías americanas y europeas. Los datos sobre la eficacia de algunos antipsicóticos en los episodios agudos depresivos del TB están contribuyendo también a introducir modificaciones en las recomendaciones de las guías. En la Guía NICE<sup>92</sup> se recogían los distintos estudios que apoyaban estas posiciones diferentes con respecto al uso de antidepresivos como primera línea en el tratamiento de la depresión aguda bipolar, concluyendo que eran necesarios más ECAs que valoraran la eficacia de añadir un antidepresivo ISRS a una medicación eutimizante, y que evaluara el riesgo de viraje a la manía o hipomanía o a la aceleración de los ciclos. Las revisiones sistemáticas y los ECAs posteriores no han permitido obtener resultados concluyentes con respecto a este tema.

### 4.1.3.1. Fármacos:

#### 4.1.3.1.1. Antipsicóticos

##### **Estudios analizados**

Se han incluido en esta guía un total de 16 ECAs, con sus respectivos subanálisis (Amsterdam 2005, Brown 2006, Calabrese 2005, Cooks 2007, Endicott 2008, Hirschfeld 2006, Mcelroy 2010, Suppes 2010, Suppes 2008, Thase 2008, Thase 2006, Tohen 2003, Tohen 2007, Vieta 2007, Weisler 2008, Young 2010<sup>137, 154, 157, 180-192</sup>), 3 revisiones sistemáticas (Cruz 2010, Deeks 2010, Tamayo 2010<sup>193-195</sup>) y un metanálisis (Vieta 2010<sup>196</sup>), en los que se compara la eficacia de tres antipsicóticos de segunda generación, la quetiapina, olanzapina y aripiprazol en el tratamiento de la depresión aguda, ya sea frente a placebo, ya sea frente a otro antipsicótico, antidepresivo o estabilizador del estado de ánimo. No se han considerado otras revisiones por no reunir los criterios establecidos para su inclusión.

##### **Visión general de los hallazgos clínicos**

Los **ensayos clínicos aleatorizados** controlados con antipsicóticos frente a placebo o comparador activo en depresión bipolar aguda que se han analizado se recogen a continuación. Se han encontrado ensayos clínicos controlados frente a placebo o frente a comparador activo de aripiprazol, quetiapina y olanzapina. No se han localizado estudios con los criterios requeridos para su consideración en esta GPC que hayan utilizado otros antipsicóticos atípicos o típicos. Los ensayos identificados utilizan en general la misma escala para evaluar eficacia en depresión (disminución en la puntuación en la escala de Montgomery-Asberg para la Depresión - MADRS). Todos los fármacos estudiados presentan una disminución en la puntuación en esta escala significativa respecto a placebo desde la semana 1 de tratamiento hasta la semana 6, pero aripiprazol pierde esta diferencia significativa de la semana 6 a la 8. Todos los estudios tienen una duración de 8 semanas. Salvo en el caso de algunos de los ensayos de quetiapina, el resto de los estudios solo incluyen pacientes con depresión bipolar tipo I.

La eficacia y seguridad de **aripiprazol** (5-30 mg/día) en monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar aguda tipo I fue evaluada en dos ECAs frente a placebo con idéntico diseño, que han sido publicados en un solo trabajo<sup>188</sup>. Si bien hay una respuesta inicial al fármaco activo, esta no se mantiene al final del período de seguimiento (8 semanas), por lo que no hay en el momento actual evidencia de la eficacia de aripiprazol en monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar aguda. Además, los pacientes tratados con aripiprazol presentaban mayor incidencia de efectos secundarios y mayores tasas de discontinuación. La adición

de **ziprasidona** como coadyuvante en el tratamiento la depresión bipolar no ha mostrado superioridad frente a placebo<sup>197</sup>.

La eficacia de **quetiapina** en depresión bipolar aguda se ha estudiado en cinco ECAs multicéntricos que incluyeron tantos pacientes con depresión bipolar tipo I como tipo II, así como cicladores rápidos. Dos ECAs de quetiapina en monoterapia frente a placebo, de idéntico diseño (BipOLar DEpResion Study - BOLDER), encuentran eficacia clínica evaluada a través de la escala de MADRS a dosis tanto de 300 mg como de 600 mg diarios<sup>182, 189</sup>. Un estudio de datos combinados de estos ECAs<sup>191</sup> y dos subanálisis confirman la eficacia tanto en depresión bipolar tipo I, en depresión bipolar tipo II<sup>154</sup> y en cicladores rápidos<sup>157</sup>. En depresión bipolar tipo I, quetiapina es más eficaz que placebo. En la evaluación de la respuesta medida a través de la puntuación total de la escala de MADRS para la depresión, el tamaño del efecto es de 0.78 (300 mg) y de 0.80 para 600 mg<sup>191</sup>. En depresión bipolar tipo II, quetiapina es más eficaz que placebo. En la evaluación de la respuesta medida a través de la puntuación total de la escala de MADRS para la depresión, el tamaño del efecto para quetiapina es moderado: 0,45 (300 mg) y 0.54 (600 mg)<sup>154</sup>. Otro subanálisis del BOLDER I<sup>185</sup> encuentra que la quetiapina, tanto a dosis de 300 mg, como de 600 mg mejoró significativamente la ansiedad (medida por la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) en pacientes con depresión aguda y TB I, pero no así en TB II. Otro subanálisis<sup>184</sup> con los datos combinados de los dos estudios BOLDER encuentra que a las 8 semanas se produce una mejoría significativa de la calidad de vida (Q-LES-SF), calidad del sueño (PSQI) y el funcionamiento global (SDS). Un estudio con quetiapina de liberación prolongada (dosis única de 300 mg/día) demuestra eficacia en depresión bipolar tipo I, con mejoría de la puntuación en la escala MADRS a lo largo de todo el período de seguimiento y en la semana 8. El tamaño del efecto para quetiapina XR fue de 0,61<sup>187</sup>. Se han publicado recientemente otros dos estudios de quetiapina en depresión bipolar aguda tipo I y II frente a placebo que incluyen además de placebo otra rama con fármaco activo en monoterapia, en uno de ellos con paroxetina (20 mg/día)<sup>186</sup> y en el otro carbonato de litio<sup>192</sup>. Son los estudios EMBOLDEN. En ambos se encuentra que quetiapina a dosis de 300 y 600 mg es más eficaz que placebo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda a 8 semanas. Un estudio post-hoc de los pacientes incluidos en el primero de los dos estudios BOLDER<sup>182</sup> encuentra que el NNT (Número de pacientes necesarios para tratar) tanto para respuesta como para remisión tras tratamiento con quetiapina (300 y 600 mg/día) en depresión bipolar aguda en comparación con placebo es de 5, mientras que el NNH (Número de pacientes necesarios para producir un efecto adverso: *number needed to harm*) para viraje a manía o hipomanía es de 56-153<sup>183</sup>. Los datos de todos estos estudios sobre la tolerabilidad de quetiapina en el corto plazo apuntan a que quetiapina es bien tolerada aunque señalan efectos secundarios como somnolencia, así como alteraciones metabólicas y aumento de peso como efectos secundarios más frecuentes.

**Olanzapina** fue más eficaz que placebo en la reducción de síntomas depresivos tanto en pacientes con ansiedad comórbida como en pacientes con depresión sin ansiedad predominante<sup>198</sup>. En un estudio de Brown y cols<sup>181</sup> se compara la eficacia y tolerabilidad de la combinación olanzapina / fluoxetina en el tratamiento de la depresión bipolar frente a lamotrigina. Los resultados a las 7 semanas muestran unos resultados clínicos significativamente mejores en el grupo de olanzapina / fluoxetina, con mayor rapidez en la respuesta, pero con mayores efectos adversos (como el aumento de peso, o la elevación de parámetros metabólicos). Estas diferencias en el tratamiento muestran un tamaño del efecto modesto. A las 25 semanas se mantiene la mejoría sintomática significativa en el grupo olanzapina / fluoxetina, y también la mayor frecuencia de efectos adversos (aumento de peso e hipercolesterolemia).

Se han publicado recientemente varias **revisiones sistemáticas** de los ECAs que comparan la eficacia en monoterapia de algunos antipsicóticos. En una reciente revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo o comparador activo para estudiar la eficacia de la monoterapia de los antipsicóticos atípicos en la depresión bipolar aguda, Cruz y colaboradores, encuentran que algunos antipsicóticos atípicos (quetiapina y olanzapina, en especial quetiapina en monoterapia) son una alternativa de primera línea. En los ECA publicados se mantiene la mejoría significativa respecto al placebo en la puntuación de la escala de MADRS (variable principal de valoración), desde la primera semana hasta el final del período de seguimiento. En el caso de aripiprazol, la eficacia se pierde al final del período de seguimiento de ocho semanas de duración, por lo que no se recomienda como monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar aguda<sup>193</sup>. En otra revisión sistemática sobre el papel de la monoterapia en el tratamiento de las fases agudas del TB, la monoterapia con quetiapina y -en menor medida- olanzapina, en el tratamiento de la depresión bipolar aguda es preferible a la politerapia. Se destaca que lamotrigina no ha demostrado su eficacia en monoterapia en depresión bipolar aguda<sup>156</sup>. La combinación de olanzapina más fluoxetina se demuestra más eficaz que olanzapina en monoterapia y que lamotrigina en monoterapia en depresión bipolar tipo I<sup>194</sup>.

La utilización de antipsicóticos atípicos como olanzapina y especialmente quetiapina para el tratamiento de la depresión bipolar aguda tiene gran impacto en la clínica habitual. Los antipsicóticos atípicos tienen un efecto antidepresivo de inicio más rápido que otras alternativas. Ambos fármacos son una opción a considerar como primera línea de tratamiento de la depresión bipolar. El NNT que se calcula para quetiapina es de 4 (IC 95%=3-6) tanto para obtener respuesta como para la remisión en el caso de la depresión tipo I, mientras que para olanzapina es de 8 (IC 95%=3-14) para la respuesta y de 9 (IC 95%=2-16) para la remisión<sup>195</sup>. El NNH para viraje a manía o hipomanía con quetiapina es de 56-153<sup>183</sup>. Sin embargo, el balance entre el riesgo y el beneficio de utilizar estos fármacos, en especial en lo que se refiere a los efectos sobre el peso y los efectos secundarios metabó-

licos a medio-largo plazo, está aún por precisar con mayor claridad. Asimismo hay que valorar el hecho de que la mayoría de los pacientes con depresión bipolar están polimedicados, ya sea con otros estabilizadores, benzodiazepinas u otros fármacos por problemas médicos. En la clínica hay que evaluar el balance riesgo-frente a beneficio al utilizar estos fármacos en combinación o en monoterapia.

## Resumen de la evidencia

1+	La quetiapina en monoterapia es más efectiva que placebo en el tratamiento de la depresión bipolar I y II con una tolerabilidad moderada, aunque sus efectos adversos a medio y largo plazo está aun por determinar <sup>154, 157, 182-187, 189, 191, 193, 195</sup> .
1+	La olanzapina en monoterapia, o en combinación con fluoxetina, fue más eficaz que placebo en la reducción de síntomas depresivos tanto en pacientes con ansiedad comórbida como en pacientes con depresión sin ansiedad predominante, aunque su perfil de tolerabilidad es más desfavorable <sup>164, 181, 193-195, 198</sup> .
1+	No existe evidencia en el momento actual de la eficacia de aripiprazol en monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar aguda <sup>188</sup> .

### 4.1.3.1.2 Litio

#### Estudios analizados

Los estudios que se han analizado se centran fundamentalmente en el efecto específico del litio en la prevención del suicidio, más que en su efecto antidepresivo propiamente dicho. En la Guía NICE<sup>92</sup> se recogieron una revisión sistemática (Tondo 2001<sup>199</sup>), un metanálisis de 32 ECAs (Cipriani 2005<sup>200</sup>), y 3 estudios a largo plazo (Ahrens 2001, Angst 2005 y Kessing 2005<sup>201-203</sup>). Posteriormente se han incorporado los datos de un metanálisis (Baldessarini 2006<sup>204</sup>) de 31 estudios, un registro de pacientes en tratamiento en el Medicaid por TB (Collins 2008<sup>205</sup>) y de un ECA (Oquendo 2011<sup>206</sup>) que compara la eficacia del litio frente al valproato en pacientes con TB con alto riesgo de suicidio.

#### Visión general de los hallazgos clínicos

No existen datos concluyentes acerca del efecto antidepresivo específico del litio. Su principal utilización en la depresión aguda bipolar es en combinación con antipsicóticos o antidepresivos, y como tratamiento estabilizador de mantenimiento. Sí existe sin embargo una evidencia sólida acerca del efecto específico del litio de

prevención del suicidio en pacientes bipolares. Los datos más relevantes en este sentido son los siguientes:

- La presencia de tasas de suicidio significativamente menores en el grupo de pacientes en tratamiento con litio, en grandes estudios a corto plazo (la revisión de Tondo<sup>199</sup> con 22 estudios, de los que 3 eran ECAs) y a largo plazo (retrospectivo<sup>203</sup> y prospectivo<sup>202</sup> de pacientes con TB).
- El efecto específico antisuicidio del litio en el TB parece estar apoyado por un metanálisis de 32 ECAs<sup>200</sup> en el que encontraron que aquellos pacientes que recibían litio tenían menos muertes por suicidio que aquellos otros que tomaban otros compuestos. Estos datos se repetían también si se sumaban las tentativas de suicidio. Podría deducirse que no solamente era la mejora de la adherencia al tratamiento lo que podría explicar los resultados.
- Los datos del registro de pacientes en tratamiento en el Medicaid por TB<sup>205</sup> también constatan unas tasas significativamente menores de suicidio (2.6 veces más en los que tomaban gabapentina) y de tentativas de suicidio (2.7 más en los que estaban en tratamiento con valproato).
- Este efecto específico también se constata para un subanálisis del International Group for the Study of Lithium treated Patients<sup>201</sup> en el que se seleccionaron pacientes con TB que habían tenido una tentativa de suicidio previa. En ellos la reducción de los intentos de suicidio fue significativa en todos los grupos, incluso en aquellos que tenían una respuesta pobre al tratamiento.
- En el metanálisis de Baldessarini<sup>204</sup> de 45 estudios revisados que daban datos de las tasas de suicidio durante el tratamiento con litio, se incluyeron 31 que aportaban datos de mejor calidad. Los resultados mostraban que el riesgo de suicidio y de tentativas de suicidio era consistentemente más bajo (aproximadamente un 80%) durante el tratamiento con litio de los pacientes con TB y de otros trastornos afectivos con un seguimiento medio de 18 meses. Estos beneficios se mantenían tanto en los ensayos clínicos aleatorizados como en los ensayos clínicos abiertos.

Resultados distintos encuentra Oquendo en el ECA doble ciego, que compara la eficacia del litio frente al valproato en pacientes con TB con alto riesgo de suicidio<sup>206</sup> con un seguimiento de 2 años y medio. En este estudio se consideran dos tipos de variables, o bien los intentos de suicidio, o bien aquellos eventos (tentativa, hospitalización o cambio de tratamiento) relacionados con planes suicidas. En el análisis de supervivencia que se realiza no se encuentran diferencias significativas en cuanto al tiempo hasta la aparición de una tentativa o evento suicida entre el litio y el valproato. En el período de seguimiento no se produce ningún suicidio consumado en ninguno de los dos grupos, aunque las tasas de intentos de suicidios son más altas que en otros estudios señalados. El número

de pacientes del estudio<sup>96</sup> no muy elevado hace que los autores se planteen la necesidad de nuevos estudios.

### Resumen de la evidencia

1++	Existe una evidencia sólida acerca del efecto específico del litio de prevención del suicidio en pacientes bipolares <sup>199-205</sup> .
1-	No existe una evidencia clara de la superioridad del litio frente al valproato en la prevención del suicidio en pacientes con trastorno bipolar con alto riesgo suicida <sup>206</sup> .

### 4.1.3.1.3. Anticonvulsivos

#### Estudios analizados

La utilización de anticonvulsivos en el tratamiento de la depresión bipolar aguda se ha comenzado a estudiar en la última década con resultados no del todo concluyentes. En la Guía NICE<sup>92</sup> se incluían dos estudios (Calabrese 1999, Davis 2005<sup>207, 208</sup>) sobre la utilización de la lamotrigina y el valproato frente a placebo en la depresión aguda bipolar. Posteriormente diversos estudios que comparan lamotrigina con antidepresivos (Schaffer 2006<sup>209</sup>) no se han incluido en la revisión por su baja calidad. Una revisión sistemática reciente y un metanálisis (Geddes 2009<sup>210</sup>) de los 1072 pacientes incluidos en 5 ECAs llevados a cabo para comparar la eficacia antidepresiva de la lamotrigina frente a placebo si se han incluido en la guía. También se han incluido los resultados del metanálisis de Smith 2010<sup>211</sup> sobre los efectos del valproato en la depresión aguda bipolar.

#### Visión general de los hallazgos clínicos

Los resultados del estudio de **valproato** frente a placebo parecen mostrar alguna evidencia de eficacia aunque nos son concluyentes, ni definen adecuadamente la tolerabilidad y aceptabilidad<sup>208</sup>. En el metanálisis de Smith se concluye que el valproato es efectivo en la reducción de síntomas depresivos en la depresión aguda bipolar y es bien tolerado.<sup>211</sup>

En cuanto a los estudios de **lamotrigina**<sup>207</sup> muestran unos resultados muy débiles, en cuanto a los resultados de eficacia, aunque cuando se analizan conjuntamente dentro del metanálisis se encuentra una evidencia mayor con respecto a su efecto antidepresivo en la fase depresiva del TB. Aunque este efecto conjunto es modesto, la ventaja frente a placebo es mayor en aquellos pacientes que presen-

tan una depresión más grave<sup>210</sup>. También se confirman estos resultados cuando la lamotrigina se administra conjuntamente con litio<sup>212</sup>. En el caso de la lamotrigina hay que ir aumentando de forma lenta la dosis para evitar el efecto adverso más grave (aunque raro) del síndrome de Stevens-Johnson; con lo que se producirá un retraso en el comienzo de su acción

## Resumen de la evidencia

1+	Existe alguna evidencia de la eficacia de la lamotrigina en monoterapia o en combinación con litio en el tratamiento de la depresión bipolar aguda, sobre todo en aquellos con depresión más severa. <sup>207, 210</sup>
1-	Existe alguna evidencia de la eficacia del valproato en la reducción de síntomas depresivos en la depresión bipolar aguda, y de que es bien tolerado <sup>211</sup>

### 4.1.3.1.4. Antidepresivos

#### Estudios analizados

Se han incluido en esta guía 16 ECAs (Altshuler 2006, Amsterdam 2005, Bocchetta 1993, Cohn 1989, Frye 2009, Goldberg 2007, Grossman 1999, Himmeloch 1991, Leverich 2006, Mcelroy 2010, Nemeroff 2001, Sachs 2007, Silverstone 2001, Tohen 2003, Tohen 2007, Young 2000<sup>180, 186, 190, 213-225</sup>) y 3 revisiones sistemáticas (Azorin 2009, Licht 2000, Van Lieshout 2010<sup>226-228</sup>), en los que se compara la eficacia de los antidepresivos con placebo, otros antidepresivos, antipsicóticos de segunda generación, pero en general siempre están acompañados de estabilizadores del estado de ánimo.

#### Visión general de los hallazgos clínicos

Además de los **ensayos clínicos aleatorizados** sobre antidepresivos en depresión bipolar aguda recogidos en la Guía NICE<sup>92</sup>, se han revisado 5 ECAs más con los resultados que se describen a continuación.

La eficacia y tolerabilidad de los antidepresivos en depresión bipolar aguda se ha evaluado en un ECA doble ciego frente a placebo (N=366), que comparó la respuesta a **paroxetina** (dosis máxima, 40 mg/día) o **bupropion** (dosis máxima, 300 mg/día) añadido a tratamiento previo con un estabilizador (tanto un estabilizador clásico como valproato, litio o carbamacepina, incluyendo antipsicóticos aprobados como antimaniacos) en un ensayo de hasta 26 semanas de duración<sup>222</sup>. Los autores concluyen que el añadir estos antidepresivos (paroxetina o bupropion)

al estabilizador no conlleva mayor eficacia en la respuesta antidepresiva ni en pacientes con depresión bipolar tipo I ni en tipo II. El porcentaje de respuesta o remisión de los síntomas depresivos en comparación a la monoterapia con estabilizador (número y porcentaje de pacientes que tienen una respuesta al menos de 8 semanas de duración), es de 42 (23.5%) en el grupo de estabilizador más antidepresivo, y de 51 (27.3%) en el grupo de solo estabilizador, con una  $p=0.40$ . No hay tampoco diferencias en el porcentaje de pacientes que viran a hipomanía o manía (aproximadamente el 10% de los pacientes viran en cada grupo de tratamiento). La ausencia en este estudio de un grupo control de placebo puro impide extraer conclusiones sobre la eficacia de los estabilizadores en monoterapia en la depresión bipolar aguda, como señalan los autores.

En el estudio EMBOLDEN II, diseñado para evaluar la eficacia de quetiapina en depresión bipolar, los pacientes tratados en la rama de tratamiento con **paroxetina** (dosis máxima, 20 mg/día) no presentaban una reducción de síntomas en la escala de MADRS significativa respecto a placebo ni frente a quetiapina<sup>186</sup>. Sin embargo, el hecho de que la dosis máxima utilizada sea de solo 20 mg, y que el número de pacientes en el grupo de paroxetina sea inferior al de quetiapina, hace que este estudio no tenga poder estadístico suficiente para detectar diferencias posibles de eficacia de paroxetina frente a placebo. Los mismos autores señalan la necesidad de realizar más estudios con paroxetina.

La eficacia de **fluoxetina** añadida a olanzapina en la depresión bipolar se comprueba en un subanálisis del estudio original de Tohen de 2003, que analiza además la eficacia en pacientes en los que hay síntomas de ansiedad predominantes en comparación con pacientes deprimidos sin ansiedad. La magnitud del efecto en este subgrupo de pacientes con ansiedad es mayor en la combinación de fluoxetina con olanzapina que en la monoterapia con olanzapina<sup>198</sup>.

En el estudio de Leverich y cols<sup>220</sup> se comparó el riesgo de viraje a hipomanía o manía en diversos ensayos clínicos previos de pacientes con depresión bipolar al añadir a su tratamiento previo con estabilizadores antidepresivos como **bupropion**, **sertralina** o **venlafaxina**. Tanto en el corto como en el medio plazo el porcentaje de virajes fue alto, en especial con venlafaxina, y el porcentaje de respuestas (evaluado a través de la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar (ICGTB) excluyendo a los que viraban a manía plena era del 32,5%. El porcentaje combinado de viraje a hipomanía o manía era del 19,3%. En otra publicación procedente del mismo ensayo, se presentan resultados en función del tipo de TB. El porcentaje de pacientes con viraje a hipomanía/manía -tanto utilizando criterios basados en la puntuación en la escala de manía de Young como en la ICGTB- fue mayor en el subgrupo de pacientes con TB I que en los pacientes con TB II<sup>213</sup>. El riesgo de viraje a manía en pacientes con depresión bipolar aguda que son tratados con antidepresivos añadidos a su estabilizador es mayor en los pacientes que presentan además síntomas hipomaniacos leves en la evaluación basal de su episodio depresivo<sup>216, 217</sup>.

En cuanto a los resultados de las **revisiones sistemáticas** se centran en la eficacia cuando se administran junto a un estabilizador y en la probabilidad de viraje a la manía. Licht realiza una revisión sistemática de la literatura<sup>227</sup> sobre la probabilidad de viraje a hipomanía o manía en pacientes bipolares tratados con antidepresivos, y encuentra que esta probabilidad es baja cuando los antidepresivos se prescriben junto a un estabilizador. Asimismo se aconseja no dar antidepresivos en monoterapia, al menos en depresión bipolar tipo I. En cualquier caso se destaca la necesidad de realizar más estudios sobre el tema, teniendo en cuenta las limitaciones y los sesgos de los estudios previos. En la revisión de Azorin<sup>226</sup> se destaca la limitada eficacia de algunos fármacos, como el litio (mejoría buena o moderada en el 36% de los pacientes), valproato, carbamacepina y lamotrigina (sin datos concluyentes acerca de su eficacia en depresión bipolar aguda en ninguno de los tres casos), y ninguna eficacia en el caso de la gabapentina. Escasos datos acerca de la eficacia de los antidepresivos en monoterapia en la depresión bipolar aguda, con algunos estudios que apuntan a posible eficacia de fluoxetina y venlafaxina en monoterapia en la depresión bipolar tipo II. Olanzapina, olanzapina en combinación con fluoxetina y quetiapina en monoterapia son los antipsicóticos que han demostrado eficacia según esta revisión, mientras que aripiprazol ha demostrado no ser eficaz. Se destaca la falta de evidencia firme y concluyente, las limitaciones de los ensayos clínicos y la ausencia de estudios naturalísticos, lo que dificulta hacer recomendaciones firmes en el tratamiento de la depresión bipolar aguda. Recomiendan que el tratamiento se base en cambios frecuentes en las dosis y combinaciones de fármacos. Una revisión sistemática que analiza la eficacia y tolerabilidad de los estabilizadores en monoterapia frente a terapia combinada incluyendo antidepresivos en depresión bipolar aguda concluye que los estabilizadores son más eficaces que el placebo. La terapia de combinación no ofrece ventajas sobre los estabilizadores en monoterapia<sup>228</sup>.

Acerca del uso de antidepresivos, el volumen de la evidencia disponible es escaso, y solo parcialmente aplicable a nuestra población. Se aconseja utilizarlos en segunda o tercera opción, después de que haya fracasado la monoterapia con estabilizadores o antipsicóticos atípicos eficaces. Si se utilizan, debe hacerse en combinación con estos fármacos, y siempre valorando en cada caso las ventajas y posibles riesgos añadidos de su uso. La evidencia apunta a que el riesgo de viraje es mayor en pacientes deprimidos que además presentan síntomas hipomaniacos leves. También este riesgo de viraje parece mayor en pacientes con depresión bipolar tipo I que en pacientes con depresión bipolar tipo II.

## Resumen de la evidencia

1-	Los antidepresivos no aumentan la eficacia antidepressiva del tratamiento con estabilizadores en monoterapia en la depresión bipolar tipo I <sup>186, 222, 226, 228</sup> .
1+	El riesgo de viraje a manía o hipomanía en pacientes deprimidos con trastorno bipolar tratados con antidepresivos en monoterapia es alto. <sup>220</sup> . Esta probabilidad es baja cuando los antidepresivos se prescriben junto a un estabilizador <sup>227</sup> . Este riesgo de viraje parece mayor en pacientes con depresión bipolar tipo I que en pacientes con depresión bipolar tipo II. <sup>213</sup> . También es mayor en los pacientes que presentan además síntomas hipomaniacos leves en la evaluación basal de su episodio depresivo <sup>216, 217</sup> .
1+	La combinación de fluoxetina con olanzapina resulta más eficaz que la monoterapia con olanzapina <sup>224, 226</sup> .
1-	Algunos estudios apuntan a posible eficacia de fluoxetina y venlafaxina en monoterapia en la depresión bipolar tipo II. <sup>226</sup>

### 4.1.3.1.5. Otros

#### Ácidos Grasos Omega 3

Se han incluido y 3 ECA con Omega 3 frente a placebo en el tratamiento de la depresión aguda (Frangou 2006, Frangou 2007, Keck 2006, y 2 revisiones sistemáticas (Muskiel 2006, Ross 2007)<sup>229-234</sup>). Los estudios muestran un efecto significativo pero pequeño en la depresión aguda moderada. En la NICE 2006 consideraban que a pesar de estos resultados era una evidencia insuficiente para su recomendación, y los estudios posteriores no han aportado pruebas más sólidas.

#### Antiglucocorticoides

Se ha recogido una revisión sistemática de calidad alta (Gallagher 2008<sup>235</sup>). En los episodios depresivos no psicóticos los antiglucocorticoides parecen ser eficaces, pero las muestras son muy pequeñas. Los resultados no son concluyentes para su recomendación.

#### Modafinilo

Se recoge un ECA (Frye 2007<sup>236</sup>) que compara la eficacia y seguridad del modafinilo frente a placebo en el tratamiento de la depresión bipolar. Los resultados

muestran una reducción significativa en las puntuaciones de fatiga y energía del Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) y de la CGIBP-M, con un tamaño del efecto medio para cada una de las medidas. Armodafinil en un estudio en combinación con litio, valproato u olanzapina mejora algunos (Calabrese 2010<sup>237</sup>) síntomas depresivos.

### **Escopolamina**

Se ha incluido un ECA de calidad media (Furey 2006<sup>238</sup>) que evalúa la escopolamina como posible antidepresivo frente a placebo. Los resultados muestran que se produce una rápida y robusta mejoría en la sintomatología depresiva y ansiosa en pacientes con depresión unipolar y bipolar. El tamaño de la muestra no permite diferenciar los resultados en depresión bipolar, aunque parece que la eficacia es comparable en ambas.

### **Celecoxib**

En un ECA de calidad media (Nery 2008<sup>239</sup>) se estudió si la adicción del inhibidor de la cox-2 Celecoxib podría mejorar el efecto antidepresivo de los antipsicóticos o los estabilizadores del ánimo en la depresión aguda. Los datos son poco concluyentes por el número reducido de la muestra y la falta de control de la medicación coadyuvante, pero son sugestivos, ya que los resultados mostraban un comienzo más rápido de los efectos antidepresivos.

## 4.1.3.2. Depresión resistente

En la Guía NICE<sup>92</sup> se revisaron los resultados de un ECA (Nierenberg 2006<sup>240</sup>) que era parte del estudio STEP-BD. Concluyeron que en los casos de depresión resistente (definida como la falta de respuesta al tratamiento en las 12 primeras semanas, en cualquiera de las ramas del estudio para la depresión bipolar, o un fallo bien documentado en al menos dos antidepresivos o un antidepresivo más un eutimizante) no se encontraron conclusiones firmes, con pocas diferencias entre los distintos tratamientos. Parecía verse una mejor respuesta a la lamotrigina comparada con el inositol, pero no cuando se comparaba con la risperidona. En cambio el inositol resultaba más favorable que la risperidona. No hemos encontrado revisiones sistemáticas o ECAs posteriores.

### 4.1.3.3. Recomendaciones

#### Tratamiento del episodio depresivo agudo en el trastorno bipolar

√	Si una persona tiene un episodio depresivo agudo cuando está tomando una medicación estabilizadora, el psiquiatra debe primero revisar si lo está tomando a la dosis adecuada y optimizar la dosis si es necesario <sup>92</sup> .
√	<p>Para los pacientes con un episodio agudo depresivo leve, se debe realizar una evaluación posterior, normalmente a las 2 semanas si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha tenido episodios depresivos leves que no han evolucionado a la cronicidad o a un cuadro depresivo más intenso.</li> <li>• Se juzga que el paciente no tiene un riesgo significativo de desarrollar una depresión más severa.</li> </ul> <p>Si el paciente parece tener un riesgo significativo de empeoramiento o tras la revisión continúa no encontrándose bien, debe manejarse como si se tratara de una depresión severa o moderada, sobre todo cuando la alteración funcional es evidente<sup>92</sup>.</p>
A	<p>En pacientes con depresión bipolar aguda, no se recomienda la utilización de antidepresivos en monoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si se utilizan, siempre deben añadirse a litio, valproato u otro estabilizador.</li> <li>• Se debe vigilar la aparición de síntomas hipomaniacos que indiquen riesgo de viraje.</li> </ul>
A	En pacientes con depresión bipolar aguda tipo I y II se recomienda la utilización de quetiapina.
B	En pacientes con depresión bipolar aguda tipo I sería conveniente ofrecer quetiapina de liberación prolongada.
B	Se recomienda no utilizar como primera opción la adición de un antidepresivo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda, especialmente en la depresión bipolar tipo I.
B	En caso de utilización de antidepresivos usar preferentemente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).
B	Se puede considerar la utilización de lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar aguda (en TB I y II) ya sea en monoterapia o en combinación con litio, sobre todo en los pacientes con sintomatología depresiva más severa.
A	Se recomienda no utilizar el tratamiento con aripiprazol o ziprasidona en monoterapia en pacientes con depresión bipolar aguda.

## Monitorización de riesgos cuando se comienza un tratamiento antidepresivo

√	<p>Se deben evitar los antidepresivos en pacientes con síntomas depresivos que son:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cicladores rápidos.</li><li>• Han tenido recientemente un episodio hipomaniaco.</li><li>• Han tenido alteraciones recientes en su funcionamiento por oscilaciones rápidas del estado de ánimo.</li><li>• Presentan sintomatología mixta.</li></ul>
√	<p>Cuando se comienza un tratamiento antidepresivo se debe hablar con los pacientes sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La posibilidad de un viraje a manía o hipomanía.</li><li>• El retraso del comienzo del efecto terapéutico y la naturaleza gradual y fluctuante de la mejoría.</li><li>• La necesidad de monitorizar los signos de acatisia, ideación suicida y si se ha incrementado la ansiedad o inquietud (particularmente en los momentos iniciales del tratamiento).</li><li>• La necesidad de buscar ayuda rápidamente si esos efectos secundarios son angustiosos.</li></ul>

## Respuesta incompleta al tratamiento de la depresión aguda y depresión resistente en el trastorno bipolar

√	<p>Cuando los síntomas depresivos no responden completamente a un tratamiento farmacológico, el paciente debe ser reevaluado en busca de que pueda existir abuso de sustancias, estresores psicosociales, problemas de salud física, trastornos comórbidos, tales como ansiedad o síntomas obsesivos graves, o una inadecuada adherencia a la medicación. Se debe considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Optimizar el tratamiento farmacológico.</li><li>• Proveer psicoterapia focalizada en los síntomas depresivos.</li><li>• En casos graves resistentes, la utilización de la terapia electroconvulsiva (TEC).</li></ul>
√	<p>Si un paciente con síntomas depresivos no ha respondido a las estrategias farmacológicas y psicoterapéuticas indicadas se puede considerar la búsqueda de consejo o derivación a un clínico especializado en trastornos bipolares<sup>92</sup>.</p>

## Manejo de una depresión con síntomas psicóticos

√	<p>Para los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que presenten un cuadro depresivo con síntomas psicóticos se debe considerar potenciar el plan de tratamiento actual con medicación antipsicótica, o bien utilizar la terapia electroconvulsiva si el episodio depresivo es grave<sup>92</sup>.</p>
---	--

## 4.1.4. Tratamiento farmacológico de mantenimiento o prevención de recaídas

- En el tratamiento del trastorno bipolar ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad en el mantenimiento y en la prevención de nuevas recaídas?

El tratamiento a largo plazo del TB tiene como objetivo fundamental prevenir la ocurrencia de episodios futuros, ya sea de manía, ya sea de depresión, o ya sean episodios mixtos, debido a la naturaleza recurrente del trastorno. Hay dos aspectos fundamentales para lograr estos objetivos a largo plazo. El más crucial tiene que ver con el establecimiento de una alianza terapéutica positiva con el paciente. Como ya se señaló en la introducción al capítulo, uno de los factores que más contribuyen a lograr la adherencia al tratamiento es precisamente la existencia de esa alianza terapéutica. En el TB es indispensable una buena adherencia para que se pueda garantizar una regularidad y adecuación de la toma de los tratamientos prescritos. Otro aspecto también esencial, que es además clave desde una perspectiva psicoeducativa, es el conocimiento de los signos de recaída y de los estresores desencadenantes por parte del paciente y las personas cercanas de su entorno.

### 4.1.4.1. Fármacos

#### 4.1.4.1.1. Litio

La utilización del litio en el tratamiento a largo plazo del TB ha supuesto una pieza clave en el mismo y cuenta con un sólido respaldo de la experiencia clínica. Los estudios a largo plazo, aunque de difícil realización aportan resultados consistentes.

#### **Estudios analizados**

Los estudios revisados sobre utilización del litio en monoterapia incluyen los que lo comparan con placebo, que son 7 ECAs (Bowden 2000, Bowden 2003, Calabrese 2003, Dunner 1976, Prien 1973, Prien 1974, Stallone 1973<sup>241-247</sup>) y una revisión sistemática (Beynon 2009<sup>248</sup>). También están los que comparan la eficacia del litio en monoterapia frente a distintos antiepilépticos. Estos estudios son 13 ECAs (Berky 1998, Bowden 2000, Bowden 2003, Calabrese 2005, Calabrese 2003, Coxhead 1992, Findling 2005, Greil 2003, Hartong 2003, Kleindienst 2000, Luszkat 1988, Revicki 2003, Simhandl 1993<sup>108, 241-243, 249-257</sup>) que lo comparan con

valproato, lamotrigina y carbamacepina y 2 revisiones sistemáticas de elevada calidad que comparan la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB (Beynon 2009, Ceron-Litvoc 2009<sup>248, 258</sup>). También se ha incluido un estudio observacional de cohorte ligado al Registro de Casos Psiquiátricos Danés, en el que se analizaron todos los registros de pacientes con TB que fueron atendidos entre 1995 y 2006, así como los de los tratamientos que siguieron (y que fueron registrados a nivel nacional<sup>259</sup>). Se incluye también un metanálisis reciente sobre tratamientos de mantenimiento<sup>260</sup>. Dos ECAs recogidos ya en la Guía NICE<sup>92</sup> (Gelenberg 1989, Jensen 1995<sup>261, 262</sup>) han analizado los resultados en función de los niveles plasmáticos de litio y de los distintos patrones de administración del fármaco.

Los estudios revisados sobre la eficacia de la combinación de litio con antidepresivos provienen principalmente de la Guía NICE<sup>92</sup> (Johnstone 1990, Kane 1982, Kane 1981, Prien 1984, Quitkin 1981<sup>263-267</sup>) y de una revisión sistemática de elevada calidad que compara la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB (Beynon 2009<sup>248</sup>). Hay además 1 ECA (Geddes 2010<sup>268</sup>) que compara la combinación de litio con valproato frente a los dos fármacos en monoterapia. Los estudios sobre la combinación del litio con antipsicóticos se recogen en un apartado posterior al revisar los antipsicóticos.

Recientemente se ha publicado un metanálisis sobre el perfil de toxicidad del litio, en el que señala la alta prevalencia de hiperparatiroidismo y la necesidad de monitorizar las concentraciones de calcio antes y durante el tratamiento (McKnight 2012<sup>269</sup>).

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

La eficacia del **litio en monoterapia frente al placebo** se analizó en una revisión sistemática de elevada calidad sobre la eficacia comparada de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB<sup>248</sup>, y en otros estudios que se recogen ya en la Guía NICE<sup>92</sup> 2006<sup>241, 242, 244, 245, 247</sup>. Los estudios aportan pruebas de la superioridad de la efectividad del litio en monoterapia frente al placebo para la prevención de recaídas de manía, pero no de recaídas de depresión. En la revisión de Beynon se señala el litio como uno de los tratamientos de primera elección en la prevención de recaídas en el TB y en la prevención de recaídas maníacas. La mayor parte de los estudios se realizaron sobre pacientes con TB I o TB (sin especificar el subtipo) y sólo un estudio<sup>244</sup> se realizó en pacientes con TB II. En total se estudiaron 1.299 pacientes, con proporciones similares de hombres y mujeres, y con un estado clínico en el momento de la inclusión al estudio variable. Sus resultados muestran que el Litio en monoterapia frente al Placebo es superior en la prevención de un nuevo episodio (OR 0.35, 95% CI 0.24 – 0.5), con diferencias en la heterogeneidad ( $p=0.003$ ); superior en la prevención de un nuevo ingreso hospitalario (OR 0.23, 95% CI 0.13 – 0.39), sin diferencias en la heterogeneidad ( $p=$

0.66); superior en la prevención de la necesidad de un tratamiento adicional (OR 0.60, 95% CI 0.43 – 0.87), sin diferencias en la heterogeneidad ( $p=0.10$ ); superior en la prevención de un nuevo episodio maniaco y no superior en la prevención de un nuevo episodio depresivo.

Los estudios que comparan los **distintos niveles de litio** o de patrones de administración en el tratamiento a largo plazo<sup>261, 262</sup> ponen de manifiesto que el litio a nivel estándar es más efectivo que a bajas dosis para reducir los episodios maníacos, mientras que a dosis baja es más efectivo para reducir los episodios depresivos. En cuanto a los patrones de administración la toma de una dosis diaria de litio es más efectiva que tomarla cada dos días.

La eficacia del **litio en monoterapia frente a distintos antiepilépticos** también en monoterapia en la prevención de episodios de manía y de depresión ha sido revisada en la Guía NICE<sup>92</sup> y, más recientemente, en 2 revisiones sistemáticas<sup>248, 258</sup>. En conjunto, incluyeron un total de 13 estudios<sup>108, 241-243, 249-257</sup>. En ellos lo comparan con valproato, lamotrigina y carbamacepina.

Los 4 estudios de **litio versus valproato**<sup>250, 252, 268, 270</sup> incluyeron un total de 1.254 pacientes que en su mayor parte eran TB I. Sólo 2 estudios<sup>250, 252</sup> incluyeron tanto TB I como TB II siendo el número de pacientes totales incluidos por estos 2 estudios de 120. No se encontraron diferencias entre ambos fármacos ni en la prevención de episodios maníacos ni depresivos. En el estudio de cohortes ligado al Registro de Casos Psiquiátricos Danés, se analizaron todos los registros de 4268 pacientes con TB a los que se prescribió litio (3549) o valproato (719) entre 1995 y 2006<sup>259</sup>. La tasa de cambio o de adición de otros fármacos se incrementó para el valproato frente al litio (hazard ratio (HR) = 1.86, 95% CI 1.59-2.16). La tasa de hospitalizaciones psiquiátricas fue menor también para el litio (HR = 1.33, 95% CI 1.18-1.48), independientemente del tipo de episodio (depresivo, maniaco o mixto) que produjo la hospitalización. Sus conclusiones señalan que en la práctica clínica habitual el tratamiento con litio parece superior en general al tratamiento con valproato.

Se analizó la eficacia del **litio frente a la carbamacepina** en 7 estudios<sup>108, 249, 251, 253, 254, 256, 257</sup> que incluían un total de 700 pacientes que en su mayor parte eran TB I<sup>108, 254</sup> o TB sin especificar el subtipo. Sólo un estudio<sup>254</sup> incluyó tanto TB I como TB II siendo el número de pacientes totales incluidos en este estudio 53. Los resultados son discrepantes y mientras que NICE concluye que los datos no son concluyentes para afirmar igualdad o superioridad de un fármaco sobre otro, Beynon concluye que el litio es superior a la carbamacepina en la prevención de un nuevo episodio, pero no en la prevención de un episodio maniaco ni depresivo. Cerón-Litvoc concluye que no hay diferencias entre ambos en la prevención de un nuevo episodio.

Los 2 estudios de **litio frente a lamotrigina**<sup>242, 243</sup> no encuentran diferencias entre ambos ni en la prevención de un nuevo episodio ni en la necesidad de instaurar

un tratamiento adicional por un nuevo episodio en general, por un nuevo episodio maniaco, o depresivo. Parece probable que el litio sea superior a la lamotrigina en la reducción de recaídas maníacas.

En el **tratamiento a largo plazo con litio en combinación** los estudios disponibles son antiguos con la excepción del estudio de Geddes. En ellos se analiza la eficacia del litio combinado bien con antidepresivos (principalmente imipramina)<sup>263-267</sup>, bien con antiepilépticos (valproato)<sup>268</sup>. En la revisión sistemática de Beynon que compara la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB también se analizan estos estudios<sup>248</sup>.

Los estudios no encontraron mayor eficacia de la combinación de **litio e imipramina** ni frente a placebo (calidad de las pruebas baja) ni frente a litio en monoterapia. Sí se halló superioridad del litio más imipramina frente a imipramina sola (calidad de las pruebas baja) en la prevención de un nuevo episodio y de un nuevo episodio maniaco.

En cuanto a la combinación de **litio con valproato**, la combinación no demostró ser superior frente al litio en monoterapia. Frente al valproato en monoterapia demostró superioridad en cuanto a la necesidad de nueva intervención por episodio afectivo, y de necesidad de nuevo tratamiento farmacológico por nuevo episodio afectivo y por nuevo episodio maniaco pero no por nuevo episodio depresivo. Este estudio<sup>268</sup> presenta, entre otras limitaciones, el hecho de que las dosis de valproato utilizados son inferiores a las usualmente requeridas mientras que la dosis de litio es la habitual.

## Resumen de la evidencia

1++	El litio en monoterapia es eficaz para la prevención de un nuevo episodio afectivo, especialmente en pacientes con trastorno bipolar I. Es eficaz para la prevención de episodios de manía, pero no de episodios de depresión. <sup>241-248</sup>
1+	El litio y el valproato no presentan diferencias en su eficacia en la prevención de episodios maníacos y depresivos <sup>241, 248, 250, 252, 270</sup> .
1+	En la práctica clínica habitual el tratamiento con litio parece superior en general al tratamiento con valproato <sup>259</sup> .
1+	Los estudios sobre la eficacia del litio y la carbamacepina para la prevención de un nuevo episodio muestran resultados discrepantes <sup>108, 248, 249, 251, 253, 254, 256-258</sup> . El litio tiene una mejor tolerabilidad.
1+	El litio y la lamotrigina no presentan diferencias entre ambos en la prevención de un nuevo episodio. Parece probable que el litio sea superior a la lamotrigina en la reducción de recaídas maníacas. <sup>242, 243</sup>

1+	La combinación de litio e imipramina no tiene mayor eficacia que litio en monoterapia o placebo <sup>263-267</sup>
1+	La combinación de litio con valproato no es superior al litio en monoterapia. Este tratamiento combinado es superior a valproato en monoterapia en cuanto a la prevención de un nuevo episodio afectivo y de un nuevo episodio maniaco, pero no de un nuevo episodio depresivo. <sup>268</sup>

#### 4.1.4.1.2. Anticonvulsivos

##### Estudios analizados

Los estudios que se han incluido en esta revisión sobre la eficacia del valproato en monoterapia para el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar son dos ECAs, que provienen de la Guía NICE<sup>92</sup> (Bowden 2000, Frankenburg 2002<sup>241, 271</sup>) y una revisión sistemática de elevada calidad que compara la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB (Beynon 2009<sup>248</sup>).

No hay estudios sobre la eficacia de carbamacepina en monoterapia frente a placebo que cumplan los criterios exigidos en la búsqueda realizada. Tres estudios analizan la eficacia del lamotrigina en monoterapia frente al placebo (Bowden 2003, Calabrese 2003, Calabrese 2000<sup>242, 243, 272</sup>). El estudio de Bowden<sup>242</sup> analiza además la eficacia de la lamotrigina en monoterapia frente al litio. En la revisión sistemática de Beynon<sup>248</sup> también se analiza la eficacia de la lamotrigina en monoterapia en la prevención de recaídas en el TB.

##### Visión general de los hallazgos clínicos

Para revisar el tratamiento a largo plazo con **valproato en monoterapia** se incluyeron los datos de 2 estudios que utilizaron poblaciones con unas características muy concretas analizaron la eficacia de valproato en monoterapia frente a placebo. El estudio de Bowden<sup>241</sup> incluyó un total de 372 pacientes con TB I en fase maníaca, mientras que el segundo estudio<sup>271</sup> incluyó 30 pacientes, todas mujeres, con diagnóstico de TB II comórbido con trastorno límite de la personalidad. En la revisión sistemática de Beynon<sup>248</sup> se analizan también estos dos estudios. En esta revisión se recomienda el valproato como uno de los tratamientos de primera elección en la prevención de recaídas en el TB y en la prevención de recaídas depresivas.

No hay estudios sobre la eficacia de **carbamacepina en monoterapia** frente a placebo que cumplan los criterios exigidos en la búsqueda realizada.

Tres estudios analizan la eficacia del **lamotrigina en monoterapia** frente al placebo<sup>242, 243, 272</sup>. El estudio de Bowden<sup>242</sup> investigó además la eficacia de la lamotrigina en monoterapia frente al litio, como se vio en un apartado anterior. Los datos provienen de pacientes con TB I, 638 en fase estable y 463 en fase depresiva, que toleraban la lamotrigina. Los resultados demostraron que la lamotrigina era superior al placebo en la prevención de un nuevo episodio afectivo y de un nuevo episodio depresivo. Sin embargo, es necesario recordar que tan sólo se incluyeron en los 2 estudios aquellos pacientes que toleraban la lamotrigina. La lamotrigina tiene igual eficacia para prevenir todos los episodios, pero es inferior al litio en la prevención de episodios maníacos. La revisión de Beynon confirma estos resultados, señalando la lamotrigina como uno de los fármacos de elección en la prevención de recaídas en el TB y en la prevención de recaídas depresivas<sup>248</sup>.

### Resumen de la evidencia

1+	El valproato en monoterapia es eficaz para la prevención de un nuevo episodio afectivo, especialmente en pacientes con trastorno bipolar I. Tiene un efecto significativo en la prevención de episodios de depresión. <sup>241, 248, 271</sup> .
1+	El valproato en monoterapia no demostró superioridad en la prevención de un nuevo episodio depresivo en las pacientes con TB II y trastorno límite de la personalidad comórbido. <sup>271</sup>
1+	La lamotrigina en monoterapia es superior al placebo en la prevención de un nuevo episodio en pacientes con trastorno bipolar. Es eficaz para la prevención de episodios de depresión. <sup>242, 243, 248, 272</sup>

#### 4.1.4.1.3. Antipsicóticos

En la clínica habitual los antipsicóticos se vienen utilizando desde hace décadas en el tratamiento del TB, para abordar los episodios maníacos y las depresiones psicóticas. Sin embargo, en el tratamiento de mantenimiento y prevención de recaídas, su incorporación ha sido muy reciente, ya que los datos fundamentales sobre eficacia y efectividad se están publicando básicamente en los últimos cinco años. Debido a que los estudios de seguimiento a largo plazo con antipsicóticos son muy escasos, y en general de no excesiva duración la mayoría del conocimiento al respecto sigue procediendo fundamentalmente de la experiencia clínica. Los antipsicóticos que actualmente tienen la indicación en España para el tratamiento de mantenimiento y la prevención de recaídas en el TB son la olanzapina, la quetiapina, y el aripiprazol, existiendo, a fecha de hoy, datos de eficacia para otros

antipsicóticos, como veremos a continuación, en monoterapia o en asociación con estabilizadores del ánimo. Dado que los antipsicóticos son fármacos caros y no exentos de efectos secundarios, para su indicación en la prevención de recaídas en el TB sería conveniente valorar detenidamente con el paciente no solo los datos de eficacia de los mismos sino también el incremento de costes y su posible efecto desfavorable sobre la salud física.

Los efectos secundarios de los antipsicóticos se conocen sobre todo por la amplia utilización de los mismos en pacientes con esquizofrenia, en los que se ha demostrado que, mientras que los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía son menos frecuentes que en el caso de los antipsicóticos clásicos, la mayoría de los antipsicóticos y particularmente la clozapina, olanzapina y la quetiapina provocan un significativo incremento de síndrome metabólico. Agencias como la US Federal Drugs Agency ha considerado la hiperglucemia y el riesgo de diabetes como un efecto de clase de los antipsicóticos atípicos. Este efecto secundario ya se describió previamente para antipsicóticos como la clorpromazina. En un estudio aleatorizado con cerca de 1500 pacientes con esquizofrenia tratados durante un máximo de 18 meses, la elevación media de los niveles de colesterol, triglicéridos y hemoglobina glicosilada fue superior con olanzapina que con otros antipsicóticos atípicos, aunque la elevación media de la glucemia no difirió entre los distintos grupos<sup>273</sup>. Con la olanzapina el peso tiende a llegar a su nivel más alto tras 9 meses de tratamiento<sup>274</sup>.

## Estudios analizados

La mayoría de los estudios revisados son posteriores a la Guía NICE<sup>92</sup>. Existen datos escasos en general. Se han incluido 10 ECAs y tres revisiones sistemáticas, además de un metanálisis que analiza los datos de los ECAs disponibles de olanzapina. En cuanto a la olanzapina se ha incluido una revisión sistemática y metanálisis de calidad alta (Cipriani 2009<sup>275</sup>) sobre la eficacia de olanzapina en comparación con placebo y con otros fármacos. Esta revisión se basa en 5 estudios (Altamura 2004, Tohen 2006, Tohen 2004, Tohen 2005, Tohen 2003<sup>164, 276-279</sup>). Hay otros dos ECAs de Tohen de 2003 y 2004<sup>164, 277</sup> no referenciados en la NICE y otro de Tohen de 2008<sup>280</sup>. En cuanto a la ziprasidona se ha incluido un ECA de calidad alta que compara su eficacia en combinación con estabilizador frente a estabilizador con placebo (Bowden 2010<sup>167</sup>). De la quetiapina se han incluido dos ECAs (Suppes 2009, Vieta 2008<sup>143, 281</sup>) que comparan la quetiapina en combinación con estabilizador frente a estabilizador con placebo. Si bien hay diversas publicaciones sobre el aripiprazol, solo hay un ECA, controlado frente a placebo a 26 semanas (Keck 2006<sup>231</sup>). El resto de las publicaciones, o son análisis post-hoc del anterior, o un análisis de extensión del mismo (Keck 2007, Keck 2006, Muzina 2008<sup>231, 282, 283</sup>). Se incluye una revisión sistemática (Fountoulakis 2009<sup>160</sup>), hasta abril 2009, de la eficacia del aripiprazol en la enfermedad bipolar. Hay también otro ECA reciente (Marcus 2011<sup>284</sup>) que compara la eficacia a largo plazo del aripiprazol asociado a estabilizadores (litio o valproato)

frente a placebo asociado a estabilizador (litio o valproato). La risperidona de liberación prolongada se incluyó en dos ECAs (Macfadden 2009, Quiroz 2010<sup>285, 286</sup>) que la comparaban en combinación con estabilizadores o en monoterapia. Se ha revisado también un estudio de extensión de 52 semanas de la asenapina (McIntyre 2010<sup>168</sup>). Se han incluido también dos revisiones sistemáticas que recogen los trabajos sobre antipsicóticos y otros fármacos en la prevención de recaídas en el TB. La revisión de Beynon 2009, ya mencionada incluye un metanálisis muy amplio de todos los trabajos hasta 2005. La revisión de Fountoulakis<sup>287</sup>, incluye los trabajos publicados hasta marzo de 2008. Un reciente estudio de continuación de un ECA en manía aguda ha mostrado que la paliperidona en pacientes que habían respondido previamente a este fármaco y durante un periodo de 12 semanas, retrasa la aparición de recaídas afectivas de forma superior a placebo<sup>288</sup>.

## Visión general de los hallazgos clínicos

### Antipsicóticos en monoterapia

Se dispone actualmente de un metanálisis de Cipriani<sup>275</sup> sobre la eficacia de la **olanzapina**, tanto frente a placebo como en asociación con un estabilizador. En el tratamiento de olanzapina frente a placebo, el metanálisis se basa a su vez en un ECA de Tohen de 2006<sup>278</sup> sobre 225 pacientes en la rama con olanzapina y 136 casos en seguimiento con placebo, durante un máximo de 48 semanas. La olanzapina resultó significativamente superior al placebo para la prevención de las fases maníacas, pero no para la prevención de las fases depresivas.

La eficacia de aripiprazol y risperidona de liberación prolongada también se ha estudiado en ensayos clínicos. Respecto al **aripiprazol**, hay un ECA de hasta 26 semanas de seguimiento<sup>231</sup>, considerado en esta guía. El aripiprazol previno significativamente mejor que el placebo las fases de manía, pero no de depresión. Los mismos autores publican varios estudios más que resultan ser un estudio de extensión de hasta 100 semanas<sup>282</sup>, en el que sólo 3 pacientes terminan en el grupo con aripiprazol y ninguno en el grupo control. Además hay un estudio post-hoc en ciclación rápida<sup>283</sup>. Asimismo, se ha publicado una revisión sistemática<sup>160</sup> sobre la eficacia y seguridad del aripiprazol en el TB.

Se ha considerado otro ECA que estudia la eficacia de **risperidona de liberación prolongada** en el tratamiento de mantenimiento del TB. Quiroz<sup>286</sup>, en 159 pacientes con risperidona y 149 con placebo el tratamiento en monoterapia, es eficaz para prevenir fases maníacas en pacientes que recientemente han tenido una fase maníaca o mixta.

Se ha revisado también un estudio de extensión de 52 semanas de la **asenapina**<sup>168</sup> con pacientes bipolares tipo I con episodios de manía aguda o mixtos. Los pacientes que completaron las dos fases del estudio de eficacia en cuadro agudo (que comparaba placebo, asenapina y olanzapina en dosis flexibles). Los pacientes

que entraron en la fase de extensión se mantuvieron con el tratamiento preestablecido, salvo los de placebo que pasaron a asenapina. Los resultados mostraron que la asenapina era bien tolerada y mantenía su eficacia a largo plazo.

### **Antipsicóticos en asociación con estabilizadores**

El metanálisis de Cipriani<sup>275</sup> incluye también un ECA de **olanzapina con litio o valproato** comparado con placebo más litio o valproato (n=68)<sup>277</sup> durante 18 meses. La asociación de olanzapina con estabilizador no mostró eficacia superior al placebo en prevenir cualquier fase depresiva.

La eficacia de la **quetiapina asociada a un estabilizador** (litio o valproato) frente a placebo asociado a estabilizador (litio o valproato) se ha estudiado en dos ensayos clínicos diferentes<sup>143, 281</sup>. Ambos ensayos tienen importantes tamaños muestrales (703 y 626 pacientes fueron randomizados respectivamente) y se mantuvieron hasta 104 semanas. Con una dosis entre 400 y 800 mg/día de quetiapina, resultó eficaz, asociado a litio o valproato en prevención de recaídas afectivas, tanto depresivas como maníacas, en pacientes previamente estabilizados con quetiapina asociada a litio o valproato.

La eficacia de **ziprasidona asociada a un estabilizador** (litio o valproato) frente a placebo asociado a estabilizador (litio o valproato) ha sido estudiada en un ECA en 240 pacientes tipo I ambulatorios durante un máximo de 6 meses<sup>167</sup>, en pacientes que habían logrado la estabilidad, tras una fase maníaca o mixta, con 80-160 mg día de ziprasidona. El tiempo hasta la intervención por un episodio afectivo fue superior en los pacientes en que se había añadido ziprasidona al estabilizador.

En un ECA reciente<sup>284</sup> se compara la eficacia a largo plazo del **aripiprazol asociado a estabilizadores** (litio o valproato) frente a placebo asociado a estabilizador (litio o valproato). Se randomizaron un total de 337 pacientes que habían respondido previamente a la adición de aripiprazol al estabilizador para tratar un episodio maniaco o mixto. El mantenimiento del tratamiento de aripiprazol asociado a estabilizadores aumentaba el tiempo hasta la recaída para cualquier episodio afectivo, frente a estabilizador solo y era relativamente bien tolerado.

Macfadden y colaboradores<sup>285</sup> comparan **risperidona más tratamiento farmacológico usual** en 65 pacientes frente a 59 pacientes bipolares tipo I con más de 4 episodios afectivos en el año previo, con placebo más tratamiento usual, durante hasta 52 semanas de seguimiento. Los datos orientan a una eficacia superior a placebo si se añade risperidona de acción prolongada al tratamiento habitual en pacientes con 4 episodios en el año previo (cicladores rápidos), aunque se deben tomar como preliminares y no permiten llegar a conclusiones ni extraer recomendaciones.

## Antipsicóticos frente a estabilizadores

Tohen y colaboradores<sup>279</sup> estudiaron la eficacia de olanzapina frente a al litio en la prevención de fases afectivas, durante 12 meses. La eficacia de olanzapina fue superior al litio en la prevención de fases maníacas o mixtas pero no en la prevención de las fases depresivas.

### Resumen de la evidencia

1++	La olanzapina resultó significativamente superior al placebo para la prevención de las fases maníacas, pero no para la prevención de las fases depresivas. <sup>275, 278</sup> .
1+	La eficacia de olanzapina fue superior al litio en la prevención de fases maníacas o mixtas pero no en la prevención de las fases depresivas. <sup>279</sup> .
1++	La asociación de olanzapina con estabilizador no mostró eficacia superior al placebo en prevenir cualquier fase depresiva. <sup>275</sup> .
1-	El aripiprazol previno significativamente mejor que el placebo las fases de manía, pero no de depresión. <sup>160, 282, 283</sup> .
1+	El mantenimiento del tratamiento de aripiprazol asociado a estabilizadores aumentaba el tiempo hasta la recaída para cualquier episodio afectivo, frente a estabilizador solo y era relativamente bien tolerado. <sup>284</sup> .
1+	La quetiapina asociada a litio o valproato es eficaz en prevención de recaídas afectivas, tanto depresivas como maníacas, en pacientes previamente estabilizados con quetiapina asociada a litio o valproato. <sup>143, 281</sup> .
1+	La asociación de ziprasidona a un estabilizador en pacientes que habían logrado la estabilidad, tras una fase maníaca o mixta, aumentó el tiempo hasta la intervención por un episodio afectivo <sup>167</sup> .
1+	El tratamiento con risperidona de acción prolongada en monoterapia <sup>286</sup> , o asociado al tratamiento habitual con estabilizadores <sup>285</sup> puede resultar eficaz para prevenir fases maníacas en pacientes que recientemente han tenido una fase maníaca o mixta, especialmente en pacientes con alta frecuencia de episodios.
1-	La asenapina en monoterapia es bien tolerada y mantiene su eficacia a largo plazo en pacientes bipolares tipo I con episodios de manía aguda o mixtos que previamente han respondido en la fase aguda <sup>168</sup> .

#### 4.1.4.1.4. Otros

##### **Estudios analizados**

El mantenimiento del tratamiento con antidepresivos a largo plazo, después de haber tenido una respuesta positiva para la depresión bipolar, es uno de los temas que han generado más polémica. En la Guía NICE<sup>92</sup> se recomendaba realizar más estudios que pudieran orientar en la práctica. Recientemente se han publicado 2 estudios aleatorizados relevantes con resultados contradictorios. El estudio de Altshuler (Altshuler 2009<sup>289</sup>) es la extensión de un ECA con antidepresivos más estabilizadores en pacientes con depresión bipolar. El estudio de Ghaemi (Ghaemi 2010<sup>290</sup>) es un ECA a largo plazo en el que compara la efectividad y seguridad de la continuación versus discontinuación de antidepresivos asociados a estabilizadores.

Son escasos los estudios que han considerado la utilización de otros fármacos diferentes a los reseñados previamente en el tratamiento de mantenimiento del TB. Dos estudios han evaluado la adición de otros fármacos en el tratamiento de mantenimiento (Berk 2008, Vieta 2006<sup>291, 292</sup>).

##### **Visión general de los hallazgos clínicos**

El estudio de Altshuler<sup>289</sup> es la extensión de un ECA con **antidepresivos más estabilizadores** en pacientes con depresión bipolar. En una primera fase se incluyeron 83 pacientes con depresión bipolar aguda en un ensayo doble ciego con antidepresivos asociados a estabilizadores. 61 pacientes alcanzaron una respuesta positiva y 22 una respuesta de mejoría parcial. En la segunda fase de continuación, también ciega, los sujetos se mantuvieron con la medicación que tenían previamente, con seguimientos mensuales durante un año. Los resultados mostraron que al final del estudio, 42 (69%) de los 61 respondedores mantenían una respuesta positiva y 32 (53%) alcanzaron la remisión. Seis (27%) de los 22 que tuvieron una respuesta parcial en la fase aguda tuvieron una respuesta positiva al final del estudio ( $p < .001$ ). Ocho del primer grupo de respondedores (13%) y 5 de los respondedores parciales (22%) desarrollaron manía. Los pacientes que logran una respuesta positiva a las 10 semanas de tratamiento antidepresivo coadyuvante a un estabilizador del ánimo probablemente puedan mantener la respuesta con el mismo tratamiento continuado. Los pacientes que alcanzan sólo una respuesta parcial son menos propensos a mejorar aún más cuando el mismo tratamiento se mantiene. La tasa de viraje a la manía de los pacientes tratados con un antidepresivo coadyuvante a un estabilizador del humor no es superior a la tasa reportada para los pacientes en monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo.

El estudio de Ghaemi<sup>290</sup> es un ECA a largo plazo en el que compara la efectividad y seguridad de la **continuación versus discontinuación de antidepresivos asociados a estabilizadores**. Este estudio trata de analizar la efectividad y seguridad de la discontinuación de los antidepresivos después de la recuperación aguda de una depresión bipolar. Dentro del estudio STEP-BD los pacientes que habían respondido al tratamiento con antidepresivo más estabilizador y que se mantuvieron eutímicos durante dos meses (70 pacientes), se asignaron aleatoriamente al tratamiento de continuación / discontinuación de antidepresivo de 1 a 3 años. Ambos grupos estaban en tratamiento con estabilizadores. Los resultados mostraron que el mantenimiento a largo plazo de los antidepresivos modernos no produce un beneficio sintomático estadísticamente significativo, ni en la prevención de episodios depresivos, ni aumenta las tasas de remisión. Sin embargo, se encontraron tendencias hacia los beneficios leves en los sujetos que continuaron los antidepresivos. Este estudio también encontró, de forma similar a los estudios de los ADT, que se producía un agravamiento en los pacientes cicladores rápidos que continuaban con los antidepresivos.

Dos estudios han evaluado la adición de otros fármacos en el tratamiento de mantenimiento<sup>291, 292</sup>. En ambos, se ha estudiado la adición de un nuevo fármaco al tratamiento habitual. En el primero, se añaden 2 g/día de **N-acetil cisteína**, sin observar ninguna ventaja con respecto al control en la prevención de nuevos episodios afectivos. Sin embargo, se produce una reducción ligera aunque significativa de los síntomas depresivos al final de las 24 semanas.

En el segundo, la adición de **gabapentina** al tratamiento habitual de pacientes con TB tampoco supone ventajas en cuanto a la disminución de las recurrencias afectivas durante el año de seguimiento. Sin embargo, se resalta la posibilidad de que algunos pacientes puedan verse beneficiados de la adición de este tratamiento para el control de síntomas de ansiedad o insomnio.

## Resumen de la evidencia

1+	El tratamiento antidepresivo continuado, coadyuvante a un estabilizador, puede mantener la respuesta en aquellos pacientes con depresión bipolar que han sido buenos respondedores en la fase aguda <sup>289</sup> . Aunque el mantenimiento a largo plazo de los antidepresivos asociados a un estabilizador no parece producir un beneficio sintomático estadísticamente significativo, ni en la prevención de episodios depresivos, ni aumenta las tasas de remisión <sup>290</sup> .
1+	El mantenimiento a largo plazo de los antidepresivos asociados a estabilizadores produce un agravamiento en los pacientes cicladores rápidos <sup>290</sup> .

1-	La adición N-acetil-cisteína no supone una ventaja para prevenir las recurrencias de los pacientes con trastorno bipolar <sup>291</sup> .
1-	La adición de gabapentina al tratamiento habitual del trastorno bipolar no supone una ventaja en la prevención de recurrencias, si bien puede mejorar determinados síntomas como el insomnio <sup>292</sup> .

#### 4.1.4.2. Tratamiento farmacológico de mantenimiento de los pacientes con ciclación rápida.

La aparición de la Ciclación Rápida supone una dificultad adicional al ya difícil tratamiento de los pacientes bipolares, siendo uno de los factores de riesgo más señalado para la recurrencia y resistencia a los tratamientos convencionales<sup>293</sup>. Aunque el litio ha sido considerado como el tratamiento *gold standard* para el TB, ya en el trabajo pionero de Dunner (Dunner 1974<sup>294</sup>) se observó una escasa respuesta al mismo entre los pacientes con ciclación rápida (ausencia de respuesta en el 82%). Pese a ello, son escasos los estudios donde se realice una valoración de la eficacia de un tratamiento al largo plazo, es decir su eficacia en el mantenimiento para la prevención de recurrencias. Por el contrario, la mayoría de los estudios en los que se han incluido pacientes con ciclación rápida se focalizan en el corto plazo, precisamente donde la valoración de una respuesta tiene menor valor, ya que en estos pacientes se va a registrar como una posible respuesta un inicio de cambio de polaridad. Por esta razón, sólo los estudios realizados con un seguimiento a largo plazo ofrecen evidencia sobre la eficacia de un tratamiento en la ciclación rápida.

#### **Estudios analizados**

Se han revisado estudios que comparan la eficacia del litio y del valproato (Calabrese 2005<sup>250</sup>) en pacientes cicladores rápidos, y en aquellos con TB I y TB II con ciclación rápida y abuso o dependencia de sustancias (Kemp 2009<sup>295</sup>). Hay un ECA sobre lamotrigina (Calabrese 2000<sup>272</sup>) de calidad alta y un subanálisis posterior (Calabrese 2008<sup>296</sup>). En cuanto a antipsicóticos analizan diferencialmente los resultados para cicladores rápidos tres estudios (Langosch 2008, Muzina 2008, Tohen 2006<sup>278, 283, 297</sup>). Hay también otro de (Keck 2006<sup>234</sup>) que revisa la adición de etil-eicosapentaenoico (EPA) al tratamiento habitual.

## Visión general de los hallazgos clínicos

Para comparar la eficacia en la ciclación rápida entre **litio y valproato**, Calabrese y colaboradores<sup>250</sup> realizan un estudio aleatorizado, doble-ciego comparativo de 20 meses de duración. Se incluyeron 254 pacientes bipolares con ciclación rápida, que fueron tratados en abierto durante un periodo de hasta seis meses con una combinación de litio y valproato hasta que se logró la estabilización clínica. Casi la mitad de los pacientes abandonaron el estudio durante esta fase por falta de eficacia o aparición de efectos adversos, otra cuarta parte abandonó por falta de cumplimiento. Así, sólo uno de cada cuatro pacientes (60 de 254 pacientes) pudo pasar a la fase de aleatorización tras lograr mantener la estabilización clínica con la combinación de litio y valproato durante al menos 4 semanas. Los resultados de esta primera fase resultan relevantes de la escasa respuesta obtenida en esta muestra de pacientes con ciclación rápida con la combinación de dos estabilizadores considerados de primera línea. Durante el periodo de aleatorización de 20 meses recayeron el 56% de los pacientes asignados a litio y el 51% de los asignados a valproato. Aunque la media de tiempo requerido para iniciar tratamiento adicional por la aparición de síntomas afectivos fue mayor en el caso del valproato (45 semanas) que para el litio (18 semanas) esta diferencia no alcanzó significación estadística probablemente por el número tan reducido de la muestra. También fue superior, aunque sin diferencias significativas, la media de tiempo de permanencia en el estudio: 26 semanas en el grupo de valproato frente a 14 semanas para el litio.

En esta misma línea se encuentra el estudio de Kemp y cols<sup>295</sup>. En este estudio en el que se incluyen pacientes con TB I y TB II (16%) con ciclación rápida y abuso o dependencia de sustancias, tras 4 semanas de estabilización con la combinación de litio y valproato, sólo entran en el periodo de aleatorización el 21%, mostrando la escasa estabilización con ambos agentes. En el seguimiento de 6 meses, tampoco se observan diferencias relevantes entre el litio en monoterapia o la combinación de ambos, en lo que se refiere a tiempo hasta episodio de cualquier tipo, depresivo o maniaco. Sin embargo, la combinación litio y valproato parece reducir el número de días de consumo de alcohol. Estudios más antiguos<sup>298, 299</sup> y con una metodología menos rigurosa si encontraban algunos efectos beneficiosos a la asociación de litio y valproato en el tratamiento de los pacientes cicladores rápidos.

En cuanto a la utilización **de litio y carbamacepina** existe un estudio antiguo, con 52 pacientes,<sup>300</sup> que trata de identificar posibles marcadores clínicos de respuesta. Se trata de un ECA doble ciego de tres años de duración, en el que durante el primer año se asigna aleatoriamente a monoterapia con litio o carbamacepina, en el segundo año se cambia al otro fármaco, y en el tercero se incluyen todos en terapia de combinación de ambos. Los resultados, tras un análisis por intención de tratar, muestran que en los pacientes con antecedentes de ciclación rápida se produce una mejor respuesta a la combinación de ambos (53.3%,  $p < 0.05$ ), que a la monoterapia (28.0% responden al litio, y 19.0% responden a la carbamacepina).

La **lamotrigina** ha sido estudiada en 324 pacientes bipolares I y II con ciclación rápida como tratamiento de mantenimiento<sup>272</sup>. Durante un periodo de tratamiento en abierto de doce semanas, la lamotrigina se añadió a la terapia que venían realizando estos pacientes, de tal forma que los 182 pacientes que se estabilizaron se aleatorizaron a lamotrigina o placebo en monoterapia en una fase doble ciego de 6 meses. El tiempo que permanecieron los pacientes sin requerir medicación adicional no alcanzó diferencias con significación estadística entre los dos grupos de pacientes. Sin embargo, el tiempo de permanencia en el estudio fue significativamente superior para el grupo asignado a lamotrigina, alcanzando una media de 14 semanas frente a las 8 semanas de media que permanecieron los pacientes asignados a placebo. Cuando se realizó un subanálisis entre los pacientes bipolares tipo I y tipo II se encontró que lamotrigina fue mucho más eficaz en los segundos, de tal forma que la media de tiempo que permanecieron sin precisar medicación sí fue significativamente superior (17 semanas) comparado con el grupo que recibió placebo (7 semanas). Además, el tiempo medio de permanencia en el estudio también fue significativamente superior (15 semanas) en el grupo asignado a lamotrigina frente al placebo (4 semanas). En otro subanálisis de este estudio<sup>296</sup>, lamotrigina aumentó en 1.8 las probabilidades de mantener la eutimia (OR 1.8) con respecto al placebo según la monitorización diaria realizada por los propios pacientes.

Los antipsicóticos han sido más estudiados para el tratamiento de las fases agudas que en el mantenimiento. En el estudio realizado por Tohen y colaboradores de 2006<sup>278</sup>, aunque no concebido para evaluar la terapia de mantenimiento **de olanzapina** en pacientes bipolares con ciclación rápida, la mitad de los pacientes presentaba ciclación rápida. Tras una primera fase en abierto durante 6-12 semanas en la que los pacientes con manía aguda eran tratados con olanzapina (5-20 mg/día), aquellos que respondían fueron aleatorizados a este antipsicótico o placebo durante 48 semanas. Aunque los pacientes con ciclación rápida presentaron un riesgo más elevado de recaída (hazard ratio 3.2) que los no cicladores rápidos (hazard ratio 2.4), ambos subgrupos de pacientes redujeron significativamente el índice de recaída en relación a los pacientes asignados a placebo.

Similar situación presenta el estudio realizado por Muzina<sup>283</sup>. El mantenimiento con **aripripazol** en aquellos pacientes con ciclación rápida que han sido estabilizados tras un último episodio maníaco es más eficaz que el placebo. La prevención de episodios depresivos no fue significativamente diferente con respecto al placebo.

Con un diseño diferente<sup>297</sup>, realiza un ECA en abierto para comparar el tratamiento en la ciclación rápida en una muestra pequeña (n=44) de pacientes con TB I y TB II. Encuentra una ligera mayor eficacia de **quetiapina** que valproato en cuanto a un menor número de días con depresión. Similar eficacia en el control de los síntomas maníacos.

Por último, en un ECA<sup>234</sup> comparado frente a placebo, realizado con una pequeña muestra (n=29) de pacientes con ciclación rápida, añade **ethyl-eicosapentanoate (EPA)** 6 g/día al tratamiento habitual. No se obtiene mejoría en ninguna de las variables de pronóstico utilizadas.

### Resumen de la evidencia

1+	El litio o el valproato en monoterapia presentan una eficacia similar, pero escasa, en cicladores rápidos <sup>250</sup> .
1+	La terapia combinada de litio y valproato no parece mostrar una eficacia superior frente al litio en monoterapia en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida, salvo en el caso de pacientes con consumo de alcohol <sup>295</sup> .
1+	La lamotrigina muestra un ligero beneficio en el mantenimiento de la estabilidad en pacientes con ciclación rápida <sup>272</sup> , sobre todo en los pacientes con Trastorno Bipolar tipo II con predominio de fases depresivas <sup>296</sup> .
1-	En aquellos pacientes con ciclación rápida en los que ha sido eficaz el tratamiento con olanzapina durante la fase maniaca, este tratamiento en monoterapia es eficaz en mantener la estabilidad <sup>278</sup> .
1-	En aquellos pacientes con ciclación rápida en los que ha sido eficaz el tratamiento con aripiprazol durante la fase maniaca, este tratamiento en monoterapia es eficaz en mantener la estabilidad <sup>283</sup> .
1-	La quetiapina muestra una eficacia superior al valproato en prevenir los síntomas depresivos y similar al valproato en prevenir los síntomas maníacos durante el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida <sup>297</sup> .
1-	La adición de ethyl-eicosapentanoate (EPA) como tratamiento añadido en pacientes con ciclación rápida no ofrece un beneficio <sup>234</sup> .

### 4.1.4.3. Recomendaciones.

#### Tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar

##### Inicio de tratamiento a largo plazo

√	Se iniciará un tratamiento a largo plazo una vez que se confirme el diagnóstico de trastorno bipolar.
---	---

√	<p>En la elección del tratamiento farmacológico a largo plazo del trastorno bipolar se tomara en consideración:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La respuesta a tratamientos previos.</li> <li>• El riesgo de episodios maníacos o depresivos (polaridad predominante).</li> <li>• Factores de riesgo de salud física, en especial enfermedad renal, obesidad y diabetes.</li> <li>• Las preferencias del paciente y el tipo de cumplimiento y adherencia previo.</li> <li>• Sexo (el valproato se debería evitar en mujeres con probabilidad de gestación).</li> </ul> <p>(Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p>Si el paciente tiene frecuentes recaídas o los síntomas se mantienen y causan alteraciones en el funcionamiento del paciente, se debe considerar el cambio a otro fármaco en monoterapia o la adición de un segundo fármaco profiláctico. El estado clínico, los efectos secundarios y los niveles sanguíneos deben ser monitorizados cuidadosamente. Deben quedar documentadas las razones para la elección y la discusión con el paciente de los beneficios potenciales y de los riesgos. (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p>El tratamiento farmacológico a largo plazo debe prescribirse de forma individualizada y mantenerse al menos 5 años (aunque generalmente será indefinido); revisándose con el paciente en función de la presencia de factores de riesgo, como antecedentes de recaídas frecuentes, episodios psicóticos graves, abuso de drogas, acontecimientos vitales estresantes mantenidos o deficiente soporte social.</p>
√	<p>Si finalmente el paciente con un trastorno bipolar rechaza la medicación a largo plazo, se le debe ofrecer un seguimiento regular en los servicios de salud mental<sup>92</sup>.</p>

### Utilización del litio en el tratamiento farmacológico a largo plazo

A	<p>Se recomienda la utilización de litio en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad, especialmente en pacientes con TB I. Resulta especialmente eficaz en la prevención de episodios maníacos.</p>
A	<p>Se recomienda el tratamiento con litio o la combinación de litio con valproato para la prevención de episodios afectivos en los pacientes con TB I.</p>

√

### *Inicio del litio*

El tratamiento con litio debe iniciarse en el nivel de atención especializada. Cuando se inicie el litio como tratamiento a largo plazo, el médico debería:

- Informar a los pacientes de que el cumplimiento errático o el abandono rápido puede incrementar el riesgo de recaída maníaca.
- Registrar peso y altura y realizar test de función renal, incluyendo urea y creatinina sérica, electrolitos y función tiroidea.
- Realizar ECG en pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para la misma.
- Recuento sanguíneo completo.
- Establecer un protocolo de cuidado compartido con enfermería y con el médico de atención primaria del paciente para prescribir y monitorizar el litio y tener en cuenta los efectos adversos.
- Ser consciente de que los pacientes deberían tomar el litio durante al menos 6 meses para establecer su efectividad como tratamiento a largo plazo.

Los niveles de litio sérico deberían medirse una semana después del inicio y una semana después del cambio de dosis y hasta que los niveles sean estables. Los niveles séricos de litio se deben mantener entre 0,6 y 0,8 mmol/l en pacientes a los que se les prescriba por primera vez.

En pacientes que hayan recaído mientras tomaban litio o que tengan todavía síntomas subsindrómicos o dificultades funcionales mientras toman litio, se debe considerar el alcanzar niveles de litio entre 0,8 y 1,0 mmol/l<sup>92</sup>.

√	<p><i>Monitorización del litio</i></p> <p>En los pacientes con trastorno bipolar en tratamiento con litio, su psiquiatra junto con la enfermera responsable de su plan de cuidados debería realizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorización de los niveles plasmáticos de litio normalmente cada 3 meses.</li> <li>• En los pacientes ancianos, monitorización cuidadosa de síntomas de toxicidad por litio, ya que pueden alcanzar niveles plasmáticos elevados con dosis dentro del rango normal, y la toxicidad por litio es posible con niveles plasmáticos moderados.</li> <li>• Monitorización del peso, especialmente en las personas con incremento de peso rápido.</li> <li>• Realizar las pruebas más frecuentemente si hay evidencia de deterioro clínico, resultados anormales, cambio en la ingesta de sodio, o síntomas sugerentes de función tiroidea o renal anormal como fatiga inexplicable, u otros factores de riesgo, por ejemplo, inicio de tratamiento con IECAs, AINEs o diuréticos.</li> <li>• Realizar pruebas de función tiroidea y renal cada 12 meses, y más frecuentemente si hay evidencia de deterioro de la función renal.</li> <li>• Iniciar monitorización estrecha de la dosis de litio y niveles plasmáticos si los niveles de urea y creatinina se elevan, y evaluar el grado de insuficiencia renal. La decisión de continuar el tratamiento con litio depende de la eficacia clínica y del grado de deterioro de la función renal; se debe considerar solicitar asesoría de un nefrólogo y de un experto en el manejo del trastorno bipolar.</li> <li>• Monitorizar síntomas de neurotoxicidad, incluyendo parestesias, ataxia, temblor y deterioro cognitivo, que pueden suceder a niveles terapéuticos<sup>92</sup>.</li> <li>• Determinar las concentraciones de calcio en sangre antes de iniciar el tratamiento y cada 12 meses.</li> </ul>
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de litio</i></p> <p>Debería advertirse a los pacientes que tomen litio que no deben tomar AINES sin que se los haya prescrito un clínico. Si es posible, debería evitarse la prescripción de AINES a estos pacientes, y si se prescriben debe monitorizarse al paciente estrechamente.</p> <p>Debería informarse a los pacientes que tomen litio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buscar atención médica si presentan diarrea y/o vómitos.</li> <li>• Asegurarse de mantener la ingesta de líquidos, especialmente tras sudoración (por ejemplo, tras ejercicio, en climas cálidos, o si tienen fiebre), si permanecen inmóviles por periodos de tiempo prolongados o (en el caso de los ancianos) desarrollen infección respiratoria o neumonía.</li> <li>• Considerar interrumpir el litio hasta 7 días ante afección respiratoria o metabólica aguda y graves, cualquiera que sea la causa<sup>92</sup>.</li> </ul>

	<p><i>Interrupción del litio</i></p> <p>El litio debe suspenderse gradualmente en al menos 4 semanas, y preferiblemente durante un periodo de hasta 3 meses, especialmente si el paciente tiene historia de recaída maniaca (incluso si ha iniciado tratamiento con otro agente antimaniaco).</p> <p>Cuando se interrumpa el tratamiento con litio o se va a interrumpir abruptamente, los clínicos deberían considerar cambiar a monoterapia con un antipsicótico atípico o valproato, y monitorizar estrechamente signos precoces de manía y depresión<sup>92</sup>.</p>
--	--

### Utilización de valproato en el tratamiento farmacológico a largo plazo

B	En los pacientes con TB I en fase maníaca, se recomienda la utilización de valproato en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad.
A	La combinación de litio con valproato es más adecuada que la monoterapia con valproato para la prevención de un nuevo episodio.
B	En las pacientes con TB II comórbidos con trastorno límite de la personalidad no se recomienda la utilización de valproato en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio depresivo de la enfermedad.
√	<p><i>Inicio del valproato</i></p> <p>El tratamiento con valproato debe iniciarse en el nivel de atención especializada.</p> <p>Cuando se inicie el valproato como tratamiento a largo plazo, debería pesarse y medirse a los pacientes, así como realizarles un recuento hematológico completo y pruebas de función hepática.</p> <p>No se debería prescribir valproato de rutina a las mujeres en edad fértil. Si no se encuentra un tratamiento alternativo al valproato efectivo, debería utilizarse un método anticonceptivo adecuado, y explicar los riesgos de tomar valproato durante el embarazo.</p> <p>No se debería prescribir valproato a mujeres menores de 18 años con trastorno bipolar debido al riesgo de síndrome de ovario poliquístico y embarazo no planificado en este grupo de edad<sup>92</sup>.</p>

√	<p><i>Monitorización del valproato</i></p> <p>La determinación rutinaria de los niveles plasmáticos de valproato se recomienda especialmente en caso de evidencia de falta de efectividad, adherencia escasa o toxicidad.</p> <p>Tras 6 meses de tratamiento con valproato deberían realizarse pruebas de función hepática y recuento hematológico completo, así como monitorizar el peso en los pacientes con incremento de peso rápido. (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de valproato</i></p> <p>Debería informarse a los pacientes en tratamiento con valproato, y a sus cuidadores, de cómo reconocer los signos y síntomas de los trastornos hematológicos y hepáticos, y buscar atención médica inmediatamente si éstos aparecen. Si se detecta función hepática anormal o discrasia sanguínea debería suspenderse inmediatamente el fármaco.</p> <p>A la hora de prescribir valproato, los clínicos deberían conocer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sus interacciones con otros antiepilépticos.</li> <li>• La necesidad de monitorizar más cuidadosamente la sedación, el temblor y las alteraciones de la marcha en los ancianos.</li> <li>• El mayor riesgo de síntomas extrapiramidales sobre todo cuando se combina con antipsicóticos.</li> </ul> <p>(Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p><i>Interrupción del valproato</i></p> <p>Cuando se interrumpa el valproato en pacientes con trastorno bipolar, debería reducirse gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización<sup>92</sup>.</p>

### **Utilización de la lamotrigina en el tratamiento farmacológico a largo plazo**

A	Para la prevención de nuevos episodios depresivos se recomienda por igual la utilización en monoterapia de litio o lamotrigina.
B	No debería recomendarse la utilización de lamotrigina en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio maniaco de la enfermedad en pacientes con TB I.

√	<p><i>Inicio de la lamotrigina</i></p> <p>El tratamiento con lamotrigina debe iniciarse en el nivel de atención especializada.</p> <p>La dosis de lamotrigina debería incrementarse gradualmente para minimizar el riesgo de rash cutáneo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. El incremento debería ser más lento en los pacientes que toman también valproato.</p> <p>Al ofrecer lamotrigina a las mujeres que toman anticonceptivos orales, los clínicos deberían explicarles que este fármaco puede disminuir la efectividad del anticonceptivo y comentar métodos alternativos de contracepción. Si una mujer tomando lamotrigina suspende la toma del anticonceptivo oral, la dosis de lamotrigina puede necesitar reducirse hasta el 50%<sup>92</sup>.</p>
√	<p><i>Monitorización de la lamotrigina</i></p> <p>No es necesaria la monitorización de rutina de los niveles plasmáticos de lamotrigina<sup>92</sup>.</p>
√	<p><i>Riesgos asociados al uso de lamotrigina</i></p> <p>Los pacientes que tomen lamotrigina deberían ser informados, especialmente cuando se inicia el tratamiento, de buscar atención médica urgentemente si aparece rash cutáneo. Debe suspenderse el fármaco a no ser que esté claro que el rash no está relacionado con el uso de lamotrigina. Si en unos días no puede concertar una cita o si el rash empeora, debería aconsejarse al paciente suspender el fármaco, y después, si la lamotrigina no estaba implicada en el rash, reintroducirla<sup>92</sup>.</p>
√	<p><i>Interrupción de la lamotrigina</i></p> <p>Cuando se interrumpa la lamotrigina, debería reducirse gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización<sup>92</sup>.</p>

### Utilización de la carbamacepina en el tratamiento farmacológico a largo plazo

B	Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y dado el mejor perfil de tolerabilidad, debe recomendarse litio antes que carbamacepina
---	--

√	<p><i>Inicio de la carbamacepina</i></p> <p>La carbamacepina debería utilizarse en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar sólo tras consultar a un especialista.</p> <p>La dosis de carbamacepina debería aumentarse gradualmente para reducir el riesgo de ataxia.</p> <p>Cuando se inicia el tratamiento a largo plazo con carbamacepina, debería pesarse y medirse a los pacientes, así como realizarles pruebas de función hepática y recuento hematológico completo<sup>92</sup>.</p>
√	<p><i>Monitorización de la carbamacepina</i></p> <p>Deberían medirse los niveles plasmáticos de carbamacepina cada 6 meses para descartar toxicidad, ya que los niveles terapéuticos y tóxicos están próximos.</p> <p>A los 6 meses de iniciar el tratamiento con carbamacepina deberían repetirse las pruebas de función hepática y el recuento hematológico completo, y la monitorización del peso.</p> <p>Cada 6 meses tras iniciar el tratamiento con carbamacepina deberían medirse los niveles plasmáticos de urea y electrolitos para descartar hiponatremia.</p> <p>Deberían monitorizarse estrechamente las interacciones medicamentosas de la carbamacepina, incluyendo los anticonceptivos orales, especialmente si el paciente inicia tratamiento con una medicación nueva<sup>92</sup>.</p>
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de carbamacepina</i></p> <p>A la hora de prescribir carbamacepina a pacientes tomando medicaciones concomitantes (por ejemplo, personas mayores de 65 años y personas con problemas somáticos múltiples), los clínicos deberían conocer que la carbamacepina tiene un potencial de interacciones medicamentosas mayor que otros fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar<sup>92</sup>.</p>
	<p><i>Interrupción de la carbamacepina</i></p> <p>La dosis de carbamacepina debería reducirse gradualmente durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización<sup>92</sup>.</p>

## Utilización de antipsicóticos en tratamiento farmacológico a largo plazo

A	Se recomienda la utilización de olanzapina en monoterapia en pacientes con TB tipo I que han sufrido una fase maníaca o mixta recientemente, que han respondido en la fase aguda a tratamiento con olanzapina y cuando el objetivo es prevenir fases maníacas. Sería especialmente aconsejable en aquellos con polaridad predominante maníaca.
B	La asociación de olanzapina al tratamiento con estabilizadores (litio/valproato) es recomendable para prevenir fases maníacas y mixtas en pacientes con TB tipo I que han tenido recientemente una fase maníaca y que han respondido a tratamiento con olanzapina más estabilizadores en la fase aguda. No es recomendable en la prevención de fases depresivas.
A	No es recomendable la sustitución de litio o valproato por olanzapina para la prevención de episodios depresivos.
A	Se recomienda la asociación de quetiapina al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, mixtos y depresivos, cuando en fase aguda el paciente ha respondido a quetiapina asociada al estabilizador.
B	Se puede considerar la asociación de ziprasidona al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, cuando el paciente ha respondido en fase aguda a esta combinación.
B	La utilización de aripiprazol en monoterapia puede considerarse en la prevención de nuevos episodios maníacos o mixtos en aquellos pacientes con trastorno bipolar que han respondido en la fase aguda maníaca o mixta.
B	Se puede considerar la asociación de aripiprazol al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, cuando el paciente ha respondido en fase aguda a esta combinación.
B	La utilización de risperidona de acción prolongada en monoterapia o asociado al tratamiento habitual con estabilizadores puede tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes bipolares con alta frecuencia de recaídas que han sufrido una fase maníaca o mixta recientemente y que han respondido en la fase aguda de tratamiento.
C	La utilización de asenapina en monoterapia puede considerarse en la prevención de nuevos episodios maníacos o mixtos en aquellos pacientes con trastorno bipolar que han respondido en la fase aguda maníaca o mixta.

√	<p><i>Inicio del tratamiento con antipsicóticos</i></p> <p>Cuando se inicie un tratamiento a largo plazo con antipsicóticos en un paciente con trastorno bipolar, se deben determinar peso, perímetro abdominal, altura, niveles plasmáticos de glucosa y lípidos, y debe realizarse un ECG en pacientes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo para la misma. Se deben valorar niveles de prolactina cuando se inicie un tratamiento con risperidona, en pacientes con disminución de libido, disfunción sexual, trastornos menstruales, ginecomastia o galactorrea.</p> <p>Cuando se inicie un tratamiento con quetiapina, la dosis se debe incrementar gradualmente, para ayudar a mantener tensiones arteriales normales (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p><i>Monitorización en pacientes en tratamiento con antipsicóticos</i></p> <p>En los pacientes que tomen antipsicóticos se deben monitorizar el peso y el perímetro abdominal cada 3 meses durante el primer año, y más a menudo si presentan un incremento rápido del peso. Los niveles de glucosa plasmática y de lípidos en ayunas deberían medirse a los 3 meses del comienzo del tratamiento (al mes si toman olanzapina), y más a menudo si hay datos de niveles elevados. En pacientes que toman risperidona, los niveles de prolactina deben ser medidos si hay síntomas de niveles altos de prolactina, como disminución de libido, disfunción sexual, trastornos menstruales, ginecomastia y galactorrea (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de antipsicóticos</i></p> <p>Los profesionales sanitarios deberían valorar con los pacientes el riesgo de la ganancia de peso, y conocer la posibilidad de empeorar una diabetes existente, el síndrome neuroléptico maligno y la cetoacidosis diabética con el uso de medicación antipsicótica (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p><i>Interrupción de los antipsicóticos</i></p> <p>Si un paciente con trastorno bipolar va a interrumpir la medicación antipsicótica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debería ser suspendido gradualmente durante al menos 4 semanas si el paciente va a seguir con otra medicación.</li> <li>• Debería ser suspendido durante un periodo de hasta 3 meses si el paciente no va a continuar con otra medicación, o si tiene historia de recaída maníaca<sup>92</sup>.</li> </ul>

## Utilización de antidepresivos en el tratamiento a largo plazo

B	No se recomienda el mantenimiento del tratamiento con antidepresivos para prevenir la aparición de nuevos episodios ni para aumentar el tiempo global de remisión.
B	En aquellos pacientes con depresión bipolar que han sido buenos respondedores a los antidepresivos en la fase aguda, se puede mantener el tratamiento antidepresivo, siempre como coadyuvante al estabilizador.
A	No se recomienda la continuación del tratamiento con antidepresivos en los pacientes cicladores rápidos, ya que pueden empeorar su evolución.

## Utilización de otros fármacos en el tratamiento farmacológico a largo plazo

C	No se debe considerar la adición de N-Acetil Cisteína al tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar.
C	No se debe considerar la adición de gabapentina al tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar, salvo para el control de determinados síntomas como el insomnio.

## Tratamiento farmacológico a largo plazo de los pacientes con trastorno bipolar cicladores rápidos (CR)

√	Los episodios agudos en pacientes con trastorno bipolar que son cicladores rápidos se deben tratar en los servicios especializados de salud mental. Se debe realizar tanto el tratamiento del episodio maniaco, como del episodio depresivo, pero además los profesionales sanitarios deben considerar: <ul style="list-style-type: none"><li>• La revisión de los tratamientos previos del paciente para el trastorno bipolar y considerar un ensayo adicional por si no se hubiera producido un seguimiento previo adecuado.</li><li>• Enfocarse hacia la optimización del tratamiento a largo plazo, más que a tratar los episodios individuales y síntomas; los ensayos de medicación deben durar al menos 6 meses.</li><li>• Adoptar un enfoque psicoeducativo y animar a los pacientes a llevar un diario de su estado de ánimo, de los cambios en frecuencia y severidad de los síntomas, y del impacto de las intervenciones<sup>92</sup>.</li></ul>
B	Se recomienda el tratamiento con litio o valproato.
B	Se recomienda la terapia combinada de litio y valproato en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida con consumo de alcohol.

B	Se recomienda la utilización de lamotrigina en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida y con predominio de fases depresivas, especialmente en el trastorno bipolar tipo II.
B	Se recomienda la utilización de olanzapina y aripiprazol como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes con ciclación rápida que hayan respondido a este tratamiento durante un episodio maniaco.
C	Se recomienda considerar el tratamiento con quetiapina en el mantenimiento de los pacientes con ciclación rápida y predominio de síntomas depresivos.

## 4.2 Terapia Electroconvulsiva y otros tratamientos biológicos

- En el tratamiento del trastorno bipolar (TB) ¿qué otros tipos de intervenciones biológicas muestran eficacia y efectividad?

### 4.2.1. Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) es una técnica de tratamiento que siempre se utiliza como segunda elección en el TB, para alcanzar una mejoría rápida de los síntomas graves una vez que han resultado ineficaces otras opciones terapéuticas en las fases depresivas y maníacas; o bien la situación actual del paciente es potencialmente amenazante para su vida. En el caso del TB las distintas guías recogen su indicación para los episodios depresivos graves (sobre todo aquellos con un alto riesgo de suicidio, cuando existe inhibición intensa (estupor melancólico), síntomas psicóticos, e ideas delirantes de negación), o para los episodios maníacos o mixtos persistentes.

La TEC consiste en la inducción eléctrica sobre el sistema nervioso central de convulsiones generalizadas, de tipo tónico clónico, con una duración y características determinadas, repetidas en diferentes sesiones. La utilización poco rigurosa e indiscriminada que se realizó en sus inicios de esta técnica hizo que su uso resultara controvertido. La escasez de estudios de eficacia y seguridad de la TEC ha sido otro de los factores que ha influido para que en las últimas décadas se revisaran por distintas agencias los datos existentes y se elaboraran guías de recomendaciones más exhaustivas, en las que también se especificaban los criterios, indicaciones y especificaciones técnicas para la práctica de la TEC.

Una vez determinada la indicación de la TEC debe realizarse una evaluación previa, que incluya la revisión de la historia psiquiátrica y la exploración psicopatológica para verificar la indicación del tratamiento, el examen físico general para identificar posibles factores de riesgo y contraindicaciones, una evaluación preanestésica, la obtención del consentimiento informado por escrito, y una evaluación que resuma las indicaciones del tratamiento y los riesgos y que sugiera si están indicadas otras técnicas de evaluación adicionales, modificaciones del tratamiento o cambios en la técnica de la TEC.

El infarto de miocardio reciente, algunas arritmias cardíacas y lesiones ocupantes de espacio intracraneal deben ser motivo de precaución. Los principales efectos adversos de la TEC son de tipo cognitivo, asociándose a un estado confusional postictal transitorio y a un período más prolongado de alteración de la memoria anterógrada y retrograda, que se resuelve habitualmente a las pocas semanas del cese del tratamiento.

### **Estudios analizados**

Ya en la Guía NICE<sup>92</sup> se señalaba la escasez de estudios sobre la eficacia y seguridad de la TEC en el TB y remitían a la revisión y recomendaciones establecidas por el documento de Evaluación de Tecnologías de la TEC (NICE 2003), que se basan fundamentalmente en los estudios sobre la TEC en la depresión mayor, sin diferenciar entre unipolar o bipolar.

Posteriormente se han publicado algunas revisiones sistemáticas sobre la eficacia y seguridad de la TEC en el TB, de las que se han seleccionado 3 que cumplieran los criterios (Loo 2010, Valenti 2008, Versiani 2010<sup>301-303</sup>). También se ha incluido un ECA (Kellner 2010<sup>304</sup>) en el que se comparan la eficacia y los efectos cognitivos de dos localizaciones bilaterales (bifrontal y bitemporal) y una localización unilateral de los electrodos en pacientes con depresión unipolar y bipolar. Se han incluido también 4 estudios sobre la eficacia de la TEC tanto en combinación con tratamiento farmacológico como en monoterapia para la reducción de la sintomatología maníaca en el caso de pacientes bipolares que no habían respondido satisfactoriamente a tratamientos previos (Hiremani 2008, Mohan, 2009, Sikdar 1994, Small 1998<sup>305-308</sup>).

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

En la revisión sistemática de Versiani<sup>303</sup> sobre la eficacia y seguridad de la TEC en el TB no encuentran ningún EC controlado o prospectivo para evaluar la eficacia de la TEC **en la depresión bipolar**. En cuatro estudios retrospectivos se compara la TEC con los antidepresivos, no encontrándose diferencias significativas entre ellos. En 9 de los 10 estudios que comparan la eficacia de la TEC en depresión

unipolar y bipolar resulta igual de eficaz para los dos grupos. De los 6 estudios que realizan comparaciones en el funcionamiento cognitivo pre y post TEC, solo en 1 se encuentra un empeoramiento. Resaltan la necesidad de que se realicen estudios de evidencia contrastada sobre todo para aquellos casos refractarios para dar soporte a la amplia experiencia clínica que sugiere que la TEC es una herramienta importante en estos casos. La revisión de Loo<sup>301</sup> viene a señalar la misma necesidad de estudios en la depresión bipolar que permitan dar soporte a la utilidad clínica de la TEC en pacientes con depresión bipolar que son resistentes a los tratamientos psicofarmacológicos.

En el ECA de Kellner<sup>304</sup> aunque el objetivo primario no era el estudio de la eficacia en la depresión bipolar, por el número de casos incluidos (50 del total de 230 individuos estudiados) y por la calidad del estudio, si permite extraer algunas conclusiones relevantes. En primer lugar que las tres localizaciones de la TEC (bilateral, bifrontal / bitemporal y unilateral) dan lugar a una reducción en la severidad de la sintomatología depresiva tanto clínica como estadísticamente significativa. La localización bitemporal produce un descenso más rápido de la sintomatología. No se encuentran diferencias en los resultados del funcionamiento cognitivo. A diferencia de los estudios previos no se confirma la ventaja de la localización unilateral, salvo para la reorientación a los 20 minutos de la TEC, ni la ventaja de la localización bifrontal frente a la bitemporal. No presentan estudios diferenciales para el grupo de depresión bipolar.

La TEC debe considerarse como una estrategia de intervención secundaria en el caso de **la manía aguda** y se deberá recurrir a su administración siempre y cuando no se haya obtenido una respuesta adecuada tras la administración de fármacos de primera elección. En todos los casos es imprescindible obtener el consentimiento informado del paciente o en el caso, frecuente, de que el paciente no está capacitado para hacerlo, de la familia.

Varios estudios confirman la eficacia de la TEC tanto en combinación con tratamiento farmacológico como en monoterapia para la reducción de la sintomatología maníaca en el caso de pacientes bipolares que no habían respondido satisfactoriamente a tratamientos previos<sup>305-307</sup>. En uno de los estudios que comparaban la TEC con el tratamiento en monoterapia con litio, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos<sup>305-308</sup>. En un estudio se demostró que la localización bifrontal era superior tanto en rapidez en la resolución de los síntomas en comparación con la localización bitemporal. No se detectaron diferencias significativas entre ambas localizaciones de los electrodos en cuanto al rendimiento en tareas de tipo cognitivo<sup>305</sup>.

En una revisión sistemática reciente<sup>303</sup> sobre la eficacia y seguridad de la TEC en el TB, se recogen 3 ensayos clínicos controlados o prospectivos comparativos que muestran una superioridad de la TEC frente al litio, o frente al litio con haloperidol en cuadros de manía aguda, aunque el número de casos de estos estudios es pequeño. Otra revisión<sup>302</sup> se centra en la eficacia y seguridad de la TEC

en los estados mixtos encontrando resultados positivos en los tres estudios que cumplieron los requisitos de calidad requeridos.

Se ha propuesto que, en aquellos pacientes que han respondido a TEC en la manía aguda, se aplique una “TEC de mantenimiento” para prevenir recaídas<sup>309</sup>. Esta opción tiene una evidencia metodológicamente pobre (series de casos y revisiones retrospectivas) pero clínicamente puede ser un tratamiento adecuado en casos resistentes.

### Resumen de la evidencia

1-	La TEC se muestra eficaz en el tratamiento en monoterapia o en combinación con tratamiento farmacológico en la depresión bipolar severa <sup>301, 303, 304</sup>
1+	La TEC tanto en combinación con tratamiento farmacológico como en monoterapia se ha mostrado eficaz para la reducción de la sintomatología maníaca en el caso de pacientes bipolares que no habían respondido satisfactoriamente a tratamientos previos <sup>305-308</sup>

## 4.2.2. Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) constituye una técnica no invasiva que produce una despolarización selectiva de aquellas neuronas de la corteza cerebral ubicadas entre 1,5 y 2 cm. por debajo del cráneo, mediante pulsos magnéticos de intensidades específicas, únicos o regulares repetitivos. Tradicionalmente se ha utilizado en neurofisiología como herramienta de investigación, pero la EMT repetitiva también ha sido aplicado en una variedad de trastornos psiquiátricos, sobre todo depresión mayor, como una intervención potencialmente (aunque modesta) terapéutica. En el campo del TB, se han descrito series de casos y cohortes que sugieren su utilidad en casos refractarios.

### Estudios analizados

Se han identificado 3 ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia de la EMT en la depresión bipolar (Dolberg 2002, Nahas 2003, Tamas 2007<sup>310-312</sup>), con resultados contradictorios. Con respecto a la eficacia de la EMT en la manía se han revisado otros 3 estudios (Grisaru 1998, Kapstan 2003, Prahraj 2009<sup>313-315</sup>).

### Visión general de los hallazgos clínicos

En el estudio con mayor tamaño muestral<sup>311</sup>, que contó con 23 pacientes con depresión o episodio mixto) no se encontraron diferencias significativas en los resultados entre

la EMT y la EMT simulada. Respecto a la manía bipolar, Grisaru<sup>313</sup> condujo un ECA comparando la aplicación de la EMT en el córtex prefrontal izquierdo versus derecho, encontrando mayor efecto terapéutico en esta última. Sin embargo, Kapsan<sup>314</sup> no encontró diferencias entre EMT y EMT simulada aplicadas a 19 pacientes maníacos. Recientemente, Prahraj<sup>315</sup> ha mostrado un efecto terapéutico de la EMT (aplicada en el córtex prefrontal derecho) como tratamiento coadyuvante a la terapia farmacológica de la manía bipolar. Sin embargo, de momento los estudios no muestran una evidencia clara acerca de la utilidad de la EMT en el TB. No se halló una evidencia contundente de la eficacia de la EMT frente a placebo, en un estudio centrado en comparar las diferencias en el abordaje de la manía mediante el uso de la EMT de localización prefrontal derecha vs. izquierda. Al parecer un mayor número de pacientes estimulados con la localización izquierda mejoraron<sup>313</sup>.

### 4.2.3. Estimulación del nervio vago

Inicialmente desarrollada para el tratamiento adyuvante de la epilepsia refractaria, se usó posteriormente en la depresión resistente. En la ENV, un generador implantado envía una señal eléctrica a un electrodo situado alrededor del nervio vago izquierdo en su tramo cervical. Los estudios específicos con ENV en el trastorno bipolar son escasos. En un sub-análisis de un ensayo clínico, se demostró que no había diferencias entre la tasa de respuesta a la ENV ni en el seguimiento de 2 años en pacientes con depresión unipolar y bipolar<sup>316</sup>. Un ensayo clínico prospectivo y abierto con 9 pacientes bipolares con ciclación rápida sugiere un beneficio clínico a la ENV al cabo de un año<sup>317</sup>. Sin embargo, todavía falta mucha evidencia para considerar su uso en la práctica clínica<sup>301</sup>.

### 4.2.4. Fototerapia

Dado que los trastornos del ánimo se asocian frecuentemente a alteraciones del ritmo circadiano, desde hace décadas se ha propuesto el uso de la fototerapia, especialmente en el trastorno afectivo estacional. Normalmente se aplica a una dosis matutina de 10.000 lux durante 30 minutos. En un ensayo randomizado en el mencionado trastorno afectivo estacional<sup>318</sup>, la fototerapia no mostró inferioridad respecto a fluoxetina. Sin embargo, su utilidad en la depresión no estacional parece menor<sup>319</sup>. Su uso en monoterapia ofrece resultados inconsistentes pero como coadyuvante es más prometedor<sup>320</sup>. No se han realizado ensayos clínicos en población bipolar que justifiquen su recomendación.

## 4.2.5. Recomendaciones

### Terapia electroconvulsiva

#### Recomendaciones de la TEC en el trastorno bipolar

√	<p>Se recomienda la terapia electroconvulsiva (TEC) para alcanzar una mejoría rápida de los síntomas graves después de que hayan resultado ineficaces otras opciones terapéuticas, y/o que la situación actual del paciente sea potencialmente amenazante para la vida, en personas con:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trastorno depresivo grave</li><li>• Episodio maniaco y mixto persistente</li></ul> <p>(Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p>La decisión sobre la indicación de la TEC debe basarse en una evaluación documentada de los riesgos y potenciales beneficios de los individuos, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Los riesgos asociados a la anestesia.</li><li>• Comorbilidades actuales.</li><li>• Posibles efectos adversos, especialmente la alteración cognitiva.</li><li>• Los riesgos de no tener tratamiento.</li></ul> <p>En el caso del trastorno bipolar se debe tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Valorar la suspensión o reducción de anticonvulsivos, benzodiacepinas y litio.</li><li>• Monitorizar el estado mental cuidadosamente, para evitar el viraje al polo opuesto.</li></ul> <p>(Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
√	<p>En todos los casos en los que se indique la TEC será un requisito indispensable el consentimiento informado del paciente y/o sus familiares.</p>

## 4.3. Intervenciones psicosociales en el tratamiento de trastorno bipolar

- En población con diagnóstico de TB, ¿qué tipo de intervención psicosocial o combinación de las mismas muestra una mayor eficacia y efectividad?

### 4.3.1. Introducción

En las últimas décadas ha habido un creciente interés por el desarrollo de intervenciones psicosociales para el abordaje del TB. A ello ha contribuido la constatación de que los factores ambientales juegan un papel importante en el curso de la enfermedad, la baja adherencia terapéutica que presentan muchos pacientes, y el hecho de que la medicación no siempre asegura la ausencia de recaídas, de sintomatología subsindrómica y/o de limitaciones en el funcionamiento. Dentro del apartado de intervenciones psicosociales se agrupan diferentes modalidades de tratamiento que pretenden abordar el TB desde una perspectiva diferente y complementaria al abordaje farmacológico. No ha sido hasta los últimos años cuando se han empezado a llevar a cabo estudios metodológicamente rigurosos sobre el tema.

Entre las principales intervenciones psicosociales se pueden mencionar:

- La psicoeducación
- La terapia cognitivo-conductual
- Las intervenciones familiares enmarcadas en un enfoque psicoeducativo.
- La terapia interpersonal y de ritmos sociales

Dichas intervenciones psicosociales pretenden contribuir a la prevención de recaídas y comparten diferentes elementos terapéuticos:

- Se ofrece información acerca de la enfermedad y sus tratamientos
- Se promueve el cumplimiento del tratamiento farmacológico
- Se entrena a los pacientes en la detección y manejo de pródromos
- Se promueven comportamientos saludables y se advierte sobre conductas de riesgo con el objetivo de fomentar un estilo de vida que reduzca las posibilidades de nuevas crisis

Dichas modalidades de intervención se sustentan en el modelo de vulnerabilidad al trastorno según el cual una predisposición o vulnerabilidad biológica en interacción con factores desencadenantes de tipo ambiental, y mediados por variables o factores moduladores, pueden en un momento determinado desencadenar una

crisis. La implementación de las intervenciones psicosociales requiere profesionales expertos y entrenados en su aplicación para que se puedan alcanzar resultados óptimos. En la versión completa de la GPC<sup>1</sup> se recoge una descripción más detallada de estas modalidades de intervención.

### 4.3.2. Intervenciones

Algunas revisiones sistemáticas y metanálisis (Lam 2009, Miklowitz 2009, Scott 2007<sup>321-323</sup>) señalan la eficacia de la introducción de determinadas intervenciones psicológicas (psicoeducación, TCC, intervención familiar, IPSRT) en el TB. Dichas intervenciones siempre deberían realizarse de forma complementaria al tratamiento farmacológico y llevarse a cabo por profesionales con experiencia en dichos abordajes y en el manejo de pacientes con TB.

En la NICE<sup>92</sup> se seleccionaron 14 estudios en el apartado de terapias psicológicas como complemento al tratamiento farmacológico en el TB (Ball 2006, Cochran 1984, Colom 2003, Colom 2003b, Frank 1999, Lam 2000, Lam 2003, Miklowitz 2000, Miller 2004, Perry 1999, Rea 2003, Scott 2006, Scott 2001, Schmitz 2003<sup>324-337</sup>). A éstos habría que añadir 16 publicaciones más (Castle 2010, Colom 2009, Frank 2005, González-Isasi 2010, 2010, Lam 2005, Lobban 2010, Miklowitz 2003, Miklowitz 2007, Miller 2008, Reinares 2008, Solomon 2008, Weiss 2009, Weiss 2007, Williams 2008, Zaretsky 2008<sup>338-353</sup>), 3 de las cuales constituyen seguimientos más prolongados de estudios previos (Colom 2009, Lam 2005, Miklowitz 2003<sup>339, 343, 345</sup>) y 2 son subanálisis (Miller 2008, Solomon 2008<sup>347, 349</sup>).

Los estudios sobre programas de cuidados con diversos componentes se analizan en el apartado “Programas Asistenciales” de esta guía. Los metanálisis o revisiones sistemáticas específicas sobre determinados abordajes psicológicos (Gregory 2010, Justo 2007, Lynch 2010, Morris 2007, Szsentogai 2010<sup>354-358</sup>) se mencionan en los subapartados correspondientes.

Algunos estudios utilizan componentes de diversos abordajes. En el estudio de Castle y colaboradores<sup>338</sup> se evaluó un programa que combinaba básicamente psicoeducación y TCC pero incorporando algunos elementos de la terapia dialéctico-conductual y la de ritmos sociales. Se llevó a cabo una intervención grupal de 12 sesiones más otras 3 de recordatorio. Los resultados a los 12 meses señalaron la eficacia de dicha intervención, en comparación al tratamiento habitual, sobre la prevención de recaídas y la reducción del tiempo en que los pacientes estaban descompensados. González-Isasi y cols.<sup>341, 342</sup> remarcaron la eficacia de un programa de 20 sesiones que combinaba psicoeducación y TCC en la reducción de las hospitalizaciones y de la sintomatología ansiosa, maníaca y depresiva de pacientes bipolares con un curso desfavorable de la enfermedad. En ambos estudios los

pacientes estaban eutímicos o presentaban sintomatología subsindrómica al inicio de la intervención. Un estudio preliminar ha sugerido el uso del mindfulness junto a la TCC<sup>352</sup> pero las limitaciones metodológicas que presenta no permiten de momento extraer conclusiones sobre la eficacia de dicho abordaje en el TB. Por otra parte, Miklowitz y cols.<sup>346</sup> señalaron la eficacia de complementar el tratamiento farmacológico con psicoterapia intensiva (hasta 30 sesiones) de tipo cognitivo-conductual, IPSRT o intervención familiar en pacientes con TB en fase depresiva.

## Resumen de la evidencia

1++	En pacientes con trastorno bipolar complementar el tratamiento farmacológico con determinadas intervenciones psicológicas estructuradas (psicoeducación, terapia cognitivo-conductual, terapia interpersonal y de ritmos sociales, intervención familiar) puede mejorar el curso de la enfermedad, reduciendo el riesgo de recaídas <sup>321-323</sup> .
1+	En pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva complementar el tratamiento farmacológico con psicoterapia intensiva -más de 30 sesiones- de tipo cognitivo-conductual, terapia interpersonal y de ritmos sociales o intervención familiar reduce la tasa y el tiempo hasta la recuperación <sup>346</sup> .
1+	En pacientes con trastorno bipolar en fase de eutimia o con sintomatología subsindrómica complementar el tratamiento farmacológico con un abordaje grupal que combine elementos psicoeducativos y de terapia cognitivo-conductual puede reducir la sintomatología, las hospitalizaciones <sup>341</sup> y las recaídas <sup>338</sup> .

### 4.3.2.1. Psicoeducación

#### Estudios sobre psicoeducación

La Guía NICE<sup>92</sup> describía tres estudios sobre psicoeducación como complemento al tratamiento farmacológico en el TB, uno se realizaba en un formato individual (Perry 1999<sup>332</sup>) y los otros dos (que la Guía NICE<sup>92</sup> define como psicoeducación “compleja”) en un formato grupal (Colom 2003, Colom 2003<sup>326, 337</sup>). En todos los estudios la muestra de pacientes estaba eutímica. El análisis de estos estudios se han completado con una publicación reciente (Colom 2009<sup>339</sup>) que constituye un seguimiento más prolongado (5 años) del estudio de Colom y cols.<sup>326</sup>.

## Visión general de los hallazgos clínicos

Un componente esencial de los abordajes psicoeducativos es el de la detección precoz de los signos de recaída. Una revisión sistemática<sup>355</sup> señalaba la eficacia de incluir este componente en el abordaje psicoterapéutico del TB. Con respecto a la psicoeducación individual, destaca el estudio de Perry y cols.<sup>332</sup>, en el que una muestra medicada de pacientes bipolares eutímicos recibieron entre 7 y 12 sesiones consistentes en instruirles en la detección de pródromos y el desarrollo de un plan de acción para la búsqueda de ayuda profesional ante los primeros signos de alarma versus el tratamiento estandarizado habitual. La intervención se mostró eficaz en la reducción de las recaídas maníacas, no en las de tipo depresivo. La detección de pródromos por sí sola no ha mostrado eficacia cuando ha sido sometida a un estudio con mayor muestra y tiempo de seguimiento<sup>344</sup>.

La NICE<sup>92</sup> indicaba con un nivel de calidad de la evidencia moderado, que la psicoeducación grupal, como complemento al tratamiento farmacológico, resultaba eficaz para la prevención de recaídas en el TB. En este formato destacan los resultados de los estudios de Colom y cols.<sup>326, 337</sup> con una muestra de pacientes bipolares que llevaban un mínimo de 6 meses eutímicos. En ambos estudios los pacientes recibieron 20 sesiones de psicoeducación que englobaban aspectos relacionados con la conciencia de enfermedad, la adherencia farmacológica, la evitación del abuso de sustancias, la detección precoz de nuevos episodios, y por último, la regularidad de hábitos y el manejo del estrés. En un seguimiento de 2 años (n=120), se comparó dicha intervención con un grupo que recibió el mismo número de sesiones en formato grupal pero sin que se llevara a cabo un abordaje psicoeducativo. La psicoeducación se mostró eficaz en la prevención de recaídas<sup>326</sup>. La eficacia de la intervención no parecía deberse exclusivamente a su acción sobre la adherencia terapéutica, dado que el tratamiento psicoeducativo también se mostró superior en una muestra de pacientes con buen cumplimiento<sup>337</sup>. Estos datos deben complementarse con los de una reciente publicación<sup>339</sup> que constituye el seguimiento a 5 años del estudio inicial<sup>326</sup> y en el que se concluye que la psicoeducación grupal sigue resultando eficaz en la prevención de recaídas a lo largo del tiempo. En base a este estudio, Scott y cols.<sup>359</sup> han analizado el coste-eficacia de la psicoeducación concluyendo que ésta supone un ahorro significativo de recursos, básicamente a partir de la reducción del coste asociado a los ingresos hospitalarios. Otros estudios que engloban la psicoeducación como parte de un programa de cuidados con diversos componentes<sup>360-362</sup> y que también han obtenido resultados prometedores se analizan en el apartado de “Programas Asistenciales” de esta guía.

## Resumen de la evidencia sobre Psicoeducación dirigida a los pacientes

1+	En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico, la psicoeducación individual centrada en el entrenamiento para la identificación precoz y actuación ante los pródromos es eficaz para la prevención de episodios maníacos <sup>332</sup> .
1+	En pacientes con trastorno bipolar que se encuentran en fase de eutimia y en tratamiento farmacológico, la psicoeducación grupal contribuye a la prevención de recaídas <sup>326, 337</sup> , manteniéndose dicho efecto a los 5 años de seguimiento <sup>339</sup> .

### 4.3.2.2 Terapia cognitivo-conductual

#### Estudios sobre terapia cognitivo-conductual

La NICE<sup>92</sup> mencionaba dos estudios piloto (Lam 2000, Scott 2001<sup>329, 336</sup>) y otros tres estudios más (Ball 2006, Lam 2003, Scott 2006<sup>324, 328, 335</sup>). A éstos habría que añadir el de Zaretsky 2008<sup>353</sup> y el de Lam 2005<sup>343</sup>; este último constituye un seguimiento más prolongado de un estudio previo<sup>328</sup>, y el estudio previamente mencionado de Miklowitz 2007<sup>346</sup> en el que se analizan diversos abordajes psicoterapéuticos entre los que figura la TCC. En todos los casos el tratamiento psicológico se introducía como complemento a la farmacoterapia, aunque en el estudio de Zaretsky<sup>353</sup> los pacientes de ambos grupos también recibieron un número limitado de sesiones psicoeducativas. En la mayoría de los estudios la intervención se realizaba estando el paciente eutímico o con sintomatología leve/moderada, con la excepción del estudio de Scott<sup>335</sup> en que la muestra era más heterogénea y grave.

#### Visión general de los hallazgos clínicos

La Guía NICE<sup>92</sup> concluye que existe cierta evidencia sobre la eficacia de la TCC, aunque también remarca que la heterogeneidad en los resultados de los estudios podría deberse a discrepancias entre las poblaciones analizadas. Algunos estudios<sup>328, 329, 336, 353</sup> han respaldado la eficacia de la TCC, especialmente sobre la sintomatología depresiva<sup>324, 346, 353</sup>, aunque también se ha observado que dicha eficacia se iba reduciendo en seguimientos más prolongados<sup>324, 343</sup>.

En contraposición a la mayoría de los hallazgos comentados previamente, en el estudio de Scott y cols.<sup>335</sup> se obtuvieron resultados negativos sobre la eficacia de la terapia TCC. Tras llevar a cabo un análisis post-hoc se observó que la intervención resultaba eficaz sólo en pacientes con un menor número de episodios previos (menos de 6). Como antes se ha señalado, en este último estudio la muestra

era más heterogénea y grave: abuso de sustancias y otras comorbilidades en el eje I, recaídas en los 6 meses previos y un 32% de pacientes cumplían criterios de fase aguda.

En todos los estudios previos los pacientes recibían tratamiento farmacológico y el grupo experimental además recibía entre 12 y 30 sesiones (dependiendo del estudio) de TCC. La excepción es el estudio de Zaretsky y cols.<sup>353</sup> en el que los pacientes de ambos grupos además de la farmacoterapia recibieron 7 sesiones psicoeducativas. Dos metanálisis recientes cuestionan la eficacia de la TCC sobre la prevención de recaídas en el TB<sup>354, 356</sup>, en uno de ellos también se remarca la reducción de la eficacia a lo largo del seguimiento<sup>356</sup>, en el otro se indica que los estudios agrupados presentaban una OR no significativa<sup>354</sup> sobre la prevención de recaídas. Otro metanálisis<sup>357</sup> que analizaba el efecto de la TCC concretamente sobre los síntomas depresivos, concluía que esta resultaba beneficiosa pero el tamaño del efecto era pequeño. Futuros estudios permitirán clarificar mejor el papel de dicha intervención.

### Resumen de la evidencia

1+	En pacientes con trastorno bipolar, complementar el tratamiento (farmacoterapia y 7 sesiones psicoeducativas) con terapia cognitivo-conductual contribuye a la reducción del tiempo en que los pacientes presentan sintomatología depresiva <sup>353</sup> .
1+	En pacientes con trastorno bipolar complementar el tratamiento farmacológico con terapia cognitivo-conductual puede ser eficaz sobre la prevención de recaídas <sup>328</sup> , y especialmente sobre la sintomatología depresiva.
1+	La eficacia de la terapia cognitivo-conductual se reduce a lo largo del seguimiento <sup>324, 343, 356</sup> .

### 4.3.2.3. Intervención familiar

#### Estudios sobre intervención familiar

La NICE<sup>92</sup> describía tres estudios sobre intervención familiar como complemento al tratamiento farmacológico en el TB (Miklowitz 2000, Miller 2004, Rea 2003<sup>330, 331, 333</sup>). Dichos datos se han complementado con estudios que se derivan de los previamente citados (Miller 2008, Solomon 2008<sup>347, 349</sup>) o que suponen un seguimiento más prolongado de los mismos (Miklowitz 2003<sup>345</sup>), una publicación (Miklowitz 2007<sup>346</sup>) en la que se introducen diversos abordajes psicoterapéuticos

(entre los que se incluye la terapia focalizada en la familia), un estudio en el que la intervención se dirigía exclusivamente a los familiares (Reinares 2008<sup>348</sup>) y una revisión sistemática (Justo 2008<sup>363</sup>). Aunque todos tienen en común la consideración de la familia, existe cierta variabilidad tanto en el tipo de intervención como en el estado sintomático de los pacientes entre estudios; no obstante, en líneas generales se utilizan abordajes psicoeducativos que además contemplan aspectos como el entrenamiento en habilidades de comunicación y en resolución de problemas.

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

La revisión sistemática de Justo<sup>363</sup> remarcaba la necesidad de realizar más estudios controlados aleatorizados en el ámbito de la intervención familiar en el TB dado que los estudios existentes eran escasos y heterogéneos. La NICE<sup>92</sup> concluía que los estudios analizados ofrecían un nivel de evidencia moderada sobre la eficacia de la intervención familiar. En todos los estudios, también en los que se han analizado posteriormente, los pacientes seguían tratamiento farmacológico. En el estudio de Miklowitz y cols.<sup>330</sup>, con un seguimiento de 1 año, se indicaba la superioridad del tratamiento focalizado en la familia, en comparación a un grupo que recibió 2 sesiones educativas junto al abordaje habitual, en la prevención de recaídas y la recuperación de la sintomatología depresiva. Posteriormente, los autores<sup>345</sup> ampliaron el seguimiento a 2 años, los resultados remarcaron la eficacia del tratamiento focalizado en la familia sobre la reducción de las recaídas y el incremento del tiempo transcurrido antes de una nueva recaída. El estudio de Rea<sup>333</sup> señalaba que la intervención familiar contribuía a la prevención de recaídas y de hospitalizaciones a lo largo del seguimiento en comparación a una intervención individual. El tratamiento focalizado en la familia utilizado en estos estudio<sup>330,333,345</sup> abarcaba 21 sesiones de una hora cada una distribuidas a lo largo de 9 meses en un componente psicoeducativo, otro de entrenamiento en habilidades de comunicación y un último módulo de resolución de problemas. Se dirigía a todos los miembros de la unidad familiar, incluyendo al paciente que había presentado una recaída u hospitalización en los 3 meses previos. Un abordaje similar pero más extenso (superior a 30 sesiones) también se ha mostrado útil en la reducción de la tasa de recaída y del tiempo hasta la recuperación de un episodio depresivo<sup>346</sup>.

En el estudio de Miller y cols.<sup>347</sup> con una muestra de 92 pacientes bipolares tipo I en fase aguda no se obtuvieron diferencias significativas en la tasa de recuperación de los pacientes al comparar los tres grupos evaluados: a) tratamiento farmacológico, b) tratamiento farmacológico junto con 6-10 sesiones de terapia familiar, c) tratamiento farmacológico junto a 6 sesiones de psicoeducación multifamiliar incluyendo al paciente. En un posterior análisis basado en el estudio inicial, pero teniendo en cuenta el funcionamiento familiar basal, se observó que complementar el tratamiento farmacológico con abordaje familiar (terapia familiar o psicoeducación multifamiliar) contribuía a reducir el número de episodios depresivos y el tiempo transcurrido en dichos episodios sólo en aquellos pacientes

cuyo funcionamiento familiar era problemático<sup>347</sup>. Paralelamente, Solomon y cols. (349) llevaron a cabo un subanálisis consistente en realizar un seguimiento a aquellos pacientes de la muestra inicial que habían remitido. Los datos indicaron que los pacientes que recibieron abordaje multifamiliar presentaron un menor riesgo de hospitalización.

En el estudio de Reinares y cols.<sup>348</sup> la intervención se dirigía exclusivamente a los familiares y además se introdujo habiendo estado los pacientes un mínimo de 3 meses eutímicos. Se observó que el abordaje grupal de tipo psicoeducativo consistente en 12 sesiones de 90 minutos cada una contribuía a la reducción del riesgo de recaídas y a incrementar el tiempo transcurrido hasta las mismas. La intervención se mostró eficaz particularmente en la prevención de los episodios (hipo)maníacos.

### Resumen de la evidencia

1+	En pacientes con trastorno bipolar tras un episodio agudo, la terapia focalizada en la familia (dirigida al paciente conjuntamente con sus familiares), como complemento al tratamiento farmacológico, contribuye a mejorar el curso de la enfermedad <sup>330, 333</sup> . La eficacia de la intervención se mantiene a los 2 años de seguimiento <sup>345</sup> .
1+	En pacientes con trastorno bipolar que se encuentran en fase de eutimia y en tratamiento farmacológico, la psicoeducación grupal dirigida a los familiares contribuye a la prevención de recaídas <sup>348</sup> .

#### 4.3.2.4. Terapia Interpersonal y de Ritmos Sociales

##### Estudios sobre terapia interpersonal y de ritmos sociales

La NICE<sup>92</sup> citaba un estudio sobre IPSRT (Frank 1999<sup>327</sup>) en el que los pacientes fueron reclutados en fase aguda. Los datos de dicho estudio se han completado con un estudio publicado posteriormente por parte del mismo grupo (Frank 2005<sup>340</sup>) y por otro estudio comentado anteriormente (Miklowitz 2007<sup>346</sup>) en el que se analizan diversos abordajes psicoterapéuticos entre los que figura la terapia IPSRT.

##### Visión general de los hallazgos clínicos

A partir del estudio de Frank y cols.<sup>327</sup>, la NICE<sup>92</sup> señalaba, aunque con un nivel de calidad de la evidencia bajo, que la IPSRT podría resultar útil para la reducción de recaídas. Posteriormente, Frank y cols.<sup>340</sup> publicaron un estudio compuesto por

una fase de estabilización y otra de mantenimiento de 2 años en el que participaron 175 pacientes en fase aguda diagnosticados de TB I o trastorno esquizoafectivo tipo bipolar. Los pacientes podían recibir IPSRT o bien manejo clínico intensivo que implicaba un abordaje básicamente educativo. En total se establecieron cuatro posibilidades de tratamiento teniendo en cuenta la fase de estabilización y la de mantenimiento: 1) IPSRT / IPSRT, 2) manejo clínico intensivo / manejo clínico intensivo, 3) IPSRT / manejo clínico intensivo, 4) manejo clínico intensivo / IPSRT. Se observó que aquellos pacientes que en la fase de estabilización habían recibido IPSRT tardaron más en recaer, independientemente del tipo de tratamiento que recibieron en la fase de mantenimiento, y presentaron mayor regularidad de los ritmos sociales. Este último aspecto se relacionaba con una menor probabilidad de recurrencias durante la fase de mantenimiento. La IPSRT en un formato extenso (superior a 30 sesiones) también se ha mostrado útil, al igual que otros abordajes terapéuticos como la intervención familiar y la TCC, en la estabilización de la depresión bipolar<sup>346</sup>.

### Resumen de la evidencia

1+	La terapia interpersonal y de ritmos sociales en pacientes bipolares en tratamiento farmacológico puede ser eficaz en la fase aguda del trastorno bipolar <sup>327, 340</sup> , particularmente depresiva, contribuyendo a incrementar el tiempo transcurrido hasta nuevos episodios afectivos.
----	---

#### 4.3.2.5 Terapia psicológica para personas con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias

##### Estudios sobre terapia psicológica para personas con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias

Al único estudio (Schmitz 2003<sup>334</sup>) mencionado en la NICE<sup>92</sup> sobre psicoterapia para pacientes diagnosticados de TB con comorbilidad por consumo de sustancias, hay que añadir dos estudios más (Weiss 2009, Weiss 2007<sup>350, 351</sup>).

##### Visión general de los hallazgos clínicos

Sobre el estudio de Schmitz<sup>334</sup> la NICE<sup>92</sup> refería que no era posible extraer datos de eficacia que permitieran evaluar dicho tratamiento. El estudio de Weiss y cols.<sup>351</sup> analizó la eficacia de la terapia integral de orientación cognitivo-conductual que

abordaba ambos trastornos versus un abordaje específico dirigido al consumo de sustancias, ambas intervenciones consistentes en 20 sesiones. La terapia integral resultó específicamente útil en la reducción del abuso de sustancias durante el tratamiento y el seguimiento aunque no resultó eficaz sobre la sintomatología afectiva. Posteriormente, Weiss y cols.<sup>350</sup> realizaron un estudio en el que se llevaron a cabo los mismos tipos de abordajes pero reduciendo el número de sesiones a 12. Los resultados indicaron que el grupo que recibió terapia integral redujo el abuso de sustancias durante el seguimiento y el riesgo de recaída afectiva sólo durante el tratamiento. Es necesario llevar a cabo más estudios en esta población antes de poder extraer conclusiones definitivas.

### Resumen de la evidencia

1+	En pacientes con trastorno bipolar y comorbilidad con abuso de sustancias la terapia integral de orientación cognitivo-conductual que aborda ambos trastornos es eficaz en la reducción del abuso de sustancias pero tiene un impacto limitado sobre la patología <sup>350, 351</sup> .
----	---

### 4.3.3. Recomendaciones

√	El tratamiento integral de los pacientes con trastorno bipolar debe incluir abordajes psicológicos estructurados que ofrezcan información sobre la enfermedad y entrenamiento en estrategias de afrontamiento para optimizar el manejo de la misma, tales como instruir en la detección precoz (y consecuente actuación) ante la aparición de los primeros síntomas de recaída, potenciar la adherencia terapéutica y la regularidad de hábitos, evitando conductas poco saludables como el abuso de tóxicos, e introducir estrategias que contribuyan a la reducción del estrés, como la resolución de problemas y la mejora del funcionamiento interpersonal.
√	El tratamiento debe fomentar el establecimiento de hábitos de ocio en la vida cotidiana y la potenciación de los recursos personales. Debe estar adaptado a la demanda y necesidades de cada persona.

√	<p>En pacientes con trastorno bipolar las intervenciones psicológicas deberían:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizarse siempre de forma complementaria al tratamiento farmacológico.</li> <li>• Dirigirse a pacientes que se encuentren estabilizados o con sintomatología afectiva leve/moderada.</li> <li>• Llevarse a cabo por profesionales con experiencia en dichas intervenciones y en el manejo de pacientes con trastorno bipolar (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</li> </ul>
A	<p>En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico y que se encuentren sintómicamente estabilizados se recomienda llevar a cabo psicoeducación.</p>
B	<p>En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico y que tengan un contacto regular con sus familiares, sería conveniente implicar a estos últimos en el abordaje terapéutico con intervenciones familiares psicoeducativas que también incluyan entrenamiento en habilidades de comunicación y en resolución de problemas.</p>
B	<p>En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico se puede considerar el abordaje cognitivo-conductual.</p>
B	<p>En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico sería posible considerar la terapia interpersonal y de ritmos sociales.</p>

## 4.4 Cuidados de enfermería en el trastorno bipolar

- En el Trastorno Bipolar, ¿cuáles son los cuidados enfermeros más adecuados?

### 4.4.1. Introducción

Teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes con TB presentan problemas de adherencia y un alto porcentaje de abandonos del tratamiento farmacológico, se hace patente que las repercusiones en la evolución de la enfermedad como las recaídas, disminución de la calidad de vida de los pacientes, aparición de los síntomas e intentos y actos autolíticos vemos como es de gran importancia no sólo la toma del tratamiento sino los cuidados para hacer frente a las conductas y aptitudes ante el trastorno, las expectativas ante la enfermedad y favorecer la inclusión en el abordaje terapéutico de los familiares en su entorno social.

Estimulando la alianza terapéutica que ayuda a conseguir la conciencia de enfermedad favoreciendo la consecución de objetivos, como la adherencia al tratamiento, para evolucionar hacia una maduración emocional del individuo a través de una escucha empática donde el paciente puede expresar sus emociones. Todos estos son cuidados fundamentales de enfermería dentro de un planteamiento terapéutico integral del individuo en las múltiples esferas de actuación comunitarias u hospitalarias (interpersonales, laborales, familiares y sociales).

Todo proceso de atención de enfermería comienza por una valoración del paciente, existen muchos modelos de enfermería aplicables pero recomendamos la valoración por Patrones Funcionales de Gordon<sup>364</sup> que nos permiten identificar los diagnósticos de enfermería a través de los patrones alterados. Los diagnósticos de enfermería más utilizados y aceptados internacionalmente son la clasificación NANDA<sup>365</sup>.

El diagnóstico enfermero es una función independiente de la enfermería; una evaluación de las respuestas personales del cliente a sus experiencias humanas a lo largo del ciclo vital, ya sean crisis evolutivas o accidentales, enfermedad, dificultad u otras tensiones<sup>366</sup>. Según Carpenito<sup>367</sup> es una explicación que describe un estado de salud real o potencial en los procesos vitales de una persona (fisiológico, psicológico, sociológico, de desarrollo y espiritual).

La enfermera utiliza el proceso de enfermería para identificar y sintetizar los datos clínicos y disponer las intervenciones enfermeras que reduzcan, eliminen o prevengan (promoción de la salud) las alteraciones de la salud del paciente. Las intervenciones de enfermería están sistematizadas en la Taxonomía Nursing Interventions Classification (NIC)<sup>368</sup>, consiste en la actuación enfermera basada

en el conocimiento y el juicio clínico, que realiza el profesional para favorecer el resultado esperado en el paciente. Para medir los resultados se utiliza la taxonomía Nursing Outcomes Classification (NOC)<sup>369</sup>. Un resultado es un estado, conducta o percepción de un individuo medido a lo largo de un continuo en respuesta a la intervención enfermera. Cada resultado tiene asociado un grupo de indicadores utilizado para determinar el estado del paciente en relación con el resultado. Se evalúa el estado real en un determinado momento, en respuesta a una intervención enfermera, mediante una escala de 5 puntos (Escala tipo Likert).

Basándonos en los artículos revisados con EBE (enfermería basada en la evidencia) recomendamos la utilización de los diagnósticos de enfermería, que se derivan de la valoración realizada a través de los patrones funcionales de Majorie Gordon<sup>364</sup>, en los pacientes diagnosticados de TB en sus distintas fases, ya sea en la comunidad o en el entorno hospitalario.

## 4.4.2. Intervenciones

### **Estudios analizados**

En la revisión sistemática realizada se han encontrado muy pocos estudios de calidad media y alta en el área de los cuidados de enfermería en el TB, aunque los existentes nos permiten sustentar las recomendaciones finales. Se han incluido también estudios recogidos de búsquedas manuales que se han realizado con suficiente rigor sobre la aplicación de la metodología de los cuidados enfermeros en estudios llevados a cabo en nuestro país. Se han revisado 13 estudios (Balsera-Gómez 2002, De Leo 2002, Fagiolini 2003, Ferai-Raposo 2006, Hunkeler 2000, Justo 2008, Lluch 2006, Needham 2004, Pedreño 2006, Sales 2005, Sierra 2007, Vázquez 2008, Ziguas 2000<sup>363, 370-381</sup>).

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

Los estudios revisados confirman los efectos positivos de los planes de cuidados enfermeros en la adherencia al tratamiento, el mejor conocimiento de la enfermedad, el control de su salud física, y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La utilización de patrones de cuidados enfermeros, la psicoeducación, la atención domiciliaria y los programas de gestión de casos o de continuidad de cuidados son las intervenciones que han sido más estudiadas.

En el apartado de intervenciones psicosociales se revisan con más detalle las intervenciones psicoeducativas individuales y grupales, y las intervenciones con familiares. Los programas de gestión de casos o de continuidad de cuidados se revisan en el apartado de programas asistenciales.

## Resumen de la evidencia

2+	La utilización de Planes de Cuidados Enfermeros dentro del plan de atención integral han mostrado efectos positivos en la adherencia a los tratamientos, el control de su salud física y la calidad de vida <sup>30, 371-377, 379</sup> .
1+	Los programas de atención domiciliaria de enfermería han demostrado ser eficaces en las personas con trastorno mental grave <sup>380</sup> .
2++	Las intervenciones de enfermería orientadas al control de la salud física han obtenido resultados positivos en el control del sobrepeso <sup>372, 379</sup> .
1+	Los programas de gestión de casos o de continuidad de cuidados han demostrado su efectividad en mejorar la salud integral de las personas con TMG <sup>370, 381</sup> .

### 4.4.3. Recomendaciones

#### Cuidados de enfermería

##### Evaluación de Enfermería

√	Se recomienda realizar una valoración de enfermería en el ámbito biopsico-social a todo paciente con TB tanto a nivel hospitalario como comunitario, teniendo en cuenta los aspectos culturales.
√	Para realizar esta valoración sería conveniente la utilización de los Patrones Funcionales, que permiten identificar diagnósticos de enfermería North American Nursing Diagnosis Association (NANDA) hacia los que se deben orientar los objetivos de los planes de cuidados.
√	Se recomienda identificar riesgos potenciales derivados de la valoración de enfermería, incluidos los riesgos sociales, y considerar la necesidad de derivación.
√	Se deben monitorizar los signos vitales, y supervisar el patrón nutricional.

## Elaboración de Planes de Cuidados Enfermeros

C	Se recomienda que todo paciente con TB, dentro de su plan integral de atención, tenga definido un Plan de Cuidados Enfermero. Este plan debe incluir las áreas problemas más importantes en cada paciente (teniendo en cuenta los Patrones Funcionales y los Diagnósticos Enfermeros), los objetivos a plantearse (se puede considerar la taxonomía NOC para su definición), y las intervenciones a realizar (que pueden ser definidas en base a la taxonomía NIC)
√	Se recomienda consensuar el plan de cuidados con el paciente, familia y equipo.
B	Se recomienda el seguimiento a través de gestión de casos para el mantenimiento integral de la salud.

## Intervenciones

√	Se recomienda establecer una relación empática positiva.
√	Se debe realizar un seguimiento del cumplimiento del tratamiento psicofarmacológico: <ul style="list-style-type: none"><li>• Adecuado conocimiento del manejo de la medicación para su sintomatología.</li><li>• Control sistemático de las constantes y los signos vitales y de datos analíticos (sangre y orina) relacionados con los psicofármacos.</li></ul>
√	Se recomienda que todo plan de cuidados enfermero incluya: <ul style="list-style-type: none"><li>• Psicoeducación referente a las diferentes fases del trastorno, su sintomatología y tratamiento que le permitan reconocer y prevenir situaciones de descompensación, trabajando prioritariamente la conciencia de enfermedad.</li><li>• Ayudar a identificar a los pacientes y familiares los factores desencadenantes de la desestabilización afectiva.</li><li>• Apoyo al cuidador principal y familia.</li></ul>
C	El seguimiento debe realizarse con contactos regulares en la consulta de enfermería y además es aconsejable: <ul style="list-style-type: none"><li>• Apoyo al seguimiento a través de la consulta telefónica.</li><li>• Visita domiciliaria en los casos en los cuales el seguimiento ambulatorio requiera el conocimiento expreso del medio.</li></ul>

√	<p>En pacientes con sintomatología activa se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intentar una disminución de la ansiedad y orientación hacia la realidad.</li> <li>• Presencia y vigilancia en un ambiente seguro para evitar lesiones en pacientes con riesgo.</li> <li>• Facilitar la expresión de los sentimientos y encauzar la elaboración adecuada de las emociones.</li> <li>• Manejo de los distintos tipos de ansiedad.</li> </ul>
√	<p>En pacientes estabilizados es aconsejable:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar los sistemas de apoyo potenciando los roles positivos para conseguir el conocimiento de su enfermedad y la adherencia al tratamiento.</li> <li>• Mantenimiento de las relaciones familiares y afectivas evitando el aislamiento y fomentando el sistema de apoyo.</li> <li>• Facilitar la responsabilidad en la realización de sus autocuidados.</li> <li>• Técnicas de relajación musculares, respiratorias y cognitivas como forma de manejo de su situación psicoemocional.</li> <li>• Entrenamiento en la asertividad y manejo de conflictos, técnicas de afrontamiento.</li> <li>• Fomento de la autoestima y habilidades sociales.</li> <li>• Apoyo en la toma de decisiones.</li> </ul>
√	<p>Se aconseja incluir al paciente con TB en programas de educación sanitaria para mantenimiento eficaz de la salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación sanitaria sobre una adecuada eliminación, sexualidad, nutrición y sueño.</li> <li>• Modificación de los hábitos alimentarios para conseguir un buen manejo nutricional.</li> <li>• Fomentar el ejercicio para conseguir una vida sana.</li> </ul>

## 4.5. Red asistencial para la atención a los pacientes con trastorno bipolar, dispositivos, programas y servicios

- En población con TB, ¿cuáles son los dispositivos, ámbitos de intervención y programas específicos adecuados que mejoren la atención, los cuidados y el pronóstico?
- Para población TB, ¿cuál es la forma más efectiva de acceder a la inserción laboral o a la formación?
- En población con TB, ¿cuáles son los dispositivos sociales de apoyo que facilitan la inserción en la comunidad?

### 4.5.1. Introducción

Las personas con TB requieren diferentes tipos de servicios dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentran, edad, funcionamiento e historia de la enfermedad<sup>92</sup>. La cantidad y cualidad de las prestaciones de tratamiento, rehabilitación, cuidados y apoyo que puede requerir cada persona con TB hace que los dispositivos y programas necesarios para proveerlas puedan ser muy variables. Habría personas cuyo trastorno pudiera ser manejado, en ciertas condiciones, prioritariamente en la atención primaria de salud<sup>92</sup>, y personas que requerirían necesariamente de atención en dispositivos especializados de nivel secundario, como el CSM, y, al menos en algún momento, de nivel terciario como unidades de hospitalización total o parcial, equipos de intervención domiciliaria, equipos de intervención asertiva, unidades específicas de TB, e incluso de apoyo a la reinserción laboral o social.

#### **Continuidad de cuidados**

La continuidad de cuidados es una necesidad planteada por los pacientes y sus cuidadores (NICE 2006, Morselli 2000<sup>92, 382</sup>) (véase también el estudio cualitativo con pacientes y familiares de nuestro país incluido en el capítulo correspondiente de esta misma guía). Aunque no hay demostración experimental específica para personas con TB, existe un consenso general también entre los profesionales en la importancia de garantizar la continuidad de cuidados, asegurando que sea un mismo profesional (sea de atención primaria o de especializada) el que actúe como referente para el paciente y sus cuidadores en distintos momentos del proceso. La continuidad de cuidados debe garantizarse atendiendo a cinco principios<sup>92</sup>:

- El uso de cuidados basados en la evidencia.
- Definición del tipo de profesionales que atienden al paciente en el sistema de salud (en primaria o especializada).
- Fomento de los autocuidados con el paciente y sus cuidadores.
- Obtención sistemática de información clínica del paciente.
- Apoyo de profesionales más especializados a los que lo son menos, incluida la posibilidad de una transferencia temporal de la responsabilidad en situaciones complicadas.

### **Colaboración entre profesionales pacientes, familiares y asociaciones de autoayuda**

El plan puede otorgar un papel importante a los autocuidados aunque, en función de la evolución de la enfermedad, en algunos momentos las decisiones pueden tener que ser tomadas por el profesional sanitario en contacto con el cuidador (siempre informando al paciente).

El autocuidado puede estar facilitado por las organizaciones de autoayuda que disponen de programas específicos para entrenar el autocuidado (en España existe un creciente número de asociaciones y fundaciones de personas con TB que tienen actividades en este sentido). Suele incluir la monitorización del estado de ánimo, por ejemplo, mediante diarios y la identificación de pródromos de las recaídas.

## 4.5.2. Dispositivos Asistenciales

### 4.5.2.1. Atención Primaria de Salud

#### **La atención primaria de salud como posible referente principal para el paciente con trastorno bipolar**

Lo coherente con la configuración del Sistema Nacional de Salud español es que la atención a las personas con TB tenga su referente principal en la atención especializada. La Guía NICE<sup>92</sup> contempla la posibilidad de que las personas con TB sean controladas en determinadas circunstancias prioritariamente desde atención primaria de salud<sup>92</sup>. No hay estudios que comparen resultados entre la atención centrada en atención primaria y la especializada. En la versión completa de esta GPC<sup>1</sup> se recogen estas circunstancias.

## **Colaboración entre atención de salud primaria y especializada en la atención al trastorno bipolar**

Aunque la continuidad de la atención de las personas con TB se organice desde la atención especializada, el papel de la atención primaria de salud es importante. Las personas con TB tienen tasas de morbilidad somática mayores que la población general y doblan la mortalidad por causas cardiovasculares<sup>31, 92, 382</sup>. Sus cuidadores también son hiperfrecuentadores de las consultas de atención primaria de salud<sup>17, 92</sup>.

Dado que tanto la atención primaria de salud como la especializada van a actuar secuencial o simultáneamente sobre el paciente, los servicios de atención primaria y especializada deberían establecer programas integrados de atención cuyas características principales se recogen en las recomendaciones.

### 4.5.2.2. Centros / unidades de salud mental en la comunidad

#### **Los centros/unidades de salud mental como referente principal para el paciente con trastorno bipolar**

Los centros de salud mental (CSM) constituyen en nuestro país el referente principal para la mayor parte de los trastornos mentales y problemas de salud mental que requieren atención especializada. Estos centros están en la mejor posición para ofertar la atención multiprofesional adaptada a las necesidades del paciente y el contacto con un profesional que garantice la continuidad de cuidados en cualquier fase del trastorno, y que cumpla además la función de coordinar el trabajo de los profesionales de ese y de los otros dispositivos de la red de atención (primaria o especializada) que han de actuar sucesiva o simultáneamente sobre el mismo paciente.

#### **Estudios revisados**

No hay trabajos que comparen específicamente los resultados del tratamiento de pacientes con TB en el CSM y una posible alternativa al mismo. Para la elaboración de la Guía NICE<sup>92</sup> se tomaron en cuenta cuatro estudios, tres ingleses (Merson 1992, Perlick 2005, Tyrer 1998<sup>17, 383, 384</sup>) y uno sueco (Malm 2001<sup>385</sup>) que comparaban los resultados obtenidos en muestras de pacientes con escasa o nula representación de pacientes con TB, en centros de salud mental y en otras modalidades alternativas de atención. No hemos encontrado en nuestra búsqueda estudios posteriores que permitan matizar estos resultados.

## Visión general de los hallazgos clínicos

Ninguno de los estudios considerados por los autores de la Guía NICE<sup>92</sup> permite demostrar ventajas del trabajo en los centros de salud mental sobre alguna de las alternativas o viceversa. Esta falta de pruebas incluye también a las formas de organización de la atención históricamente previas al desarrollo de los centros de salud mental, pero puede extenderse también a las unidades específicas de tercer nivel. La Guía NICE<sup>92</sup> considera que éstas últimas pueden tener un papel en la provisión de una segunda opinión basada en la experiencia adquirida en este trastorno, pero aconseja que, en los casos que asuman la atención a personas con TB, lo hagan además de las actuaciones de los dispositivos de atención primaria y especializada estándar, que pueden garantizar la necesaria proximidad y el carácter asertivo que pueden requerir algunas actuaciones. Por los mismos motivos el carácter central de la atención desde los centros de salud mental debería mantenerse en nuestro sistema.

A los pacientes con TB debería ofertárseles en el CSM, además de la atención por un equipo multiprofesional adaptada a sus necesidades, contacto con un profesional de referencia que asegure la continuidad de cuidados y la coordinación entre los profesionales de ese u otros dispositivos que deben actuar sucesiva o simultáneamente sobre el paciente.

Una alternativa viable en el Sistema Nacional de Salud español es la articulación de programas específicos para TB, que organicen la intervención de los distintos miembros del equipo interprofesional y la relación con atención primaria de salud en el CSM.

### 4.5.2.3. Servicios de urgencias

Los pacientes con TB utilizan con frecuencia los servicios de urgencia, sobre todo los más jóvenes. Es frecuente que los pacientes con TB se quejen de trato inadecuado en las urgencias<sup>386</sup>. La decisión de ingreso desde los servicios de urgencias se tomará en base a la evaluación de los riesgos asociados a la situación que ha generado la urgencia.

### 4.5.2.4. Unidades de hospitalización

La hospitalización de las personas con TB puede ser necesaria en fase depresiva o maníaca. La hospitalización debe ofertar<sup>92</sup>:

- Seguridad para personas abiertamente suicidas, con comportamientos disruptivos o altamente vulnerables.

- Una oportunidad para la observación, evaluación y la planificación del tratamiento por un equipo multidisciplinar.

La unidad debería estar concebida como un medio terapéutico o, al menos, capaz de ofertar apoyo y seguridad de un modo interculturalmente competente<sup>92</sup>. De acuerdo con la Guía NICE<sup>92</sup>, ello debería incluir:

- Atención individual, que debe incluir intervenciones farmacológicas y psicosociales.
- Atención a la familia y personas relacionadas.
- Los pacientes con TB pueden tener requerimientos especiales respecto a los cuidados de enfermería.
- Actividades diarias estructuradas:
  - Grupos y actividades orientados a la reducción del estrés y el entrenamiento de habilidades. Además de dar ocasión de relajación y entretenimiento.
  - Psicoeducación y técnicas orientadas a desarrollar las capacidades de afrontamiento y manejar síntomas específicos.
- Los pacientes, tanto en fase depresiva como en fase maníaca, pueden requerir control de la ingesta de líquidos y sólidos, apoyo para la realización de actividades básicas de autocuidados e higiene, y una planificación y control estratégicamente diseñados de las actividades.
- Los pacientes abiertamente suicidas requieren un control estrecho sobre todo en los momentos de iniciarse su recuperación
- Los pacientes en fase maníaca son especialmente proclives a entrar en conflicto con las normas, el personal y otros pacientes, y revertir su energía en actividades no dañinas pueden requerir un uso habilidoso de técnicas de distracción, del humor o de contraescalada. Ello puede disminuir notablemente la necesidad de utilizar la contención mecánica o la sedación.
- La utilización del medio y los cuidados para manejar la sintomatología puede evitar el efecto aversivo que puede producirse por la utilización de altas dosis de medicación y que puede comprometer la adherencia a largo plazo al tratamiento.

Se han desarrollado algunas propuestas de medidas que se plantean como alternativas a la hospitalización en algunas circunstancias. Serán analizadas en el apartado dedicado a los programas

## 4.5.2.5. Hospital de día

### **Estudios revisados**

El hospital de día ha sido considerado tanto como una posible alternativa a la hospitalización como al tratamiento ambulatorio. Ambas posibilidades fueron consideradas para la elaboración de la Guía NICE<sup>92</sup>, donde se tomaron en consideración 11 ensayos clínicos (Creed 1990, Creed 1997, Dick 1985, Glick 1986, Herz 1971, Kris 1965, Linn 1979, Meltzoff 1966, Sledge 1996, Tyrer 1979, Weldon 1979<sup>387-397</sup>) para comparar las intervenciones realizadas en el Hospital de Día en relación a las habituales en los ingresos hospitalarios y en diversas modalidades de atención ambulatoria.

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

Tras la hospitalización, comparado con el tratamiento estándar, el hospital de día ha mostrado ser capaz de proporcionar una disminución del número de días de estancia y de reingresos en régimen de hospitalización completa en pacientes con trastorno mental grave tanto en Inglaterra<sup>387-389</sup> como en Estados Unidos<sup>395, 398</sup> donde además de esto hay algún indicio de que esta prestación puede derivar en menor número de muertes por cualquier causa, y conllevar un aumento en la adquisición de empleos.

Están menos claras las ventajas de la hospitalización parcial como alternativa al tratamiento ambulatorio, aunque en Estados Unidos<sup>393, 397, 399</sup> encuentran una disminución en los reingresos, muerte por cualquier causa y mejoría del funcionamiento social en los pacientes seguidos en hospital de día frente a su tratamiento estándar<sup>390</sup> mejor funcionamiento social, mejor puntuación en la evaluación de funcionamiento global, y disminución de reingresos frente a un programa especial de seguimiento ambulatorio al alta. En Inglaterra,<sup>396</sup> también encontró una disminución de las muertes por cualquier causa.

En su mayoría los estudios revisados están realizados en pacientes con enfermedad mental grave (esquizofrenia, trastornos del estado del ánimo, y otros) y no específicamente en pacientes con TB, por lo que la conclusión de la Guía NICE<sup>92</sup> es que hay alguna evidencia de que los hospitales de día puedan representar una alternativa a la hospitalización en algunos casos, y ninguna de que sean preferibles al tratamiento ambulatorio.

## Resumen de la evidencia

1-	El tratamiento en Hospital de Día tras ingreso en la Unidad de Agudos disminuye el número de días de estancia y de reingresos en pacientes con trastorno mental grave <sup>387-390, 393, 395</sup>
2+	El tratamiento en Hospital de Día tras ingreso en la Unidad de Agudos disminuye el número de muertes y mejora la adquisición de empleos <sup>391, 392, 396, 397</sup>
1-	El tratamiento en Hospital de Día no mejora los resultados con respecto al tratamiento ambulatorio <sup>393, 394, 396, 397</sup>

### 4.5.2.6. Centros / unidades de rehabilitación psicosocial, laboral y de inserción en la comunidad

#### 4.5.2.6.1. Centros / unidades de rehabilitación psicosocial

Los centros o unidades de rehabilitación son dispositivos que ofrecen programas de día orientados al entrenamiento de las habilidades que permiten paliar las consecuencias en términos de deterioro o discapacidad de los trastornos mentales. Son dispositivos que en general han sido diseñados más para atender a personas con otros tipos de trastorno mental grave, tradicionalmente considerado como más deteriorante que el TB como los trastornos esquizofrénicos.

#### Estudios revisados y visión general de los hallazgos clínicos

#### 4.5.2.6.2. Preparación laboral y empleo con apoyo

Los datos sobre el acceso a la formación y el empleo de las personas con TB son muy discrepantes<sup>92, 400-402</sup>. Hay estudios que apuntan a que el capital humano que se pierde anualmente a causa del TB es mayor que el debido a depresión mayor<sup>403, 404</sup>. El trabajo es considerado por las personas con TB como una fuente importante de bienestar<sup>92, 405</sup>. Existen pruebas de que la capacidad de reconocer y prevenir la aparición de episodios agudos por parte de las personas con TB mejora la adaptación laboral<sup>92, 328, 332</sup>.

En la Guía NICE<sup>92</sup> se revisaron las pruebas de los dos tipos de intervención en este terreno cuya eficacia ha sido demostrada mediante ensayo<sup>92</sup>:

- La preparación laboral (*pre-vocational training*) incluye todas las modalidades de intervención en las que se realiza un período de preparación previo a la búsqueda de un trabajo competitivo. Este período puede concretarse mediante trabajo en un medio protegido previo al trabajo normalizado o mediante entrenamiento en habilidades necesarias para buscar o mantener el empleo.
- El término empleo con apoyo se refiere a los programas que pretenden ayudar a los pacientes a acceder de modo inmediato a empleos competitivos y mantenerse en ellos.

En ambas modalidades la motivación de los pacientes puede estimularse, entre otros medios, mediante la adición de una intervención psicológica o el pago por parte del programa.

### Estudios revisados

En la Guía NICE<sup>92</sup> se toman en consideración trece ensayos clínicos (Beard 1963, Becker 1967, Bell 1993, Beutel 2005, Blankertz 1996, Bond 1986, Brien 2003, Dincin 1982, Griffiths 1974, Kline 1981, Okpaku 1997, Vauth 2005, Wolkon 1971<sup>406-418</sup>) que comparan la preparación laboral con el tratamiento estándar desde el hospital o la comunidad, y con modalidades de preparación laboral complementadas con intervenciones psicológicas o pago en metálico. En nuestra revisión no hemos encontrado trabajos que permitan completar este panorama.

En cuanto al empleo con apoyo, en la Guía NICE<sup>92</sup> 2006 se revisan también nueve ensayos (Bond 1995, Cook, 2005, Chandler 1996, Drake 1994, 1999, Gervery 1994, Lehman 2002, Mcfarlane 2000, Mueser 2001<sup>419-427</sup>) que comparan los programas de empleo con apoyo con atención estándar y con la preparación laboral. Tampoco hemos encontrado en nuestra revisión nuevas aportaciones a este respecto.

### Visión general de los hallazgos clínicos

En cuanto a la **preparación laboral**, los resultados son congruentes entre sí. La evidencia parece mostrar que el *pre-vocational training* es superior al tratamiento estándar a la hora de favorecer la inserción laboral (en la tasa de empleo y en la de retención). Los resultados mejoraron aún más si se añadía a la intervención de estudio una intervención psicosocial específica adicional o el pago por la participación en el programa.

Estos resultados sin embargo deben contemplarse con cautela, ya que en la mayoría de los estudios revisados la población sobre la que se realiza la intervención son pacientes con enfermedad mental grave (mayoritariamente esquizofrenia)

y muy pocos de los estudios revisados incluyen en su población pacientes con TB (y los que incluyen pacientes con este diagnóstico solo los incluyen en pequeños porcentajes). Además los resultados son poco aplicables a nuestro sistema de salud debido a que la mayoría de estudios analizados se han realizado en Estados Unidos, cuyo patrón estándar es muy diferente al europeo en general y al español en particular. Por otra parte los criterios de exclusión de varios de los estudios revisados son estrictos, lo que puede ocasionar la exclusión de la población de estudio de una parte importante de nuestra población diana, por ejemplo pacientes con abuso de sustancias.

El **empleo con apoyo** parece mostrar ventajas tanto frente al tratamiento estándar como a la preparación laboral a la hora de mantenerse en el puesto de trabajo. Al igual que en lo referente a la preparación laboral, la mayoría de los estudios revisados la población sobre la que se realiza la intervención son pacientes con enfermedad mental grave (mayoritariamente esquizofrenia, tienen unos criterios de exclusión muy estrictos y han sido realizados en contextos asistenciales y laborales muy diferentes al nuestro por lo que su aplicabilidad es dudosa.

### Resumen de evidencia:

1-	La preparación laboral mejora la tasa y retención de empleo comparada con el tratamiento estándar <sup>406-408, 411, 412, 418, 428</sup> .
1+	El empleo con apoyo es más efectivo que el tratamiento estándar para el mantenimiento del puesto de trabajo <sup>420, 421</sup> .
2++	El empleo con apoyo es más efectivo que la preparación laboral para el mantenimiento del puesto de trabajo <sup>419, 422-427</sup> .

### 4.5.2.6.3. Dispositivos sociales para la inserción en la comunidad

#### Estudios revisados

No hay una revisión sistemática de este aspecto en la Guía NICE<sup>92</sup>. En nuestra búsqueda hemos encontrado una revisión sistemática de la evidencia en materia de alojamiento, prestación que, en nuestro país, es frecuentemente ofertada desde el Sistema Nacional de Salud. En un metanálisis de calidad alta (Stephen 2009<sup>429</sup>) revisan los trabajos que ponen a prueba 44 alternativas de alojamiento en 30 estudios. Clasifican las alternativas residenciales en tres modelos que podríamos deno-

minar: residencia con cuidados y tratamiento, residencia con enfoque rehabilitador y objetivos de normalización y alojamiento permanente con apoyo. A estos habría que añadir un “alojamiento no estructurado” que incluiría el alojamiento estándar utilizado como control en algunos estudios y alternativas no estructuradas como las ofertadas a personas sin hogar.

### Visión general de los hallazgos clínicos

Todas las alternativas estructuradas demostraron mejores resultados que las no estructuradas en estabilidad en el alojamiento, reducción de síntomas psiquiátricos (la residencia con cuidados y tratamiento), reducción de la hospitalización (la residencia con cuidados y tratamiento y el alojamiento permanente con apoyo) y en la satisfacción de los usuarios (el alojamiento permanente con apoyo). Hay que considerar que se trata de estudios realizados con pacientes con trastorno mental grave y no específicamente con TB.

### Resumen de la evidencia

1+	Los usuarios de alternativas de alojamiento estructuradas presentan mayor estabilidad en el alojamiento <sup>429</sup>
1+	Los usuarios de residencia con cuidados y alojamiento permanente con apoyo presenta un reducción de los síntomas psiquiátricos <sup>429</sup>
1+	Los usuarios de alojamiento permanente con apoyo presentan mayor satisfacción con el servicio <sup>429</sup>

#### 4.5.2.7. Equipos de atención domiciliaria en crisis

En Inglaterra se han desplegado equipos especializados en la atención domiciliaria en crisis con una responsabilidad territorial. Estos equipos podrían ser una alternativa a la urgencia hospitalaria y reducir la estancia en el hospital. En la Guía NICE<sup>92</sup> se revisan las posibles pruebas de la utilidad de estos equipos en la atención a los pacientes con TB. En nuestro país no existen este tipo de recursos.

### Estudios revisados y hallazgos clínicos

Los siete estudios realizados en cuatro países (Inglaterra (Johnson 2005, Muijen 1992<sup>430, 431</sup>), Estados Unidos (Pasamanick 1964, Stein 1980,<sup>432, 433</sup>), Canadá (Fenton 1998, Fenton 1979<sup>434, 435</sup>) y Australia (Hoult 1981<sup>436</sup>) arrojan resultados poco con-

cluyentes, salvo quizás en su mejor aceptación por parte de los pacientes<sup>92</sup>. Parece que hay tendencia a la mejoría de variables como mortalidad y hospitalización, aunque los resultados no son concluyentes. Por otro lado no hemos encontrado datos empíricos que apoyen la mejoría de la satisfacción que se refleja en la Guía NICE<sup>92</sup>. Hay que considerar que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes incluidos en estos estudios padecían TB

#### 4.5.2.8. Tratamiento asertivo comunitario

Los equipos de tratamiento asertivo comunitario (TAC) proporcionan atención a un número limitado de pacientes con un trastorno mental grave desde un equipo multiprofesional cuyos miembros comparten la responsabilidad de la atención a cada uno de los pacientes. Estos equipos pretenden hacerse cargo del conjunto de necesidades de atención de estos pacientes proporcionando desde el control o la administración de la medicación hasta las medidas de apoyo social, pasando por los cuidados o la rehabilitación. Trabajan predominantemente en el domicilio o el entorno natural de los pacientes y adoptan una postura asertiva para acercar el tratamiento a personas que no están motivadas a buscarlo por ellas mismas.

Se diferencian de los programas de coordinación de cuidados que hemos incluido en el apartado anterior en que esos pretenden coordinar la acción de diferentes dispositivos y profesionales que pueden actuar simultánea o sucesivamente sobre un paciente, y los de tratamiento asertivo comunitario pretenden responder desde un solo equipo a las distintas necesidades que este pueda presentar. Existe una modalidad de *Case Management* intensivo que es muy similar al TAC en cuanto a la postura asertiva y a la intensidad del tratamiento, y al bajo número de pacientes a cargo. En los estudios comparativos el TAC y el *Case Management* Intensivo suelen incluirse en el mismo grupo que se denominan de Tratamiento Intensivo.

En España se han puesto en marcha programas de estas características para atender pacientes con trastorno mental grave en general en algunas comunidades autónomas, y para atender a pacientes con características especiales (como las personas sin hogar) en otras. En la Estrategia en Salud Mental del SNS<sup>437</sup> se proponen los Planes Integrados de Atención para las personas con TMG, en los que se recomienda que se utilicen formas organizativas orientadas a mejorar la continuidad de la asistencia, reducir el número de hospitalizaciones y mejorar el funcionamiento social y la calidad de vida. Los modelos organizativos de referencia que se proponen son el Tratamiento Asertivo Comunitario (TAC) y los Programas de Continuidad de Cuidados (PCC).

Los programas de TAC han sido frecuentemente comparados con otras alternativas de atención como el tratamiento estándar, los programas de rehabilitación

proporcionados desde el hospital o los programas de *case management* mediante ensayos aleatorizados.

## Estudios revisados

En la Guía NICE<sup>92</sup> se revisaron 13 trabajos que comparaban el tratamiento asertivo comunitario con el tratamiento estándar en Estados Unidos (Bond 1988, 1990, Fekete 1998, Hampton 1992, Hendrickx 1997, Morse 1992, Quinlivan 1995, Rosenheck 1993, Test 1991<sup>438-446</sup>), Inglaterra (Audini 1994<sup>447</sup>), los países escandinavos (Aberg 1995<sup>448</sup>) y Holanda (Dekker 2002<sup>449</sup>). En nuestra revisión, (además de la revisión Cochrane del TAC de 1998 (Marshall 1998<sup>450</sup>), que está en proceso de actualización), encontramos uno posterior en Holanda de (Sytema 2007<sup>451</sup>) que confirma los hallazgos de los anteriores. También se han incluido una revisión sistemática que recoge estudios ingleses (Burns 2007<sup>452</sup>), y la reciente revisión Cochrane sobre el Tratamiento Intensivo (que incluye el TAC y el *Case Management* Intensivo) de Dieterich 2011<sup>453</sup>. El estudio de efectividad REACT (Killaspy 2006<sup>454</sup>) que compara el TAC con el tratamiento habitual, que en el Reino Unido incluye a través del *Care Programe Approach* los componentes esenciales del *case management*, encuentra que las diferencias a favor del TAC son menores de las encontradas en los estudios americanos. Se revisaron también cuatro trabajos en los que el término de comparación eran programas de rehabilitación de base hospitalaria (Chandler 1997, de Cangas 1994, Lafave 1996, Marx 1973<sup>455-458</sup>) y seis, todos ellos americanos, en los que se comparaba con programas de *case management* (Bush 1990, Drake 1998, Essock 1995, Jerrell 1995, Morse 1997, Quinlivan 1995<sup>444, 459-463</sup>).

## Visión general de los hallazgos clínicos

Las diferencias a favor del tratamiento asertivo comunitario frente al tratamiento estándar son menos claras en Europa (donde el tratamiento estándar incluye intervenciones orientadas a asegurar el tratamiento) que en Estados Unidos. Allí aparecen diferencias en el número de días de hospitalización y la capacidad de vivir independientemente, así como en las pérdidas en el seguimiento. Habría una discreta evidencia a favor de la utilización del tratamiento asertivo comunitario como alternativa a los programas de rehabilitación de base hospitalaria, aunque hay que reseñar que no había pacientes bipolares incluidos en estos estudios. Las comparaciones frente a *case management* fueron favorables en cuanto a la capacidad de mantener un alojamiento estable, pero fueron favorables al *case management* en el número de pacientes perdidos.

En la reciente revisión Cochrane sobre el tratamiento intensivo (TI)<sup>453</sup> que incluye el TAC y el *Case Management* Intensivo, se encontró que el tratamiento intensivo es efectivo para mejorar muchos resultados relevantes para los pacientes

con enfermedades mentales graves. En comparación con la atención estándar, se observó que el tratamiento intensivo reduce la hospitalización y aumenta la retención en la atención. También mejoró el funcionamiento social a nivel global, aunque el efecto del tratamiento intensivo sobre el estado mental y la calidad de vida sigue siendo incierto. El tratamiento intensivo es importante al menos para los pacientes con enfermedades mentales graves que están en el subgrupo de pacientes con un nivel alto de hospitalización (cerca de cuatro días/mes en los dos últimos años) y la intervención debe realizarse de acuerdo al modelo original. No está claro, sin embargo, cuál es el beneficio que proporciona el tratamiento intensivo aparte del enfoque menos formal del tratamiento no intensivo. Hay que tener en consideración que el número de pacientes bipolares incluidos en estos trabajos es muy bajo y en algunos de ellos, como se ha señalado, nulo.

### Resumen de la evidencia

1+	El tratamiento asertivo comunitario favorece una menor duración de la hospitalización, una mayor autonomía del paciente y menores pérdidas en seguimiento frente al tratamiento estándar <sup>427, 438-454, 464-467</sup> .
1+	El tratamiento asertivo comunitario ofrece mejores resultados en mantenimiento de alojamiento estable comparado con <i>case management</i> <sup>443, 444, 459-461, 468</sup> .
1+	El tratamiento asertivo comunitario es más eficaz que los tratamientos rehabilitadores de base hospitalaria <sup>455-458</sup> .

### 4.5.3. Programas Asistenciales

#### 4.5.3.1. Programa de continuidad de cuidados / *case management*

Los pacientes con TB, como aquellos que padecen otros trastornos mentales graves, con frecuencia utilizan simultánea o sucesivamente dispositivos de atención a la salud mental de distinto tipo en los que son atendidos por diferentes profesionales. Los PCC, *Case Management* o el *Care Programme Approach* inglés, tienen como objetivos lograr que los pacientes utilicen en todo momento los dispositivos disponibles más adecuados y lo hagan del mejor modo posible, así como coordinar el trabajo de los distintos profesionales – o cuidadores legos

– que desde cada uno de esos dispositivos actúan sobre un mismo paciente. Para lograr estos objetivos a cada paciente se le asigna un coordinador de cuidados (o *case manager*) que le acompaña en el proceso de atención y coordina las acciones del sistema sobre el paciente. El grado en el que estos coordinadores de cuidados participan a su vez en el proceso de atención como proveedores directos de cuidados o tratamiento y en el que utilizan de modo planificado su propia relación con el paciente como elemento terapéutico es variable, desde los programas en los que se limitan a gestionar las condiciones para que los pacientes puedan acceder a los servicios, a aquellos llamados de *case management* clínico o intensivo, en los que constituyen un ingrediente central del proceso de atención.

### **Estudios revisados**

Para la Guía NICE<sup>92</sup> se revisaron 13 ensayos que comparaban esta modalidad de atención con atención estándar en Inglaterra (Ford 2001, Holloway 1998, Marshall 1995, Muijen 1994, Tyrer 1995, Tyrer 1979<sup>396, 469-473</sup>), los países escandinavos (Bjorman 2002<sup>474</sup>) o los Estados Unidos (Bruce 2004, Curtis 1992, Franklin 1987, Jerrell 1995, Macias 1994, Quinlivan 1995, Solomon 1994<sup>444, 468, 475-479</sup>). Sólo en dos de ellos<sup>477, 478</sup> el número de pacientes asignados a cada coordinador de cuidados era superior a 15. Hemos encontrado dos revisiones sistemáticas (Burns 2007 Smith 2007<sup>452, 466</sup>) y tres ensayos (Burns 1999, Killaspy 2006, Lichtenberg 2008<sup>454, 464, 465</sup>) publicados con posterioridad.

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

En base a estos estudios puede sostenerse que los programas de coordinación de cuidados pueden mejorar los resultados en variables como el número de días de hospitalización o la adherencia a la medicación, aunque no se ha podido demostrar que mejoren la calidad de vida, otras variables clínicas o mortalidad. Los resultados son poco concluyentes, dependen también de las características del estándar con el que se comparan (muy diferentes en los diferentes estudios) y hay que tener en cuenta que, en todos los casos, se llevan a cabo con pacientes que sólo en muy pequeño porcentaje padecen TB.

En la Guía NICE<sup>92</sup> se consideran cuatro estudios que comparaban programas de *case management* clínico, con otros de enfoque más de gestión de recursos en Inglaterra<sup>464, 480</sup> y Australia<sup>481, 482</sup>. Los resultados no son concluyentes en la mayoría de las variables estudiadas, aunque existe una improbable diferencia significativa en mortalidad y número de días de ingreso a favor del *case management* clínico. La Guía NICE<sup>92</sup> pasa por alto una diferencia estadísticamente significativa encontrada en uno de los estudios<sup>481</sup> en los resultados en cuanto a funcionamiento social obtenidos con la modalidad más intensiva.

Las dos revisiones sistemáticas<sup>452, 466</sup> y los tres ensayos posteriores<sup>454, 464, 465</sup> que hemos encontrado no aportan información que permita cuestionar las conclusiones de la NICE<sup>92</sup>.

En nuestro país funcionan programas de coordinación de cuidados o *case management*, muchas veces desplegados desde los centros o unidades de salud mental, en un buen número de comunidades autónomas<sup>370, 483</sup>. Aunque, como ha sucedido en los otros países en los que se han desarrollado, se pusieron en marcha pensando sobre todo en trastornos del espectro esquizofrénico, que constituyen la mayor parte de sus beneficiarios. Existe un estudio de efectividad de estos programas sobre datos de un registro acumulativo de casos psiquiátricos en Madrid que demuestra su eficacia en la reducción de días de ingreso y urgencias, pero los pacientes están diagnosticados de esquizofrenia<sup>483</sup>.

### Resumen de la evidencia

1+	Los programas de coordinación de cuidados disminuyen los días de hospitalización, las visitas a Urgencias y mejoran la adherencia a la medicación, aunque no puede afirmarse que lo hagan con la calidad de vida, otras variables clínicas o la mortalidad <sup>370, 469, 474, 483</sup> .
----	--

#### 4.5.3.2. Programas de atención temprana

En los últimos años, la acumulación de pruebas de que el pronóstico de trastornos mentales graves como la esquizofrenia depende en gran medida del modo en el que se desarrollan las primeras fases de la enfermedad, han llevado al desarrollo de programas de intervención temprana tanto en Inglaterra<sup>484, 485</sup> como en los países escandinavos,<sup>486, 487</sup> o Australia<sup>488-493</sup>. Estos programas tienen en común la pretensión de facilitar la detección (en las fases iniciales o en los pródromos) y el tratamiento precoz, con ánimo de retrasar o evitar la aparición de las manifestaciones clínicas del trastorno o disminuir el tiempo de psicosis no tratada, que parece asociarse con la mala evolución. Los programas de intervención precoz han fundamentado la propuesta de intervenciones específicas para cada fase del trastorno. Se han desarrollado específicamente para esquizofrenia y hay poca literatura específica sobre TB, aunque también existe un importante retraso en el momento de diagnosticar el trastorno y empezar el tratamiento eficaz, lo que haría aconsejable ensayar estrategias en el mismo sentido.

Los equipos de intervención precoz cuyos resultados se evalúan en la Guía NICE<sup>92</sup> son equipos multidisciplinares cuyo objetivo es vincularse a los pacientes con

síntomas iniciales para disminuir el rango de tiempo de psicosis no tratada. Dentro del concepto de intervención temprana se incluyen la identificación precoz y el tratamiento inicial. Sin embargo, la Guía NICE<sup>92</sup> centra su revisión en distintas formas de tratamiento y no aborda la identificación precoz de pacientes con trastornos psicóticos.

### **Estudios revisados**

Para la elaboración de la Guía NICE<sup>92</sup> se tuvieron en cuenta seis ensayos (Craig 2005, Jorgensen 2000, Kuipers 2004, Linszen 1996, Mcgorry 2002, Zhang 1994<sup>485, 494-498</sup>). En nuestra búsqueda hemos incluido dos estudios posteriores (Bertelsen 2008, Gafoor 2010<sup>499, 500</sup>) y 6 revisiones sistemáticas (Gottinder 2002, Killackey 2006, Marshall 2006, Olsen 2006, Penn 2005, Singh 2006<sup>501-506</sup>) que apuntarían en el mismo sentido.

### **Visión general de los hallazgos clínicos**

Hay indicios de que estas intervenciones son eficaces en personas con primeros episodios psicóticos (aunque no específicamente en bipolares) en términos de prevenir las pérdidas de contacto con los servicios y reducir las hospitalizaciones. Existen discrepancias entre dos estudios en cuanto a los resultados de funcionamiento global de los pacientes (medidos con la escala Global Assessment of Function (GAF)), ya que en uno de ellos<sup>495</sup> el resultado a 6 meses es favorable a la intervención, mientras que en el otro<sup>494</sup> el resultado a 12 meses es desfavorable. El hecho de que las intervenciones recogidas en los estudios sean diferentes podría estar influyendo en esta divergencia de resultados.

En cualquier caso, estos resultados deben ser considerados con cautela ya que dos de los estudios<sup>485, 496</sup> presentan como criterio de exclusión la concurrencia de problemas o abuso de drogas, que es una variable presente muy frecuentemente en la población que atendemos habitualmente, con lo cual los resultados no serían directamente extrapolables. Además, en ocasiones existen diferencias entre los grupos de intervención y los controles en el número de horas que está disponible el servicio, o la tasa de pacientes por profesional, por lo que los resultados podrían estar influidos por estos factores no estrictamente relacionados con el tipo de intervención (formación de los profesionales, creación de programas específicos para primeros episodios, etc.). Por otra parte, ninguno de los estudios revisados está realizado en nuestro país (2 en Gran Bretaña, 1 en Holanda, 1 en China, 1 en Estados Unidos y 1 en Dinamarca) y lo que en cada estudio se considera tratamiento o cuidado estándar varía enormemente, ya que depende de la estructura, organización y cobertura de los servicios de salud mental de cada país.

## Resumen de la evidencia

1+	Los programas de atención temprana a la psicosis previenen las pérdidas de contacto con los servicios y reducen las hospitalizaciones <sup>485, 495, 498, 501-506</sup>
----	---

### 4.5.3.3. Otras propuestas de organización de las intervenciones

#### Estudios revisados

Para la elaboración de la Guía NICE<sup>92</sup> se tomaron en cuenta estudios que presentaban otras propuestas de organización de las intervenciones sometidas a contraste empírico (Araya 2003, Baker 2001, Blanchard 1995, Dietrich 2004, Finley 2003, Katon 2001, Katzelnick 2000, Mann 1998, Rollman 2002, Rost 2002, Simon 2003, Simon 2000, Unutzer 2002 Wells 2002<sup>362, 507-519</sup>). En nuestra revisión hemos encontrado 5 artículos posteriores a la publicación de la última Guía NICE<sup>92</sup>. Dos de ellos (Flood 2006, Ruchlewska 2009<sup>520, 521</sup>) presentan una temática diferente al resto, ya que abordan el impacto de los acuerdos firmados por los pacientes sobre las acciones a realizar en caso de presentar clínica de descompensación el primero, y el segundo de los planes de crisis. Otros dos entrarían en la categoría de intervención múltiple más apoyo telefónico (Bauer 2006, Bauer 2006, Kilbourne 2008<sup>360, 361, 522</sup>) y el último se refiere a la implementación de guías (Bauer 2008<sup>523</sup>).

#### Visión general de los hallazgos clínicos

Pese al intento de agrupar las diferentes intervenciones en función de características comunes, la realidad es que cada estudio incluye acciones muy distintas, incluyendo niveles diferentes de intervención (atención primaria, especializada...), por lo que los resultados son escasamente comparables entre sí. Además de esto, ninguno de los estudios revisados está realizado en nuestro país (14 en Estados Unidos, 4 en Gran Bretaña y 1 en Chile). Esto implica que lo que en cada estudio se considera tratamiento o cuidado estándar varía enormemente, ya que depende de la estructura, organización y cobertura de los servicios de salud mental de cada país, por lo que los resultados no serían directamente aplicables a nuestro sistema de salud. Por otro lado, la mayoría de los estudios se han realizado en sujetos diagnosticados de depresión, siendo el diagnóstico de los pacientes de TB únicamente en tres estudios<sup>360, 362, 522</sup>.

#### 4.5.3.4. Programas específicos de atención a las personas con trastorno bipolar

No existen estudios que se ajusten a la metodología elegida en esta guía que comparen programas o unidades específicas para la atención a los pacientes con TB con otras alternativas de tratamiento. Existen diversas experiencias en nuestro país y en base a las mismas se han planteado en el grupo algunas recomendaciones generales. Sería necesario que se realicen estudios posteriores en este campo.

#### 4.5.4. Recomendaciones

##### **Generalidades**

##### **Continuidad de cuidados**

√	Se debe garantizar la continuidad de cuidados, asegurando que sea un mismo profesional el que actúe como referente para el paciente y sus cuidadores en distintos momentos del proceso.
√	Estas actividades deben estructurarse en base a programas definidos y evaluables basados en la evidencia disponible.

##### **Colaboración entre profesionales pacientes, familiares y asociaciones de autoayuda**

√	<p>El plan de atención a los pacientes bipolares debe otorgar un papel importante a los autocuidados aunque, en función de la evolución de la enfermedad, en algunos momentos las decisiones pueden tener que ser tomadas por el profesional sanitario en contacto con los cuidadores informales (siempre informando al paciente).</p> <p>El autocuidado puede estar facilitado por las organizaciones de autoayuda que disponen de programas específicos para entrenar el autocuidado.</p>
---	---

## Dispositivos

### Atención Primaria de Salud

√	<p>Dado que ambos van a actuar secuencial o simultáneamente sobre el paciente, los servicios de atención primaria y especializada deberían establecer programas integrados de atención que deberían incluir<sup>92</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Control periódico en atención primaria y especializada del estado psicopatológico y el funcionamiento personal y social para asegurar que los síntomas, incluidos los subumbral, son tratados si interfieren en el funcionamiento personal y social.</li><li>• Protocolos claros para la administración y control de tratamientos farmacológicos y psicosociales.</li><li>• Acuerdos claros entre los profesionales de los distintos niveles asistenciales sobre el reparto de tareas y responsabilidades.</li><li>• Planes de tratamiento escritos y acordados con el paciente y, cuando proceda, con sus cuidadores informales, que promuevan el autocuidado.</li></ul>
---	---

### Centros/Unidades de Salud Mental

√	<p>A los pacientes con trastorno bipolar debería ofertárseles en el centro de salud mental, además de atención por un equipo multidisciplinar adaptada a sus necesidades, contacto con un profesional de referencia que asegure la continuidad de cuidados y la coordinación entre los profesionales de ese o otros dispositivos que deben actuar sucesiva o simultáneamente sobre el paciente.</p>
---	---

### Unidades de Hospitalización

√	<p>La hospitalización debe considerarse en los pacientes con trastorno bipolar cuando existe un riesgo de que se produzca un daño importante para él o para su entorno. La unidad de hospitalización debe proporcionar un entorno de apoyo, seguro, emocionalmente acogedor e interculturalmente sensible con un alto nivel de compromiso por parte del personal.</p>
---	---

### Hospitales de Día

√	<p>La hospitalización parcial podría considerarse una alternativa posible para disminuir la estancia en hospitalización completa en pacientes agudos con depresión bipolar grave o para el tratamiento de cicladores rápidos caracterizados por depresión severa o hipomanía.</p>
---	---

## Centros/unidades de rehabilitación psicosocial

√	La utilización de recursos específicos de rehabilitación en régimen de día para pacientes con trastorno bipolar debe reservarse para aquellos casos en los que éstos puedan estar indicados por una limitación funcional que los requiera.
---	--

## Programas

### Programas de coordinación de cuidados / *case management*

√	Los programas de coordinación de cuidados o <i>case management</i> podrían ofrecer una vía eficaz para garantizar la continuidad de cuidados y la coordinación de los distintos profesionales que han de actuar simultánea o sucesivamente sobre un mismo paciente con trastorno bipolar.
---	---

### Tratamiento asertivo comunitario

√	En el caso de los pacientes con trastorno bipolar, la indicación de programas de tratamiento asertivo comunitario debería reservarse sólo para pacientes con un alto uso de la hospitalización y graves dificultades para implicarse en el tratamiento por otros métodos.
---	---

### Equipos de atención domiciliaria en crisis

√	Los equipos multidisciplinares de intervención domiciliaria en crisis pueden suponer una alternativa a la urgencia hospitalaria y la hospitalización.
√	Las razones para el uso de ésta y otras medidas para favorecer la permanencia en su medio de los pacientes deben contrapesarse con consideraciones sobre los riesgos y la carga familiar.

### Intervención temprana

√	Los pacientes con trastorno bipolar pueden beneficiarse de programas de atención precoz que se han desarrollado para personas con psicosis y que deberían servir para proporcionar una atención altamente especializada en diagnóstico, e intervenciones, farmacológicas, psicológicas, sociales, ocupacionales y educativas adecuadas para esta población y disminuir el período de tiempo en el que el trastorno está presente sin recibir tratamiento adecuado.
---	--

## Otras propuestas de organización de la atención

√	La coordinación entre las actividades realizadas en la atención primaria de salud y la atención especializada debe ser garantizada en los términos establecidos en el apartado sobre el papel de la atención primaria de salud.
---	---

## Programas específicos

√	Para los centros de salud mental se recomienda la articulación de programas específicos para trastorno bipolar que organicen la intervención de los distintos miembros del equipo multiprofesional garantizando la provisión de tratamientos farmacológicos y psicosociales y cuidados, apoyo y la relación con atención primaria de salud.
√	Las unidades especializadas en trastorno bipolar pueden jugar un papel en la atención a casos especiales o en la provisión de segundas opiniones, aunque los pacientes no deberían perder en ningún caso vínculo con los dispositivos estándar que garanticen la necesaria proximidad y el carácter asertivo que requieren algunas actuaciones.

## Inserción Laboral

### Preparación laboral

√	Los servicios de salud mental en colaboración con otras agencias deberían poder ofertar a las personas con trastorno bipolar preparación laboral
---	--

### Empleo con apoyo

√	Los servicios de salud mental en colaboración con otras agencias deberían poder ofertar a las personas con trastorno bipolar empleo con apoyo.
---	--

## Dispositivos Sociales

### Alojamiento

√	La provisión de alternativas residenciales estructuradas puede ser considerada como una posibilidad en pacientes con dificultades para mantenerse en un alojamiento autónomo, con gran uso de la hospitalización o con dificultades para mantener la adherencia al tratamiento, adaptando el tipo de alternativa residencial a las necesidades del paciente. Se puede valorar su utilización en aquellos casos que requieran algún grado de supervisión para las actividades de la vida diaria, evidencia de carencia o debilitamiento de los soportes familiares y del fracaso reiterado de otras alternativas de soporte comunitario.
---	---



# 5. Tratamiento del trastorno bipolar en situaciones especiales

## 5.1. Tratamiento del trastorno bipolar en la infancia y la adolescencia

- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para el trastorno bipolar de niños y adolescentes?

El tratamiento del TB en niños y adolescentes plantea a los profesionales una mayor complejidad, ya que si bien en la práctica clínica habitual se han seguido pautas similares a las de la población adulta, se deben tener en cuenta consideraciones específicas de este grupo de edad, tales como su mayor sensibilidad a los efectos secundarios, o la dificultad para establecer una buena relación terapéutica. Cabe señalar que el diagnóstico precoz en población infanto-juvenil es especialmente importante porque el adecuado manejo de la enfermedad puede prevenir la pérdida de oportunidades sociales, educativas y laborales que a la vez influyen en el impacto de la enfermedad en la edad adulta.

Por otra parte existen menos estudios tanto con tratamientos farmacológicos como psicosociales en esta población. En la población pediátrica, para cada una de las medicaciones hay un único estudio disponible para evaluar la eficacia, a excepción del metilfenidato para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) comórbido con TB, en el que hay 2.

En la mayoría de los estudios no es posible diferenciar el efecto de los tratamientos según grupos de edad, ya que el número de pacientes es pequeño como para poder analizar por separado adolescentes y niños. Las limitaciones de reclutamiento hacen que en la mayoría de los estudios incluyan solo TB I o un grupo de pacientes con distintos diagnósticos: TB I y TB II y en ocasiones también TB NOS. En la mayoría de los estudios existe elevada comorbilidad con otros trastornos del eje I, especialmente con TDAH y en ocasiones también con trastorno de conducta o trastorno oposicionista desafiante (TOD). Esto hace que existan limitaciones a la hora de generalizar los resultados a poblaciones en las que la comorbilidad no sea tan acusada.

## Estudios analizados

Se han revisado 11 estudios del tratamiento farmacológico en la manía aguda (Del Bello 2007, Del Bello 2006, Del Bello 2002, Findling 2009, Geller 1998, M Haas 2009, Kafantaris 2004, López-Larson 2006, Tohen 2007, Wagner 2006, Wagner 2009<sup>104, 123, 198, 524-531</sup>); uno de depresión (Del Bello 2009<sup>532</sup>); dos de mantenimiento (Correll 2007, Findling 2005<sup>252, 533</sup>); y cinco de comorbilidad (Barzman 2006, Findling 2007, Scheffer 2005, Tramontina 2009 Zeni 2009<sup>534-538</sup>). También dentro de los tratamientos psicosociales se han revisado dos estudios (Fristad 2006, Miklowitz 2008<sup>539, 540</sup>). No se ha incluido ningún estudio con datos de TB NOS por lo equívoco del concepto, especialmente en población pediátrica, y porque en todos los casos se trata de estudios en los que hay pacientes con distintos diagnósticos (TB NOS, sujetos con riesgo de TB, ciclotimia) y con muy pequeño tamaño muestral, lo que hace muy difícil valorar los resultados referidos exclusivamente a este grupo diagnóstico.

## Visión general de los hallazgos clínicos

### Manía aguda

En la manía aguda se ha revisado el uso de antipsicóticos de segunda generación en adolescentes. Con respecto a la **quetiapina** hay un único estudio<sup>524</sup> que compara la utilización de dos dosis (quetiapina 400 mg/d, 600 mg/d) frente a placebo. Muestra que es eficaz (cambio en YMRS -14.25 (SE 0.964), -15.60 (0.967) y -9.04 (1.119)) para cada dosis respectivamente ( $P < 0.001$ ) frente a placebo. Hay pocos datos disponibles al estar el estudio en formato póster. Elevado número de abandonos (en torno al 20%). Tasas de efectos adversos metabólicos y cardiacos mayores en los pacientes tratados con quetiapina. Efectos adversos más frecuentes en aquellos pacientes con tratamiento con estimulantes. Hay otro estudio que compara la **quetiapina frente al valproato**<sup>525</sup>, que presenta un resultado negativo y es de calidad baja.

El estudio con **olanzapina**<sup>198</sup>, que lo compara frente a placebo, muestra que es eficaz con un elevado tamaño del efecto (0.84 para el cambio en YMRS, NNT respuesta 3.80, 95% CI=2.44–8.54 y remisión: 4.14, 95% CI=2.74–8.53). Sin embargo hay un elevado número de abandonos (20.6% olanzapina) y una importante repercusión de los efectos secundarios, sobre todo a nivel metabólico (NNT/NNH para aumento de peso 2.50/3.80=0.66).

Con la **risperidona** el estudio revisado<sup>527</sup> muestra que es eficaz, aunque no se reporta el tamaño del efecto en el artículo. No se observó ningún efecto dosis-respuesta, ni diferencias en ninguna de las variables principales o secundarias entre las 2 dosis de risperidona. El NNT calculado a partir de los datos es de 3. Peor tolerabilidad de la dosis mayor, con mayor tasa de abandonos (10% de abandonos con una dosis de risperidona de 0.5-2.5 mg/d, y del 25% con una dosis de 3-6

mg/d); y con una tasa de abandonos por efectos adversos del 6% para la dosis menor, y del 10% para la dosis mayor.

El estudio con **aripirazol**<sup>526</sup> compara dos dosis (10 mg/d y 30 mg/d) con placebo y muestra unos resultados de eficacia. El tamaño del efecto no se reporta en el artículo. Se produce un cambio en la variable principal (YMRS) significativo para ambas dosis de aripirazol frente a placebo (aripirazol 10 mg -14.2 vs. -8.2;  $P < .0001$  y aripirazol 30 mg (-16.5 vs. -8.2;  $P < .0001$ ), con un NNT (calculado a partir de los datos) de 4. Las tasas de abandono son mayores para la dosis más alta de aripirazol (el 14,3% para la dosis de 10 mg/d, y el 22,2% para la dosis de 30 mg) y también las tasa de abandono debida a efectos adversos (4% frente a 7%).

Con respecto a los anticonvulsivos se han revisado tres estudios que en general han mostrado efectos negativos en esta población. El estudio sobre **valproato de liberación retardada**<sup>531</sup> presenta un resultado negativo con una elevada tasa de abandonos (27%). El de la **oxcarbacepina**<sup>530</sup> también presenta un resultado negativo y una tasa elevada de abandonos (34%). Por último, el de **topiramato**<sup>541</sup>, presenta importantes deficiencias metodológicas, y también da resultados negativos.

### **Depresión aguda bipolar**

El estudio de **quetiapina** en el tratamiento de la depresión aguda en el TB en niños y adolescentes<sup>532</sup> muestra resultados negativos y tiene una calidad baja por el pequeño tamaño muestral.

### **Mantenimiento y prevención de recaídas**

Los estudios publicados sobre la utilización del **aripirazol** en niños y adolescentes como tratamiento de mantenimiento y prevención de recaídas<sup>252, 533</sup>, son de calidad baja y no son evaluables al no aportar datos de eficacia.

### **Comorbilidad**

En cuanto a la comorbilidad, tan frecuente en niños y adolescentes, existen más estudios para el caso del **Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad** (TDAH). En concreto se han revisado 4, con aripirazol, metilfenidato y sales de anfetaminas. El estudio con **aripirazol**<sup>537</sup> es de calidad baja por tener un tamaño muestral pequeño. Tiene resultados positivos y es relevante porque aporta datos de eficacia del aripirazol en episodios maníacos y mixtos en pacientes bipolares con comorbilidad con TDAH, una población con relevancia clínica, y de ausencia de eficacia de esta medicación para los síntomas del TDAH. El estudio con **metilfenidato**<sup>535</sup> es positivo, pero de calidad baja por deficiencias metodológicas. El de

Zeni (538) en cambio es negativo. Los resultados combinados de ambos estudios no permiten concluir que el metilfenidato sea eficaz en esta población, al menos en las dosis y por el tiempo estudiados. En cuanto a las **sales de amfetamina**<sup>536</sup> es positivo, pero tiene poca relevancia clínica por no disponer de la medicación.

Con lo que respecta a la comorbilidad con los **Trastornos de Conducta y el Trastorno Opositorista Desafiante** (impulsividad y agresividad asociada con estos diagnósticos), el estudio de **quetiapina en comparación con valproato**<sup>534</sup> muestra resultados negativos, y tiene una metodología pobre.

### **Tratamientos psicosociales**

En el caso de los niños y adolescentes la utilización conjunta con la medicación de los tratamientos psicosociales, focalizados en la familia y en el paciente, es una práctica imprescindible. Las dificultades metodológicas que se señalaban al inicio en esta población también son de aplicación para este tipo de tratamiento, aunque existen dos estudios de una calidad media sobre dos modalidades diferentes de intervenciones psicoterapéuticas.

La **terapia focalizada en la familia para adolescentes (FFT-A)** adyuvante al Protocolo de tratamiento farmacológico, comparada con el tratamiento habitual mejorado<sup>540</sup>, tiene un resultado positivo solo en lo relativo a la clínica depresiva. Su calidad es media por ser eficaz solo en depresión, heterogeneidad de la muestra y por no aportar datos de tolerabilidad o efectos secundarios. Las pérdidas están en torno al 40% a los 2 años de seguimiento, que son aceptables para una intervención de este tipo y duración. No se hace mención a la presencia o ausencia de efectos secundarios.

La **psicoterapia y psicoeducación multifamiliar** adyuvante al tratamiento habitual,<sup>539</sup> presenta unos resultados positivos para la muestra global, compuesta por niños con trastornos afectivos, cuando se compara con los que están en la lista de espera más el tratamiento habitual. En esta muestra global se produce una disminución significativa en las puntuaciones del “Mood Severity Index” (MSI) en los pacientes con intervención de psicoterapia y psicoeducación multifamiliar comparada con los que están en la lista de espera (MSI:  $X_{1,2} = 4.55$ ;  $P = .03$ ). Sin embargo, no hay datos de eficacia de esta intervención reportados para el subgrupo de TB.

## Resumen de la evidencia

1+	La risperidona y el aripiprazol son eficaces en el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos o mixtos en adolescentes <sup>526, 527</sup> .
1-	La quetiapina es eficaz en el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos o mixtos en adolescentes <sup>571</sup> .
1-	La olanzapina es eficaz el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos o mixtos en adolescentes <sup>198</sup> .
1+	El uso de ácido valproato de liberación retardada no parece ser eficaz para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos en niños y adolescentes con TB I <sup>531</sup> .
1+	La oxcarbacepina no parece ser eficaz para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos en niños y adolescentes con TB I <sup>530</sup> .
1-	El tratamiento farmacológico con tratamiento psicoterapéutico familiar para adolescentes (Family Focused Treatment for Adolescents, FFT-A) puede ser eficaz en pacientes adolescentes con trastorno bipolar con predominio de recaídas depresivas. <sup>540</sup>

## Recomendaciones

### Recomendaciones de tratamiento en niños y adolescentes

√	<p><i>Manía aguda</i></p> <p>Para el tratamiento a corto plazo de los episodios maniacos o mixtos, se recomienda el uso de los antipsicóticos atípicos, entre ellos especialmente risperidona, quetiapina y aripiprazol, seguidos de la olanzapina, monitorizando en todo caso los siguientes parámetros<sup>542</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia personal y familiar (basal y anual).</li> <li>• Estilo de vida (en cada visita).</li> <li>• Altura, peso e IMC (en cada visita).</li> <li>• Somnolencia y sedación (en cada visita).</li> <li>• Síntomas sexuales (basal, durante el incremento de dosis y luego cada 3 meses).</li> <li>• TA y frecuencia cardíaca (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses).</li> <li>• Glucemia en ayunas, lípidos (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses).</li> <li>• Función renal (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses).</li> <li>• Efectos extrapiramidales, en especial la acatisia (basal, durante el incremento de dosis, a los 3 meses y luego anualmente).</li> <li>• Discinesias (basal, a los 3 meses y anualmente).</li> <li>• Electrolitos y hemograma con fórmula y función renal (basal y anual).</li> <li>• Prolactina (solo si hay síntomas).</li> <li>• Electrocardiograma (solo si tratamiento con ziprasidona).</li> </ul> <p>Quando se prescribe medicación a niños y adolescentes con un episodio de manía aguda, se deben seguir las recomendaciones para los adultos con trastorno bipolar, excepto que (especialmente en niños) los fármacos se deben iniciar a dosis más bajas y realizar el escalado de forma más lenta, siempre que sea posible.</p> <p>Quando exista una respuesta inadecuada a un antipsicótico se puede añadir litio o valproato. El valproato se debe utilizar con cautela en mujeres adolescentes por el riesgo de embarazo y del síndrome de ovario poliquístico (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
A	<p>En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de aripiprazol para el tratamiento agudo de las fases maníacas o mixtas, a pesar de existir riesgo de desarrollo de síntomas extrapiramidales y (aunque en un porcentaje menor) de reagudización de manía.</p>
A	<p>En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de risperidona para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos, teniendo en cuenta el riesgo de aumento de los niveles de prolactina y de peso.</p>

B	En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de quetapina para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos.
B	En pacientes adolescentes con TB I se recomienda considerar el uso de olanzapina para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos, siempre teniendo en cuenta el riesgo de efectos adversos metabólicos y de aumento de peso.
√	<p><i>Depresión aguda</i></p> <p>En niños y adolescentes con trastorno bipolar que experimentan síntomas depresivos leves, puede no considerarse necesario añadir un tratamiento inmediato, pero deben ser monitorizados semanalmente y se les debe ofrecer un apoyo adicional en casa y en el colegio.</p> <p>Aquellos con síntomas depresivos que necesitan tratamiento deben ser tratados por clínicos especializados. A falta de evidencia específica en esta población, el tratamiento debe ser como en los adultos con trastorno bipolar excepto que se debe considerar siempre añadir una psicoterapia estructurada para tratar la depresión además de la medicación profiláctica.</p> <p>Si no ha habido respuesta a la psicoterapia para la depresión combinada con la medicación profiláctica después de 4 semanas, los prescriptores deben considerar iniciar tratamiento psicofarmacológico para la depresión, siguiendo las pautas utilizadas para el tratamiento de la depresión mayor en niños y adolescentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Añadir fluoxetina, comenzando por 10 mg/d, e incrementando a 20 mg/d si es necesario.</li> <li>• Utilizar un ISRS alternativo (sertralina o citalopram) si no hay respuesta a la fluoxetina en un ensayo adecuado.</li> </ul> <p>Si sigue sin haber respuesta se debe derivar a un especialista en trastornos afectivos.</p> <p>Para adolescentes mayores se deben seguir las recomendaciones de tratamiento de la depresión aguda en los adultos (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
B	En pacientes adolescentes con trastorno bipolar con predominio de recaídas del espectro depresivo se puede considerar complementar el tratamiento farmacológico con tratamiento psicoterapéutico familiar para adolescentes ( <i>Family Focused Treatment for Adolescents, FFT-A</i> ).
√	<p><i>Tratamiento a largo plazo</i></p> <p>El tratamiento de mantenimiento de niños y adolescentes con trastorno bipolar debe ser realizado por clínicos especializados. Puesto que no existen estudios específicos disponibles con menores, el tratamiento debe ser como para los adultos teniendo muy en cuenta los efectos secundarios</p> <p>Los padres y cuidadores deberían recibir apoyo para ayudar al paciente a mantener un estilo de vida regular.</p> <p>El centro educativo debe estar informado (con el permiso del paciente y de sus padres) acerca del tratamiento.</p>

## 5.2. Embarazo y Lactancia

- En la paciente embarazada o en período de lactancia con diagnóstico de trastorno bipolar ¿qué consideraciones deberán tenerse en cuenta?

Para las mujeres con TB el embarazo y el posparto es un periodo de riesgo alto<sup>543</sup>.<sup>544</sup>. Para aquellas pacientes que habitualmente son tratadas por un trastorno mental, el embarazo requiere una revisión de su régimen de tratamiento. Esto es importante ya que hay una evidencia razonable de que si el trastorno mental no se trata durante el embarazo puede tener un impacto perjudicial y significativo en la salud física y mental de la madre, el feto y el recién nacido. Por ejemplo, una depresión severa no tratada se asocia con mayor riesgo de complicaciones obstétricas, partos en los que el niño nace muerto, intentos de suicidio, cuidados postnatales especiales para el niño, y bebés de bajo peso al nacer<sup>545</sup>. En la esquizofrenia y en el TB también hay un riesgo aumentado de suicidio y un riesgo potencial significativo de exacerbación del trastorno si no se trata y complicaciones obstétricas tales como aumento del parto pretérmino, bebés con bajo peso al nacer, y pequeños para la edad gestacional<sup>546, 547</sup>. También hay evidencia creciente sobre peores resultados en el periodo postnatal en niños cuyas madres no han sido tratadas de su trastorno mental durante el embarazo<sup>548</sup>. En un extenso estudio prospectivo reciente<sup>549</sup> sobre el índice de recaídas del TB en el embarazo encuentran que hasta el 70% de las mujeres con TB van a experimentar una recaída psicopatológica durante el embarazo. Además el riesgo de recurrencia es 2,3 veces mayor en las que suspendieron el tratamiento respecto a las que no lo hicieron, y la latencia hasta la nueva fase de la enfermedad es más de cuatro veces más corta entre las mujeres que suspendieron el tratamiento<sup>549</sup>. Todos estos factores son importantes a la hora de manejar y tratar adecuadamente a la madre durante el embarazo y a la madre y al niño en el periodo posparto. En algunos casos, el tratamiento eficaz puede ser no farmacológico, pero en una proporción importante de mujeres con TB, el tratamiento farmacológico va a ser aconsejado por un profesional de la salud o la elección de tratamiento que la mujer ha decidido realizar. Hay evidencia importante en el tratamiento de la mayor parte de los trastornos mentales de que las intervenciones farmacológicas tienen beneficios significativos en conseguir remisión, reducir la severidad de la sintomatología y mantener la salud mental.<sup>92, 550-554</sup>

Es bien conocido que muchos fármacos usados en el tratamiento del trastorno mental durante el embarazo pueden ocasionar riesgos, en especial para el feto. Sin embargo, no se ha estudiado bien la magnitud del riesgo asociado al tratamiento farmacológico<sup>555</sup>, el balance del riesgo relativo contra el perjuicio de no tratar el trastorno y los sistemas de comunicarlos a los pacientes<sup>556, 557</sup>. Por ejemplo, en muchas ocasiones, para cuando la mujer descubre que está embarazada, el periodo de mayor riesgo para el feto ya ha pasado. Por tanto, la decisión de interrumpir

el tratamiento, y más si se hace de manera rápida, va a acompañarse en un alto porcentaje de pacientes de una recaída durante el embarazo. Y, por el contrario, el posible daño fetal del fármaco al feto ya estaría hecho para cuando se suspende la medicación, y la medida tendría escasa repercusión fetal<sup>549</sup>. Esto debería llevarnos a un replanteamiento del enfoque sobre el tratamiento del TB en el embarazo y sería conveniente informar a la gestante y a su pareja de la casi segura descompensación del TB durante el embarazo. En parte, esta falta de información viene de la falta de ensayos clínicos apropiados con mujeres embarazadas. Además del potencial riesgo teratogénico de los fármacos, hay que considerar el cambio del estado físico de la madre a lo largo del embarazo. En la versión completa de la GPC<sup>1</sup> se presentan los estudios acerca de la potencial teratogenicidad de cada fármaco y principios básicos que deben guiar la práctica.

## Recomendaciones en el embarazo y la lactancia

### Principios generales del tratamiento del TB en las mujeres que están considerando un embarazo o que están embarazadas

√	Se debería informar de los riesgos posibles o conocidos de tratar el trastorno bipolar durante el embarazo frente a no tratarlo, incluyendo la repercusión que puede tener sobre el feto y la madre la presencia de un trastorno bipolar no tratado, también el riesgo de recaída en el posparto y el potencial efecto de la medicación sobre la fertilidad.
√	Se debería considerar un mayor número de visitas al especialista de salud mental y trabajar estrechamente junto con los obstetras.
√	Sería conveniente que toda mujer embarazada con trastorno bipolar pudiera contar con la posibilidad de un apoyo psicoterapéutico desde el inicio del embarazo hasta el puerperio.
√	Se debería desarrollar lo antes posible junto con la paciente y pareja un plan en el que conste el consentimiento informado escrito del tratamiento durante el embarazo, parto y periodo postnatal, y compartir la información continuamente con su ginecólogo y médico de atención primaria y ser considerado embarazo de alto riesgo. La información acerca de la medicación debería incluirse en el plan del parto y en las anotaciones de cuidados postnatales.
√	Si una mujer embarazada con trastorno bipolar está estable con un antipsicótico y es probable que tenga una recaída sin medicación, debería mantener el tratamiento antipsicótico a la dosis más baja posible, y monitorizar la ganancia de peso y la glucemia, ante el elevado riesgo de desencadenarse una diabetes.

√	<p>Los siguientes fármacos se deberían evitar prescribir de rutina en una mujer embarazada con trastorno bipolar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Litio</li> <li>• Valproato</li> <li>• Carbamacepina</li> <li>• Paroxetina</li> <li>• Lamotrigina</li> <li>• Tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas</li> </ul>
---	---

### Mujeres que pueden planificar un embarazo

√	<p>En mujeres con un trastorno bipolar que están considerando quedarse embarazadas, si hay otra alternativa, generalmente se debería aconsejar discontinuar el tratamiento con valproato, carbamacepina y lamotrigina, y considerar un tratamiento profiláctico alternativo (como un antipsicótico).</p>
√	<p>A las mujeres que están tomando un antipsicótico y están planificando un embarazo, se les debería avisar que el aumento de los niveles de prolactina asociados a algunos antipsicóticos reducen las posibilidades de concepción y considerar un tratamiento alternativo.</p>
√	<p>Si una mujer en tratamiento profiláctico con litio planea quedarse embarazada, se deberían considerar las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la paciente está eufímica, asintomática desde hace mucho tiempo y se consideran pocas probabilidades de recaída, se podría optar por la supresión de la medicación, después de una adecuada información sobre riesgos y beneficios, de manera paulatina, incrementando las visitas de seguimiento y dejando abierta la posibilidad de reiniciar el tratamiento a partir del segundo trimestre si fuera necesario.</li> <li>• Si la paciente no está bien o tiene un riesgo alto de recaída: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cambiar gradualmente a un antipsicótico.</li> <li>○ Continuar el tratamiento con litio, tras exponer los riesgos en un consentimiento informado escrito, sobre todo si la mujer ha tenido embarazos previos complicados con trastorno bipolar, y más si los síntomas respondieron entonces bien al litio.</li> </ul> </li> <li>• Si la mujer desea suspender el tratamiento estabilizador, hacerlo siempre de forma gradual y si es posible reintroducir la medicación estabilizadora en el segundo trimestre si no tiene pensado la lactancia y sus síntomas han respondido mejor a litio que a otros fármacos en el pasado</li> <li>• Si la mujer continúa tomando litio durante el embarazo se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36, luego semanalmente hasta el parto y menos de 24 horas tras el mismo. Sería conveniente fraccionar la dosis de litio hasta en cuatro tomas al día durante el embarazo así como control ecocardiográfico durante las semanas 18-20 de gestación.</li> </ul>

√	Si una mujer que está planificando un embarazo tiene un episodio depresivo tras dejar la medicación profiláctica, se ofrecerá terapia psicológica, si no responde sería conveniente tratarla igual que la depresión bipolar en paciente no embarazada y se aconsejará posponer planificación embarazo hasta recuperarse.
---	--

## Mujeres con un embarazo no planificado

√	Si una mujer con trastorno bipolar tiene un embarazo no planificado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debería confirmar el embarazo lo antes posible.</li> <li>• Si está tomando valproato, carbamacepina o lamotrigina sería conveniente aconsejar su retirada, intentar sustituirlo por un antipsicótico como medicación profiláctica.</li> <li>• Si se confirma el embarazo en el primer trimestre y está tomando litio, si la mujer está estable desde hace mucho tiempo y su historia sugiere escaso riesgo de recaída, podría considerarse, tras adecuada información de riesgos beneficios, la suspensión del litio gradualmente en 1-2 semanas, y sería conveniente informar que esta medida no suprime el riesgo de defectos cardíacos en el feto; si tiene un alto riesgo de recaída podría ser más adecuado mantener el tratamiento. Si se suspende la medicación se ofrecería un antipsicótico como medicación profiláctica.</li> </ul>
√	Si la mujer continúa con el tratamiento con litio durante el embarazo, se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36. Después, semanalmente, hasta el parto y 24 horas tras el mismo. Habría que ajustar las dosis para mantener las litemias en rango terapéutico y asegurarse de que la paciente ingiera una cantidad adecuada de líquido.
√	Sería conveniente ofrecerle la posibilidad de un <i>screening</i> apropiado y consejo sobre la continuación del embarazo, la necesidad de monitorización adicional y los riesgos para el feto si permanece con la medicación.
√	Si la mujer continúa con un embarazo que no ha sido planificado, sería conveniente que el recién nacido tenga una valoración pediátrica completa, así como ayuda tanto médica como social para la madre y el niño.
√	Si se identifican malformaciones congénitas sería conveniente ofrecer consejo. Debe proporcionarse apoyo psicológico a una mujer que concibe un niño con malformaciones, tanto si decide continuar con el embarazo como si no.

## Episodio agudo de manía en mujeres embarazadas

√	Si una mujer embarazada que no toma medicación desarrolla un episodio maniaco agudo se debería considerar un antipsicótico, de ellos del que se tiene más datos de seguridad es el haloperidol, a la dosis más baja posible y monitorizar estrechamente a la mujer.
√	Si una mujer embarazada desarrolla un episodio maniaco agudo mientras está tomando medicación profiláctica, se debería: <ul style="list-style-type: none"><li>• Comprobar la dosis del tratamiento y su adherencia.</li><li>• Aumentar la dosis si la mujer está tomando un antipsicótico o considerar el cambio a un antipsicótico si no lo está tomando.</li><li>• Si no responde a los cambios del tratamiento o la dosis y la manía es grave considerar el uso de TEC, y excepcionalmente litio.</li></ul>

## Episodio agudo de depresión en mujeres embarazadas

√	Para síntomas depresivos leves en una mujer embarazada con trastorno bipolar se debería considerar tratamiento psicológico.
√	Para síntomas depresivos moderados-graves en mujeres embarazadas con trastorno bipolar se debería considerar: <ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento psicológico para síntomas moderados.</li><li>• Tratamiento combinado de psicoterapia con medicación en episodios depresivos graves.</li><li>• Hay que tener en cuenta la falta de datos en el embarazo o los posibles efectos adversos de algunos de los regímenes terapéuticos indicados en la depresión. Si está en tratamiento estabilizador con litio se debería comprobar si toma la dosis adecuada y ajustarla, teniendo en cuenta el riesgo de defectos cardíacos en el feto en el primer trimestre. La quetiapina debería ser considerada aunque hay que tener en cuenta que los datos en embarazo son limitados.</li><li>• En casos que se decida y haya respuesta previa a antidepresivos, los ISRS (excepto paroxetina) en combinación con tratamiento profiláctico sería preferible a otros antidepresivos porque es menos probable un viraje con ISRS que con ADT. Hay que monitorizar estrechamente si hay signos de viraje y suspender los ISRS si el paciente comienza con sintomatología maniforme.</li></ul>
√	La TEC podría considerarse en casos graves resistentes al tratamiento.
√	Se debería informar a las mujeres que toman antidepresivos durante el embarazo de los efectos potenciales de los antidepresivos en el neonato.

## Cuidados en el periodo perinatal

√	Las mujeres que reciban tratamiento con litio deberían dar a luz en un hospital que cuente con un psiquiatra y ser monitorizadas estrechamente por el equipo obstétrico. Debería revisarse el equilibrio de líquidos, por el riesgo de deshidratación y toxicidad del litio.
√	Después del parto, si no está tomando medicación y tiene un riesgo elevado de recaída, se debería reiniciar el tratamiento eutimizante tan pronto como la paciente está medicamente estable (cuando se restablezca el equilibrio electrolítico).
√	Si una mujer está tomando litio y tiene un alto riesgo de recidiva maníaca en el periodo postnatal, se debería considerar añadir un antipsicótico.
√	Si la mujer presenta síntomas maníacos graves o psicóticos en el periodo intraparto, deberíamos pensar en sedación rápida con un antipsicótico, mejor que con benzodiazepinas por el riesgo de síndrome hipotónico en el niño. El tratamiento se debería hacer en colaboración con anestesia.

## Lactancia

√	<p>Las mujeres con un trastorno bipolar que estén tomando medicación psicotrópica y opten por la lactancia se debería:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Informar de los riesgos beneficios de la lactancia.</li><li>• No recomendar la lactancia si está tomando antiepilépticos de los que no existen datos suficientes; tampoco se recomienda con litio o benzodiazepinas. Se debería ofrecer un tratamiento profiláctico diferente que pueda usarse durante la lactancia. La carbamacepina y el valproato son fármacos compatibles con la lactancia.</li><li>• Si ya tomaban un antipsicótico durante el embarazo se recomienda mantener el mismo. El riesgo asociado al uso de antipsicóticos parece mínimo aunque hay que tener en cuenta la escasez de datos. Si se inicia un tratamiento antipsicótico de novo se recomienda la opción más segura entre los de mejor perfil de efectividad para cada caso. Se dispone de más datos de seguridad de antipsicóticos típicos y de entre los atípicos risperidona y quetiapina tienen un perfil favorable de relación riesgo-beneficio. No se recomienda clozapina ni olanzapina en este período por un mayor riesgo de reacciones adversas.</li></ul>
√	Si precisa un tratamiento antidepresivo los ISRS serían una buena opción, aunque no la fluoxetina ni el citalopram.

## Cuidado del niño

√	<p>Los niños nacidos de madres que han tomado fármacos psicotrópicos durante el embarazo deberían ser monitorizados por los posibles efectos adversos de los fármacos, toxicidad o retirada (por ejemplo, síndrome del niño hipotónico, irritabilidad, llanto continuo, temblores, tiritonas, inquietud, hipertonia, dificultades para la alimentación y el sueño y raramente crisis). Si a la madre se le prescribió antidepresivos en el último trimestre, estos síntomas pueden ser debidos a un síndrome serotoninérgico más que a un síndrome de retirada, y se debería monitorizar cuidadosamente al neonato (Adaptado de NICE<sup>92</sup>).</p>
---	---

## 6. Visión de las personas afectadas y sus familias.

Toda guía clínica se ha de basar en una revisión sistemática de las pruebas científicas. Se vuelca en ella el conocimiento acumulado por los investigadores con su trabajo y su experiencia con el fin de reducir la variabilidad existente en la manera de abordar determinadas áreas de práctica clínica y disminuir así la incertidumbre del clínico.

Los protagonistas de la enfermedad, las personas que en algún momento han sido diagnosticadas y sus allegados, acumulan también una considerable experiencia adquirida a lo largo del tiempo que han convivido con el diagnóstico y los servicios de atención. Ellos poseen unos conocimientos difíciles de expresar e incorporar a los datos obtenidos de estudios clínicos pero que resultan muy relevantes de cara a la mejora de la calidad asistencial y a la satisfacción de los usuarios con la atención recibida. Por este motivo se hace imprescindible aprovechar sus aportaciones para la construcción de las guías clínicas.

En la medida en que es todavía muy infrecuente en nuestro país que los usuarios participen como investigadores en los estudios clínicos, la única manera en la que pueden aportar su contribución es a través de sus vivencias, de su historia de vida. Para este tipo de cuestiones es particularmente adecuado el uso de metodologías de corte cualitativo como la utilizada en este trabajo.

Uno de los objetivos de la realización de esta GPC sobre Trastorno Bipolar era el incorporar esta experiencia adquirida por las personas afectadas y sus familiares al conjunto de recomendaciones que se realizaran a los profesionales. Por ello se planteó la realización de un estudio cualitativo sobre la visión de las personas afectadas y sus familias.

El estudio ha tenido como **objetivos**:

- Obtener mediante un procedimiento reglado de corte cualitativo, las recomendaciones de los protagonistas en cuanto a aspectos de las intervenciones y organización de los servicios en relación al abordaje del TB.
- Cotejar estas recomendaciones con las obtenidas a partir de la revisión de la evidencia.
- Incorporar el resultado a la guía.

Se ha utilizado una **metodología** de investigación cualitativa utilizando como procedimiento de recogida de la información los grupos focales, teniendo en cuenta los criterios de calidad habituales.

La **selección de los participantes** se realizó contando con el apoyo del movimiento asociativo, a través de FEAFES, la Fundación Mundo Bipolar y la Asociación Bipolar de Madrid. El proceso de información, selección de participantes y realización de los grupos se describe en detalle en la versión completa de la Guía, así como las características de los participantes del grupo de familiares y del grupo de personas afectadas.

Los **grupos focales** fueron conducidos por dos moderadores con experiencia en abordajes grupales tanto en el ámbito clínico como de la investigación. No tenían ninguna relación terapéutica con los participantes y su lugar de trabajo es una comunidad autónoma diferente. Previamente a la celebración de la sesión se solicitaba el consentimiento para su grabación en audio y video y se rellenaba un cuestionario individual y anónimo de datos básicos. Con cada grupo se celebraron dos sesiones entendiendo que la primera se orienta a generar el máximo de información que permita la dinámica grupal. En la segunda se pide al grupo que participe en el análisis de los resultados, pidiéndole que evalúe, matice e incremente los resultados de un primer análisis en fresco que hacen los conductores entre una y otra sesión.

La **transcripción y análisis de los grupos** se realiza tras la celebración del grupo, obteniendo un texto que se analiza como un discurso único. El discurso de grupo no se limita a formular recomendaciones sino que también introduce descripciones y narrativas personales, así como críticas y valoraciones. Para este trabajo se han utilizado fundamentalmente las quejas y las recomendaciones, con especial énfasis en estas últimas.

La **técnica de análisis** se basa en la teoría fundamentada con extracción mediante un procedimiento de abstracción de categorías a partir de similitudes entre diferentes partes del discurso. En nuestro caso se han definido las categorías como recomendaciones y su listado agrupado por temas es el resultado final. Los resultados de este estudio son descriptivos y no interpretativos.

El **informe final** está constituido por los listados de recomendaciones agrupadas con las aportaciones de los dos grupos. Incluye también el análisis de la calidad del trabajo y una evaluación de sus limitaciones. Los **resultados** del estudio se recogen por orden de relevancia otorgada en la discusión grupal y se ponen en formato de recomendación, con validación por los participantes. En el informe final estas recomendaciones se acompañan de citas textuales, entrecomilladas, que dan cuenta de la riqueza y la intensidad en la expresión de los asuntos tratados. Estas recomendaciones se presentan diferenciadas para el grupo de familiares y para el de usuarios. Este informe final se recoge íntegramente en la versión completa de la GPC<sup>1</sup>.

## Grupo de familiares

De manera fundamental y apoyado por todos los participantes, un aspecto crucial, presente de manera transversal durante toda la reunión es la necesidad de accesibilidad del familiar hacia el profesional de referencia del afectado, y la necesidad de coordinación familia-terapeuta-afectado en los distintos momentos de la enfermedad.

## Recomendaciones generales

√	El profesional de referencia de una persona afectada por un trastorno bipolar debería ser accesible a la familia del afectado, y considerar la información aportada por la familia como cuidadores principales. La relación entre familiares y profesionales debería ser abierta y flexible, conjugando el derecho a la confidencialidad del paciente con su derecho y el de su familia a ser bien cuidados.
√	Las intervenciones han de ser coordinadas, concretas y deben responder a las necesidades del paciente. El peso de esa coordinación lo ha de llevar el profesional referente. La oferta de servicios debe responder a las necesidades de los distintos momentos de la enfermedad, y las intervenciones deben ser orientadas y tramitadas por el profesional o el equipo referente en colaboración con el afectado y la familia.
√	Se debería dar información desde el inicio del contacto con los servicios de salud mental, aunque no se conozca el diagnóstico con certeza. Se deberían transmitir a afectado y familia las posibilidades diagnósticas en un lenguaje comprensible junto a una información general y unas pautas de manejo básicas.
√	Se debe dar el mismo trato al trastorno bipolar que a otras enfermedades físicas, en un doble sentido: se deben ofrecer todos los niveles de atención o todos los recursos que en otras enfermedades físicas, y no se deben dejar de tratar enfermedades físicas que pueden estar presentándose por el hecho de tener diagnosticada una enfermedad mental.
√	Los psiquiatras deben ser reactivos a los cambios, o a la ausencia de estos, probando nuevas opciones terapéuticas en un tiempo razonable.

### Situaciones de crisis

Predomina la opinión de que si la comunicación con los profesionales fuera fluida se evitarían bastantes situaciones de crisis. Las situaciones de crisis en las que se llega a ingresos y a medidas coercitivas son vividas tanto por familiares como por afectados como algo traumático, que se debe intentar prevenir.

√	Deben potenciarse intervenciones más tempranas y de carácter preventivo, educando a los familiares en pautas de reconocimiento y escuchando la información relevante que aportan con el propósito de evitar situaciones de internamiento.
√	Los procedimientos de internamiento deberían ser tramitados con fluidez y agilidad, evitando la intervención de terceros si no es necesario. Los ingresos deberían ser facilitados por el equipo de salud mental cuando estén indicados.
√	Los procedimientos coercitivos deben estar protocolizados y aplicarse cuando sea estrictamente necesario, respetando la dignidad de la persona.

### Depresión y prevención del suicidio

En general, los familiares participantes opinan que las fases depresivas leves-moderadas, son menos complicadas en su manejo que las fases maníaca, aunque también producen mucho sufrimiento. La prevención del suicidio resulta algo prioritario.

√	Se debería dar apoyo y formación a los familiares para el manejo de las fases depresivas y del riesgo suicida. Trabajar específicamente pautas concretas para abordar estos momentos de riesgo suicida. Potenciar las "escuelas de familias".
√	Deberían potenciarse las campañas informativas generales, que se proporcione información sobre depresión y suicidio en los medios de comunicación. Proporcionar formación tanto a profesionales sanitarios como no sanitarios (SAMUR, policías, bomberos...).

### Fase de mantenimiento. Eutimia

La opinión más expresada es que hay necesidades en esta fase en diferentes ámbitos, de tiempo libre, de empleo, de vivienda que deben ser cubiertas desde los servicios de salud mental y que muchas veces no se proporcionan, quedando restringidas las actuaciones a las intervenciones en crisis. No hay una posición clara respecto a si son adecuados o no los servicios especializados en TB, ya que predomina el desconocimiento sobre los recursos rehabilitadores.

√	Los servicios de salud mental deben cubrir las necesidades de rehabilitación, de ocio y tiempo libre, de empleo, de vivienda, que presentan los afectados por trastorno bipolar en fase de eutimia. Los servicios generales deben contar con recursos suficientes para responder adecuadamente a las demandas de los afectados por trastorno bipolar.
√	Se debería prestar una atención regular a los afectados también en la fase de mantenimiento, pudiendo disponer de asistencia psicológica si lo requieren. Los servicios de salud mental deberían ofrecer psicoeducación y psicoterapia tanto a familias como a afectados.
√	El profesional de referencia, debería poseer información actualizada de todos los recursos de los cuales se pueda beneficiar el paciente afectado por trastorno bipolar y poder recomendar y gestionar la derivación a estos, si se precisa. Los servicios de salud mental deberían ofrecer un listado de recursos suficientemente descritos y con un perfil de pacientes idóneos definido, así como, en la medida de lo posible, explicitadas las actividades que se realizan.

### Otros profesionales

En cuanto al papel de otros profesionales que trabajan en los equipos de salud mental, aparte del psiquiatra, al que todos conocen, y el psicólogo, al que algunos han podido acceder, resulta llamativa la invisibilidad de otros profesionales para muchos de los familiares. Hay muy poca información y no se conocen sus funciones, de algunos no se conoce de su existencia.

√	Todos los profesionales de los equipos de salud mental y de los recursos rehabilitadores deberían ser visibles y accesibles para afectados y familiares y participar en los planes de continuidad de cuidados de las personas afectadas por trastorno bipolar.
---	--

### El papel de las asociaciones

La mayoría de los familiares son conscientes de que las asociaciones de familiares y usuarios cubren actualmente necesidades que quedan desatendidas en los servicios públicos de salud, y que si estos funcionaran correctamente no sería necesario que llenaran ese vacío.

√	Las asociaciones tendrían que cumplir una función informativa, reivindicativa, de apoyo y de ayuda mutua. Deberían ser un medio de interlocución con la administración sanitaria.
---	---

## Estigma

√	Debería haber más campañas contra el estigma en los medios de comunicación y que se hicieran visibles.
---	--

## Grupo de usuarios

La dinámica grupal generada fue muy participativa y de gran riqueza expresiva. Como temas transversales, que aparecen continuamente en el discurso de los participantes podríamos destacar la necesidad de formación e información a todos los niveles, y la importancia de capacitar a los usuarios como “pacientes expertos”, de cara a su propio proceso de recuperación, al de otros afectados, y a la mejoría en el funcionamiento de los servicios de salud mental.

## Proceso diagnóstico

√	El proceso diagnóstico debe llevarse a cabo lo más breve y eficazmente posible. Se debería poder contar con la posibilidad de que haya varias opiniones paralelas cuando no hay un diagnóstico de certeza, de que intervengan diferentes profesionales en el proceso, apoyándose en la utilización de cuestionarios de manera rutinaria.
---	--

## Aspectos de las intervenciones

Como un aspecto general, se destaca la importancia de la formación e información de todos los profesionales que intervienen en el proceso de tratamiento del TB, incluyendo personal médico de otras especialidades, con el objetivo de evitar la estigmatización. Resaltan la necesidad de que los profesionales que trabajan en salud mental posean habilidades de comunicación, empatía, que sean capaces de no infantilizar a la persona a la que atienden y de proporcionar un trato cercano y humano. La mayoría de los participantes tienen conocimiento de perfiles profesionales diversos dentro de los equipos de salud mental.

La opinión mayoritaria es que son necesarias otras intervenciones aparte de las farmacológicas para conseguir la mejoría, como son la psicoterapia indivi-

dual y grupal. Respecto a las intervenciones farmacológicas se demanda que no se mantengan tiempos prolongados si los efectos terapéuticos no son significativos.

√	El trato a las personas con trastorno bipolar debe ser como el proporcionado en otras enfermedades, que no se estigmatice ni se culpabilice por padecerla.
√	Todos los profesionales que intervienen en los tratamientos de personas con enfermedad mental deberían tener información y formación suficiente, destacando habilidades que propicien un trato empático y cercano.
√	Las intervenciones farmacológicas deberían ser revisadas con suficiente frecuencia. Debe haber un límite temporal flexible después del cual se debe modificar un tratamiento si no produce los cambios esperados. Se debe informar de los posibles efectos secundarios
√	Desde los servicios de salud públicos se deben proporcionar tratamientos adecuados a los distintos momentos de la enfermedad y que respondan a la diversidad de necesidades de los afectados; de información y orientación, psicoterapéuticas, laborales, de ocio y tiempo libre. Se deben potenciar los dispositivos intermedios, así como facilitar la información y el acceso a los diferentes perfiles profesionales.
√	Desde los servicios públicos de salud, deberían proporcionarse folletos informativos donde se incluyan síntomas de alarma de la enfermedad, tratamientos, voluntades anticipadas, direcciones de sitios donde puedan informarse, listado de todas las asociaciones y páginas Web.

### **El papel de las familias**

√	Es necesario contar con las familias de los afectados en todas las fases del proceso, definiendo los términos de esta relación y con autorización de la persona afectada. Los familiares deben poder contar con ayuda directa si la requieren.
√	Se debería facilitar el acceso al tratamiento para hijos de personas con trastorno bipolar siempre que sea necesario y en coordinación con otros profesionales implicados.

### **Situaciones de crisis y condiciones de hospitalización**

Cuando nos referimos a las situaciones de crisis, de manera espontánea surge la preocupación por la dificultad que encuentran los familiares en el acceso al profesional de referencia del afectado, ya que en muchas ocasiones la persona no demanda ayuda y se sugieren algunas fórmulas para superar este problema.

√	Los afectados por trastorno bipolar tendrían que tener la posibilidad de delegar o autorizar a un familiar para que en situaciones críticas pudiera acceder al médico y solicitar asistencia. El acceso a la atención urgente debería ser fácil y rápido. Debería haber cauces de coordinación establecidos entre los equipos de salud mental y los de atención en crisis.
√	Los ingresos deberían durar el tiempo necesario, la atención debería ser frecuente, con profesionales adecuadamente formados, y procurando un trato digno y respetuoso con los derechos de los afectados.
√	La atención domiciliaria en crisis debería ser una opción al ingreso hospitalario en aquellos casos que se ajusten a las indicaciones, y estar disponible en todo el territorio.

### Prevención del suicidio

Relacionado con lo anterior, pero merecedor de una atención especial es el tema de la prevención del suicidio. Consideran que es un tema que cuesta tratar, y aun cuando se aborda es difícil actuar de manera eficaz. Todos los participantes coinciden en que disminuir las cifras de muerte por suicidio debe ser una prioridad a todos los niveles.

√	Se debe abordar de manera directa el riesgo suicida. Deben existir y difundirse guías clínicas de detección y actuación ante la presencia de riesgo suicida dirigidas a profesionales, familiares y usuarios.
---	---

### Aspectos jurídico-legales

Existe una preocupación patente entre los participantes por estar informados de aspectos jurídico-legales que les afectan de manera directa, y encuentran carencias en este sentido.

√	Desde los servicios de salud públicos, se debería informar a pacientes y familiares de las posibilidades existentes en el ámbito jurídico sobre materias que competen a los afectados y de manera preferente en caso de necesidad.
√	Debería haber un cauce accesible y gratuito, que permitiera de manera voluntaria, determinar lo que cada persona quisiera o no que ocurriera con su tratamiento en caso de crisis. Facilitar el acceso al documento de voluntades anticipadas.

## Representación, asociacionismo y lucha contra el estigma

Los participantes consideran fundamental lograr una representación en los servicios de los que son usuarios, y tener un papel activo en su proceso de tratamiento y recuperación, conseguir que se oiga su voz. Así mismo, con respecto a las asociaciones, piensan que asumen muchas tareas que se deberían cubrir desde la administración y sin medios suficientes. Piden un trato equitativo para las asociaciones de usuarios y familiares.

√	Debe haber una tendencia creciente desde la administración a incorporar la voz del usuario en la formación, organización de los servicios, representación en órganos colegiados y en los equipos de salud mental. Se deberían difundir iniciativas de buenas prácticas en este sentido.
√	Deberían potenciarse y apoyarse económicamente desde la administración proyectos concretos de difusión y conocimiento de la enfermedad mental y de lucha contra el estigma llevados a cabo desde asociaciones de usuarios.
√	Las asociaciones de usuarios deben tener la misma consideración que las de familiares de cara a ayudas de la administración, y si se les delegan servicios que en principio deberían ofrecer los servicios públicos, debería contemplarse la dotación económica correspondiente.



# Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

## Niveles de evidencia

1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

## Grados de recomendación

A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

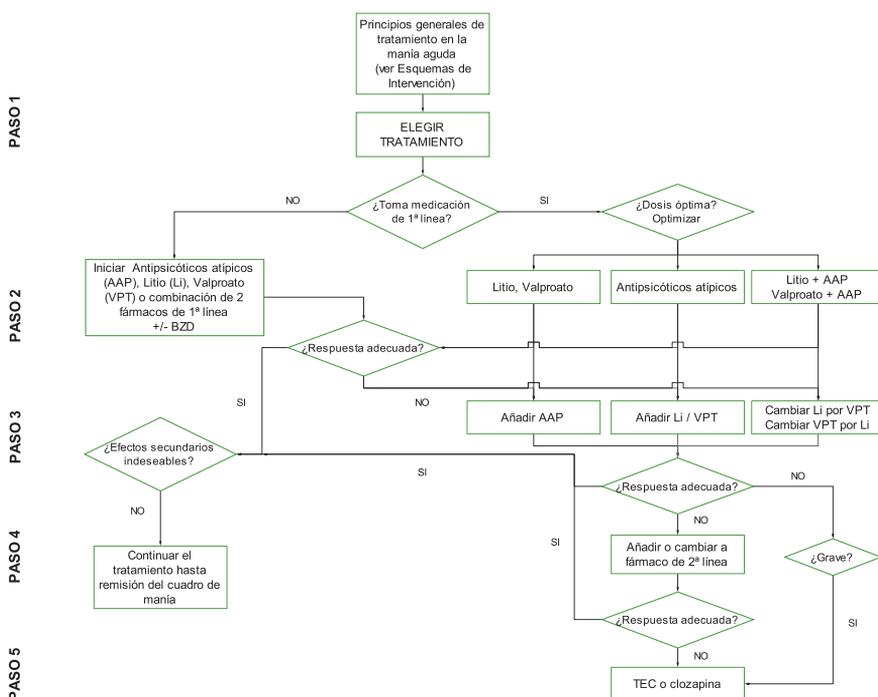
## Buena práctica clínica

√*	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
----	--

\* En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

# Anexo 2. Algoritmos terapéuticos.

Algoritmo de tratamiento farmacológico de la manía aguda:



**Paso 1:** Principios generales de manejo

**Paso 2:** Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea: Litio, valproato, antipsicótico atípico (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol).

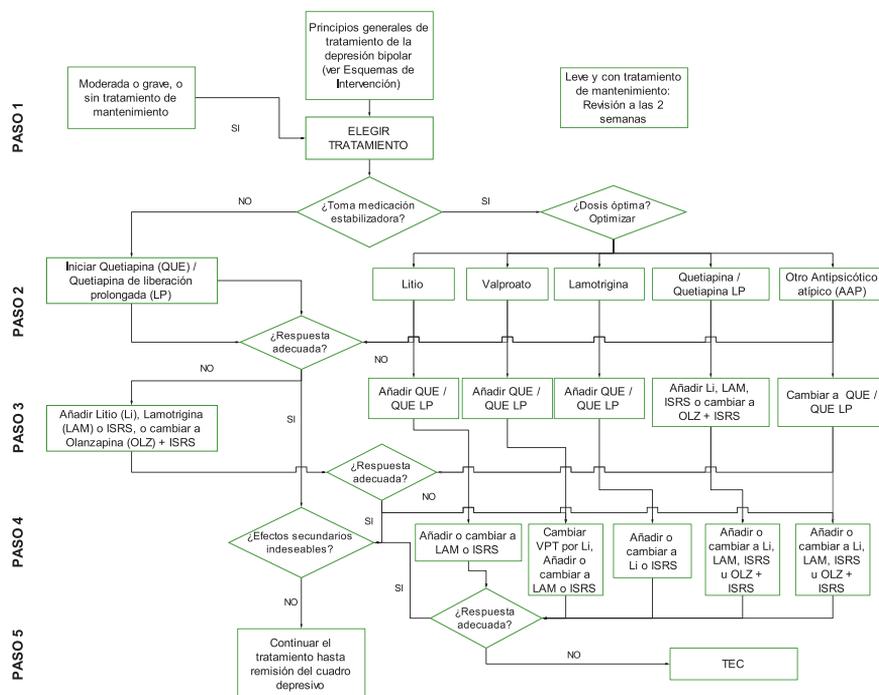
**Paso 3:** Añadir otro fármaco de 1ª línea: Litio, valproato, antipsicótico atípico (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol).

**Paso 4:** Añadir o cambiar medicación de 2ª línea: Carbamacepina, oxcarbamacepina, haloperidol, ziprasidona, asenapina y paliperidona.

**Paso 5:** (paso 4 en caso de manía grave): Terapia electroconvulsiva. Añadir fármaco de 3ª línea: clozapina.

**No utilizar** en el tratamiento de la manía aguda: Gabapentina, lamotrigina y topiramato.

# Algoritmo de tratamiento farmacológico de la depresión bipolar:



1. **Leve y con tratamiento de mantenimiento:** revisión en 2 semanas
2. **Moderada o Grave o sin tratamiento de mantenimiento**
3. **Con síntomas psicóticos:** potenciar el plan de tratamiento con antipsicótico atípico o aplicar la terapia electroconvulsiva.

**Paso 1:** Principios generales de manejo

**Paso 2:** Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea: Litio, lamotrigina, quetiapina o quetiapina de liberación prolongada

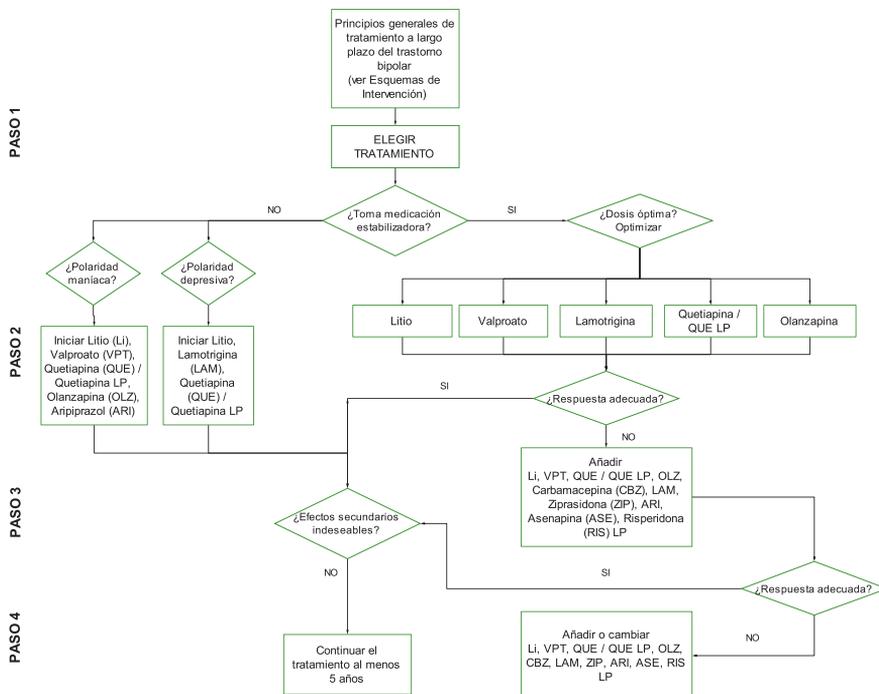
**Paso 3:** Añadir un fármaco de 1ª línea (litio, lamotrigina, quetiapina o quetiapina LP), o de 2ª línea (valproato, ISRS (+ litio, valproato, olanzapina o quetiapina), olanzapina + ISRS)

**Paso 4:** Añadir o cambiar medicación de 1ª y 2ª línea.

**Paso 5** (paso 4 en caso de depresión grave): Terapia electroconvulsiva.

**No utilizar** en el tratamiento de la depresión bipolar: Aripiprazol o ziprasidona en monoterapia.

## Algoritmo del tratamiento farmacológico de mantenimiento del trastorno bipolar:



**Paso 1:** Iniciar (o continuar, en su caso) el tratamiento considerando las características del paciente.

**Paso 2:**

- Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea para prevenir la fase maniaca: litio, valproato, quetiapina/quetiapina LP, olanzapina y aripiprazol.
- Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea para prevenir la fase depresiva: litio, lamotrigina y quetiapina / quetiapina LP.

**Paso 3:** Añadir un fármaco de 1ª o 2ª línea según características (litio, valproato, quetiapina / quetiapina LP, olanzapina, carbamacepina, risperidona, lamotrigina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, risperidona LP)

**Paso 4:** Añadir o cambiar medicación de 1ª o 2ª línea (litio, valproato, quetiapina / quetiapina LP, olanzapina, carbamacepina, risperidona, lamotrigina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, risperidona LP)

**Si riesgo de abandono o baja adherencia:** + Risperidona liberación prolongada

**Si polaridad predominante maniaca:** + Litio, valproato, quetiapina-quetiapina LP, olanzapina, aripiprazol, carbamacepina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina

**Si polaridad predominante depresiva:** + Litio, lamotrigina, quetiapina / quetiapina LP.

**No utilizar** en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar: Monoterapia con gabapentina, topiramato o antidepresivos.

# Esquema de intervenciones según las fases del trastorno bipolar:

Fase maníaca	Elección de ámbito de tratamiento y evaluación de riesgos	Centro de Salud Mental	
		Hospital de Día	
		Unidad de Hospitalización Breve: Si grave descompensación afectiva / riesgo de auto o heteroagresividad / no conciencia de enfermedad / abandono terapéutico / escaso apoyo sociofamiliar.	
	Intervención farmacológica	Principios generales de tratamiento de la fase maníaca: Elegir el ámbito del tratamiento / suspender los antidepresivos o estimulantes / estrategias conductuales y psicoeducativas / potenciar y asegurar el cumplimiento del tratamiento.	
		Seguir el algoritmo de tratamiento farmacológico de la manía aguda, teniendo en cuenta las características específicas si se trata de un episodio mixto, o si se requiere una tranquilización rápida.	
	Completar el estudio somático y hacer un seguimiento de los efectos secundarios		
	Intervención psicosocial	Gestión de caso, apoyo familiar y comunitario: Apoyo en la gestión de la crisis.	
		Estrategias conductuales y psicoeducativas: Disminución de las actividades y la excesiva estimulación / establecimiento de rutinas estructuradas que incluyan un patrón regular de sueño / información sobre la enfermedad y entrenamiento en estrategias de afrontamiento.	
	Cuidados de Enfermería	Plan de cuidados de enfermería adaptado al ámbito de actuación y a las necesidades del paciente: Centro de Salud Mental / Hospital de Día / Unidad de Hospitalización.	
Fase depresiva	Elección de ámbito de tratamiento y evaluación de riesgos	Centro de Salud Mental	
		Hospital de Día	
		Unidad de Hospitalización Breve: Si grave descompensación afectiva / riesgo de auto o heteroagresividad / no conciencia de enfermedad / abandono terapéutico / escaso apoyo sociofamiliar.	
	Intervención farmacológica	Principios generales de tratamiento de la fase depresiva: Elegir el ámbito del tratamiento / evaluar y prevenir el riesgo suicida / estrategias conductuales y psicoeducativas / potenciar y asegurar el cumplimiento del tratamiento.	
		Seguir el algoritmo de tratamiento farmacológico de la depresión bipolar, teniendo en cuenta los tratamientos complementarios necesarios cuando se acompaña de síntomas psicóticos o se produce una respuesta incompleta. Deben valorarse también los riesgos de viraje a manía en cicladores rápidos o cuando se utilizan antidepresivos.	
		Completar el estudio somático y hacer un seguimiento de los efectos secundarios	
		Intervención psicosocial	Gestión de caso, apoyo familiar y comunitario: Apoyo en la gestión de la crisis.
			Información al paciente y la familia sobre el trastorno, apoyo y entrenamiento en estrategias de afrontamiento
		Considerar: Terapia cognitivo-conductual	
		Considerar: Intervención familiar y Terapia interpersonal y de ritmos sociales	
	Cuidados de Enfermería	Plan de cuidados de enfermería adaptado al ámbito de actuación y a las necesidades del paciente: Centro de Salud Mental / Hospital de Día / Unidad de Hospitalización.	

**Fase de mantenimiento**

<p><b>Elección de ámbito de tratamiento y evaluación de riesgos</b></p>	<p><b>Centro de Salud Mental</b></p>
<p><b>Intervención farmacológica</b></p>	<p><b>Hospital de Día:</b> considerar en fase de estabilización o poscrisis</p> <p><b>Principios generales de tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar:</b> Antes de iniciar el tratamiento hay que considerar: Respuestas previas al tratamiento / polaridad predominante / factores de riesgo de salud física / preferencia del paciente / adherencia / y probabilidad de gestación.</p> <p><b>Seguir el algoritmo de tratamiento farmacológico a largo plazo del trastorno bipolar,</b> teniendo en cuenta si hay una baja adherencia o riesgo de abandono, si la polaridad predominante es maníaca o depresiva y la intensidad y características de los efectos secundarios del tratamiento.</p> <p><b>Hacer un control regular de las evaluaciones de salud física recomendadas,</b> monitorizando en cada caso, según se requiera, los niveles séricos del fármaco y las pruebas necesarias para un adecuado seguimiento de los efectos terapéuticos y los riesgos asociados al uso de los distintos tratamientos. Se evaluarán así mismo los posibles efectos secundarios.</p>
<p><b>Intervención psicosocial</b></p>	<p><b>Establecimiento de una alianza terapéutica y estrategias reforzadoras de la adherencia al tratamiento</b></p> <p><b>Disenar un plan de tratamiento integral,</b> que sea acordado con el paciente y su entorno, e incluya intervenciones farmacológicas, psicosociales y de cuidados de enfermería, y que este orientado desde un enfoque de "recuperación"</p> <p><b>Disenar un plan de crisis,</b> para prevenir y manejar las situaciones de crisis y riesgo de suicidio que pueden surgir y que este acordado con el paciente y su entorno.</p>
	<p><b>Psicoeducación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento de la conciencia de enfermedad y la adherencia</li> <li>- detección precoz y manejo de los pródomos de recaída</li> <li>- fomento de hábitos saludables y manejo del estrés.</li> </ul> <p>Mejoría del conocimiento sobre la enfermedad Prevenición de recaídas afectivas</p>
	<p><b>Considerar Terapia cognitivo conductual</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- técnicas de reestructuración cognitiva</li> <li>- modificación de estilos de afrontamiento y resolución de problemas</li> <li>- estrategias conductuales para manejar los cambios de ánimo</li> </ul> <p>Prevenición de recaídas, especialmente depresivas</p>
	<p><b>Considerar Psicoeducación grupal dirigida a los familiares y Terapia focalizada en la familia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- conocimiento sobre el trastorno y su manejo</li> <li>- entrenamiento en habilidades de comunicación</li> <li>- entrenamiento en resolución de problemas</li> </ul>
<p><b>Cuidados de Enfermería</b></p>	<p><b>Plan de cuidados de enfermería adaptado al ámbito de actuación y a las necesidades del paciente:</b> Centro de Salud Mental / Hospital de Día.</p>
	<p><b>Gestión de caso, apoyo familiar y comunitario</b></p>

# Anexo 3. Abreviaturas.

## Abreviaturas

<b>5-HT</b>	Serotonina
<b>AACAP</b>	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
<b>AAP</b>	Antipsicótico atípico
<b>ADT</b>	Antidepresivo tricíclico
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>AEN</b>	Asociación Española de Neuropsiquiatría
<b>AGREE</b>	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
<b>AINES</b>	Antiinflamatorio no esteroideo
<b>AMPc</b>	Adenosín monofosfato cíclico
<b>APA</b>	American Psychiatric Association
<b>APS</b>	Atención primaria de salud
<b>ARI</b>	Aripiprazol
<b>ASE</b>	Asenapina
<b>BAP</b>	British Association for Psychopharmacology
<b>BEDS</b>	Escala para las Alteraciones de la Conducta Alimentaria en el Trastorno Bipolar
<b>BOLDER</b>	Bipolar DEpReSSION Study
<b>BZD</b>	Benzodiacepina
<b>CANMAT</b>	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
<b>CBZ</b>	Carbamacepina
<b>CGI-BP-M</b>	Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada
<b>cHDL</b>	Lipoproteína de alta densidad
<b>CHMP</b>	Comité de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
<b>CIE</b>	Clasificación Internacional de las Enfermedades
<b>cLDL</b>	Lipoproteína de baja densidad
<b>COS</b>	Cuestionario Oviedo del sueño
<b>CSFQ-14</b>	Cuestionario de Cambios en la Función Sexual, versión breve
<b>CSM</b>	Centro de Salud Mental
<b>DSM</b>	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of the Mental Disorders)
<b>ECA</b>	Ensayo Clínico Aleatorizado
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>ELISA</b>	Prueba de detección de anticuerpos anti-VIH (inmunoabsorbente enzimático)
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency)
<b>EMT</b>	Estimulación magnética transcraneal
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentanoico u icosapentaenoico
<b>EVMAC</b>	Escala para la Valoración de la Manía por Clínicos
<b>FAST</b>	Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (Functioning Assessment Short Test)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FFT-A</b>	Family Focused Treatment for Adolescents, tratamiento orientado a la familia para adolescentes
<b>GABA</b>	Ácido gamma aminobutírico
<b>GEG</b>	Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica
<b>HAM-A</b>	Escala de Ansiedad de Hamilton
<b>HCL</b>	Hypomania Symptom Check List
<b>HDRS</b>	Escala de Hamilton para la Depresión
<b>ICGTB</b>	Escala de Impresión Clínica Global Para el Trastorno Bipolar
<b>IDS</b>	Inventory of Depressive Symptomatology
<b>IECAS</b>	Antiinflamatorio inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IMAO</b>	Inhibidor de la monoaminooxidasa
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal (peso / talla en m <sup>2</sup> )
<b>IRSNA</b>	Antidepresivo dual inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina
<b>ISRS</b>	Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

<b>LAM</b>	Lamotrigina
<b>Li</b>	Litio
<b>LP</b>	Liberación Prolongada
<b>MADRS</b>	Escala para la depresión de Montgomery-Asberg
<b>MAS</b>	Escala de Bech-Rafaelsen de Manía
<b>MDQ</b>	Mood Disorder Questionnaire
<b>MES</b>	Escalas de Bech-Rafaelsen de Melancolía
<b>MHD</b>	Metabolito derivado 10-monohidróxido
<b>MINI</b>	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
<b>MSI</b>	Mood severity index
<b>NA</b>	Noradrenalina
<b>NANDA</b>	North American Nursing Diagnosis Association
<b>NaSSA</b>	Antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico
<b>NCS</b>	National Comorbidity Survey
<b>NIC</b>	Clasificación de las intervenciones de enfermería (Nursing Intervention Classification)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>NIMH-ECA</b>	National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area
<b>NNH</b>	Número de pacientes necesarios para producir un efecto adverso (number needed to harm)
<b>NNT</b>	Número de pacientes necesarios para tratar: (number needed to treat)
<b>NOC</b>	Nursing Outcomes, resultados de enfermería
<b>OLZ</b>	Olanzapina
<b>PCC</b>	Programa de Continuidad de Cuidados
<b>PICO</b>	Patient / Intervention / Comparison / Outcome
<b>PRISM</b>	Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders
<b>PSQI</b>	Pittsburg Sleep Quality Index
<b>Q-LES-SF</b>	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form
<b>QUE</b>	Quetiapina
<b>RANZCP</b>	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
<b>RIS</b>	Risperidona
<b>RMN</b>	Resonancia magnética
<b>SAMUR</b>	Servicio de asistencia municipal de urgencias y rescate
<b>SCAN</b>	Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría
<b>SCID</b>	Entrevista Clínica Estructurada (consta de versiones I y II)
<b>SDS</b>	Sheehan Disability Scale
<b>SF-36</b>	Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud, versión breve
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>STEP-BD</b>	Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
<b>TA</b>	Tensión arterial
<b>TAC</b>	Tratamiento asertivo comunitario
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>TB</b>	Trastorno Bipolar (referido a cualquiera de sus tipos)
<b>TB I</b>	Trastorno Bipolar tipo I (curso con fases maníacas y depresivas)
<b>TB II</b>	Trastorno Bipolar tipo II (curso con fases hipomaniacas y depresivas)
<b>TB NOS</b>	Trastorno Bipolar sin especificar (not otherwise specified)
<b>TC</b>	Tomografía Axial Computerizada
<b>TCC</b>	Terapia Cognitivo Conductual
<b>TDAAH</b>	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
<b>TEC</b>	Terapia electroconvulsiva
<b>TEPT</b>	Trastorno por estrés post-traumático
<b>TOC</b>	Trastorno obsesivo compulsivo
<b>TOD</b>	Trastorno opositor desafiante
<b>TSH</b>	Triglicéridos
<b>VPT</b>	Valproato
<b>VCM</b>	Volumen corpuscular medio
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>WFSBP</b>	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
<b>YMRS</b>	Escala de Young para la Evaluación de la Manía
<b>ZIP</b>	Ziprasidona

# Anexo 4. Declaración de Intereses.

La declaración de intereses de los autores y los revisores se ha llevado a cabo mediante un formulario predefinido incluido en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud<sup>31</sup>:

## **Autores**

Lluís Lalucat, Juan González-Cases, Esther Jiménez, Pilar Famoso, Carmen Pastor y Juan Sevilla declaran ausencia de conflictos de intereses.

Los siguientes autores declaran haber recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...): Elena Ezquiaga (Lundbeck, Rovi, Esteve, Lilly), Carmen Moreno (Janssen), José Manuel Montes (Lundbeck, Astra-Zeneca, Servier), Guillermo Lahera (Otsuka, Lundbeck, Janssen, Lilly), Paz García-Portilla (Bristol, Lilly, Janssen, Astra Zeneca, Lundbeck, Pfizer, Adamed, Servier, Rovi), José Manuel Goikolea (Almirall, Bristol Myers-Squibb, Eli-Lilly, Merck Sharpe and Dohme, Servier), Rosario Arce (Janssen, Bristol, Novartis), María Fe Bravo Ortiz (Bristol, Lilly, Janssen, Almirall, GSK, Astra Zeneca, Lundbeck, Pfizer), Alberto Fernández Liria (Astra Zeneca, GSK, Lundbeck, Janssen, Lilly, Rovi), Lara Repeto (Astra Zeneca, Janssen, Otsuka), Consuelo de Dios (Lundbeck, Lilly, Almirall, BMS-Otsuka, Astra Zeneca), Antoni Benabarre (Janssen-Cilag, Pfizer).

Los siguientes autores declaran haber recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos): José Manuel Goikolea (Astra-Zeneca, Bristol Myers-Squibb, Eli-Lilly, Glaxo-SmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck Sharpe and Dohme, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis), Consuelo de Dios (Lundbeck, BMS-Otsuka, Lilly, Almirall, Janssen, Juste, ADAMED, Astra Zeneca, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier), José Manuel Montes (Bristol Myers, Astra-Zeneca, Lundbeck, Rovi, Adamed, Janssen, Pfizer, GSK), Carmen Moreno (Sanofi Aventis), Guillermo Lahera (Astra-Zeneca, Lilly, Janssen, Servier, Rovi), María Reinares (Astra-Zeneca, Pfizer, Adamed), Elena Ezquiaga (Lundbeck, Rovi, Esteve, Lilly), María Fe Bravo Ortiz (Astra Zeneca, GSK), Paz García-Portilla (Bristol, Lilly, Janssen, Astra Zeneca, Lundbeck, Pfizer, Servier, Ital Fármaco), Antoni Benabarre (Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline and Janssen-Cilag), Rosario Arce (Novartis, Lundbeck, Janssen).

Los siguientes autores declaran haber recibido financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones): Consuelo de Dios (Astra Zeneca, BMS-Otsuka), Elena Ezquiaga (Lundbeck), Alberto Fernández Liria (Rovi), Antoni Benabarre (Janssen-Cilag).

Los siguientes autores declaran haber recibido financiación por participar en una investigación: José Manuel Montes (Pfizer, Astra-Zeneca), Guillermo Lahera (Pfizer, Astra-Zeneca), Consuelo de Dios (Astra Zeneca, BMS-Otsuka, Lilly, Janssen, Cephalon), Paz García-Portilla (Pfizer).

Los siguientes autores declaran haber recibido honorarios por consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías: José Manuel Montes (Bristol Myers, Astra-Zeneca, Lundbeck, Rovi, Janssen), Consuelo de Dios (BMS-Otsuka, Lundbeck), Carmen Moreno (Bristol-Myers Squibb), María Fe Bravo Ortiz (Astra Zeneca, Janssen), Paz García-Portilla (Janssen).

Los siguientes autores declaran haber recibido dotación significativa de material para su unidad o servicio: Paz García Portilla (Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Ciencia e Innovación).

Los siguientes autores declaran haber recibido ayuda económica para la financiación de una investigación: Elena Ezquiaga (Lundbeck), Carmen Moreno (CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Sanidad, Fundación Alicia Koplowitz), Paz García-Portilla (CIBERSAM, Mutua Madrileña, European Commission-7 Framework Programme, Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Sanidad), Antoni Benabarre (Instituto Carlos III –Ministerio de Economía y Competitividad. Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea).

## Revisores y colaboradores expertos

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran ausencia de conflictos de intereses: Eva M<sup>a</sup> Garces Trullenque, Abelardo Rodríguez González, Lourdes Gómez de Pedro, Ricardo Guinea Roca, Rafael Casquero Ruiz, Francisco Rodríguez Pulido, José Juan Uriarte Uriarte, Lourdes Gómez de Pedro y Aurora Sánchez.

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...): Celso Arango (Astra-Zeneca, BMS, Janssen, Otsuka, Pfizer).

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...): Celso Arango (Astra-Zeneca, BMS, Janssen, Otsuka, Pfizer, Lundbeck), Frances Colom (Adamed, Astra Zeneca, Bristol-Myers, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Lundbeck, Otsuka, Pfizer Inc, Sanofi-Aventis, Tecnifar).

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...): Celso Arango (Juste, Astra-Zeneca, BMS, Janssen, Otsuka, Pfizer), Frances Colom (Adamed, Astra Zeneca, Bristol-Myers, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Rovi, Servier, Sanofi-Aventis, Sanofi-Aventis, Tecnifar).

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido honorarios por consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías: Celso Arango (Astra-Zeneca, BMS, Janssen, Pfizer, Lilly, Merck, Servier, Roche), Frances Colom (Shire, MSD-Merck).

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido ayuda económica para la financiación de una investigación: Celso Arango (Astra-Zeneca, Janssen, Novartis), Manuel Gómez Beneyto (“Asociación Española de Neuropsiquiatría”, “Asociación Valenciana para la Investigación y Docencia en Salud Mental”)

Eduard Vieta ha recibido becas, honorarios como ponente o consultor (Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Pierre-Fabre, Qualigen, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, Solvay, Takeda, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), the Stanley Medical Research Institute, United Biosource Corporation, y Wyeth)

## Conflictos de interés:

Un conflicto de interés se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea este un beneficio financiero, de prestigio y promoción personal o profesional<sup>1</sup>.

Los conflictos de interés más fácilmente identificables son los económicos pero puede existir de otro tipo de circunstancias como relaciones personales, vinculaciones de familiares directos, implicaciones en proyectos académicos que tienen que ver con la GPC (participación en GPC o consensos que son objeto de adaptación en el proyecto).

En las relaciones de los profesionales con la industria de la salud (farmacéutica, tecnología sanitaria, etc.) se pueden considerar 6 tipos de interacciones financieras<sup>2</sup>:

- Apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc.).
- Honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria.
- Financiación de programas educativos o actividades de formación.
- Apoyo y financiación de una investigación.
- Empleo como consultante para una compañía farmacéutica.
- Accionista o intereses económicos en una compañía farmacéutica.

A su vez estos potenciales conflictos de interés en la elaboración de las GPC se consideran de dos tipos:

- Intereses personales: implican honorarios o beneficios personales a un miembro del equipo.
- Intereses no personales: implica una financiación que beneficia al departamento o unidad bajo responsabilidad directiva de un miembro del equipo, sin que éste lo reciba personalmente. Pueden considerarse como tales las ayudas económicas para crear una unidad o departamento, apoyo financiero para la contratación de personal en dichas unidades, financiación de la investigación en la unidad.
- El potencial conflicto de interés existe con independencia de que el o la profesional considere que dichas relaciones tengan o no influencia sobre su criterio científico.

A continuación se presenta un formulario sobre la declaración de conflictos de interés que ha sido diseñado con el fin de recoger los aspectos señalados anteriormente.

### **Bibliografía:**

(1) Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993 Aug 19; 329(8):573-6.

(2) Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002 Feb 6; 287(5):612-7

## **FORMULARIO DE DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

-Nombre y apellidos:

-Institución en la que trabaja:

-Institución que le vincula a la GPC:

-Teléfono de contacto:

---

Participación en la Guía como:

1-Autor /autora

2-Colaborador/a experto/a

3-Revisor/

Tras haber leído la política del Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia, para la ayuda a la toma de decisiones clínicas en el Sistema Nacional de Salud (SNS) sobre declaración e conflictos formulo la siguiente declaración de conflictos de interés en relación a actividades en relación con el tema objeto de la GPC durante los últimos tres años.

### **Intereses personales**

-NO

-SI

En caso afirmativo especificar:

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista/intereses comerciales en una compañía (patentes...)			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (como propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que pueden ser significativo en relación a la autoría de la guía			
Conflictos de interés de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**Intereses no personales**

-NO

-SI

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicios			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicios			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de interés no señalados en los apartados anteriores (especificar)

Firma:

Fecha:

[Modelo de formulario y explicación elaborados por el Grupo Metodológico del Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, para la ayuda a la toma de decisiones clínicas en el Sistema Nacional de Salud]

# Bibliografía

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría; 2012.
2. Agree Collaboration. Instrumento AGREE, Manual de Formación. Osteba, Biblioteca Josep Laporte; 2003.
3. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC.; 2007.
4. Maina G, Albert U, Bellodi L, Colombo C, Faravelli C, Monteleone P, et al. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry*. 2007 Feb;68(2):207-12.
5. Morselli PL, Elgie R, Cesana BM. GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disord*. 2004 Dec;6(6):487-97.
6. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 2:53-6; discussion 75-6, 113-6.
7. Angst J. Bipolar disorder--a seriously underestimated health burden. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Apr;254(2):59-60.
8. Woods SW. The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 13:38-41.
9. Vieta E, Pacchiarotti I, Scott J, Sanchez-Moreno J, Di Marzo S, Colom F. Evidence-based research on the efficacy of psychologic interventions in bipolar disorders: a critical review. *Current psychiatry reports*. 2005 Dec;7(6):449-55.
10. 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. *J Affect Disord*. 2010; 125(74-81).
11. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun;59(6):530-7.
12. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Aug;9(5):531-5.
13. Angst J, Felder W, Lohmeyer B. Schizoaffective disorders. Results of a genetic investigation. I. *J Affect Disord*. 1979 Jun;1(2):139-53.
14. Winokur G, Kadmas A. A polyepisodic course in bipolar illness: possible clinical relationships. *Compr Psychiatry*. 1989 Mar-Apr;30(2):121-7.
15. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Nov;152(11):1635-40.
16. Chengappa KN, Baker RW, Shao L, Yatham LN, Tohen M, Gershon S, et al. Rates of response, euthymia and remission in two placebo-controlled olanzapine trials for bipolar mania. *Bipolar Disorders*. 2003;5:1-5.
17. Perlick DA, Hohenstein JM, Clarkin JF, Kaczynski R, Rosenheck RA. Use of mental health and primary care services by caregivers of patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Bipolar Disord*. 2005 Apr;7(2):126-35.
18. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001 Dec;67(1-3):45-59.
19. Swann AC, Petty F, Bowden CL, Dilsaver SC, Calabrese JR, Morris DD. Mania: gender, transmitter function, and response to treatment. *Psychiatry research*. 1999;88:55-61.
20. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78(5):285-97.

21. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004 May;184:386-92.
22. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 1998 May;155(5):646-52.
23. Pope M, Dudley R, Scott J. Determinants of social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):38-44.
24. Ruggero CJ, Chelminski I, Young D, Zimmerman M. Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 2007 Dec;104(1-3):53-60.
25. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, et al. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord*. 2009 Apr;114(1-3):174-83.
26. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):45-52.
27. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):183-96.
28. Rosa AR, Franco C, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom*. 2008;77(6):390-2.
29. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 2007 Apr;164(4):582-90.
30. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord*. 2005 Apr;7(2):159-65.
31. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Sep;58(9):844-50.
32. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997 Mar;170:205-28.
33. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs*. 2003;17(7):491-511.
34. Angst J. [Epidemiology of the bipolar spectrum]. *Encephale*. 1995 Dec;21 Spec No 6:37-42.
35. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 2:77-84; discussion 111-6.
36. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry*. 1994 Sep;151(9):1312-5.
37. Isometsa ET, Aro HM, Henriksson MM, Heikkinen ME, Lonnqvist JK. Suicide in major depression in different treatment settings. *J Clin Psychiatry*. 1994 Dec;55(12):523-7.
38. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, Jr., West SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1996 May;153(5):674-6.
39. Bidzinska EJ. Stress factors in affective diseases. *Br J Psychiatry*. 1984 Feb;144:161-6.
40. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord*. 1997 Aug;45(1-2):19-30.
41. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2511-8.
42. Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;376:16-23.
43. Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1992 Jan;85(1):48-55.
44. Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovaszny B, Schwartz JE. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med*. 1998 Nov;28(6):1411-9.

45. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Florez G, Bascaran MT, Diaz EM, et al. Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Jun;121(6):437-45.
46. Agrawal A, Nurnberger JI, Jr., Lynskey MT. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2011 Feb 28;185(3):459-61.
47. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, Jr., et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jan;64(1):57-64.
48. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005 Apr;85(3):301-15.
49. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001 Aug;3(4):181-8.
50. Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord*. 2000 Sep;2(3 Pt 1):191-5.
51. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr., Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):420-6.
52. Bobes J, Sáiz Ruiz J, Montes J, Mostaza J, Rico-Villademoros F, Vieta E. Consenso Español de Salud Física del Paciente con Trastorno Bipolar. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2008;1(1):26-37.
53. Bland RC. Psychiatric epidemiology. *Can J Psychiatry*. 1988 Oct;33(7):618-25.
54. Canino GJ, Bird HR, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bravo M, Martinez R, et al. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Aug;44(8):727-35.
55. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997 Sep;27(5):1079-89.
56. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1992;241(4):247-58.
57. Regeer EJ, ten Have M, Rosso ML, Hakkaart-van Roijen L, Vollebergh W, Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Nov;110(5):374-82.
58. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*. 2007 May;64(5):543-52.
59. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2-3):143-51.
60. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996 Jul 24-31;276(4):293-9.
61. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Dec;62(12):1322-30.
62. Sherazi R, McKeon P, McDonough M, Daly I, Kennedy N. What's new? The clinical epidemiology of bipolar I disorder. *HarvRevPsychiatry*. 2006;14(6):273-84.
63. Kennedy N, Everitt B, Boydell J, Van Os J, Jones PB, Murray RM. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychol Med*. 2005 Jun;35(6):855-63.
64. Lloyd T, Kennedy N, Fearon P, Kirkbride J, Mallett R, Leff J, et al. Incidence of bipolar affective disorder in three UK cities: results from the AESOP study. *Br J Psychiatry*. 2005 Feb;186:126-31.
65. Scully PJ, Owens JM, Kinsella A, Waddington JL. Dimensions of psychopathology in bipolar disorder versus other affective and non-affective psychoses among an epidemiologically complete population. *Bipolar Disord*. 2002;4 Suppl 1:43-4.

66. Goodwin F, Jamison K. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
67. Viguera AC, Baldessarini RJ, Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord*. 2001 Oct;3(5):245-52.
68. Robb AS. Bipolar disorder in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 1999 Aug;11(4):317-22.
69. Roy-Byrne PP, Joffe RT, Uhde TW, Post RM. Approaches to the evaluation and treatment of rapid-cycling affective illness. *Br J Psychiatry*. 1984 Nov;145:543-50.
70. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord*. 2004 Feb;6(1):2-13.
71. Leff JP, Fischer M, Bertelsen A. A cross-national epidemiological study of mania. *Br J Psychiatry*. 1976 Nov;129:428-42.
72. Sanchez-Moreno J, Villagran JM, Gutierrez JR, Camacho M, Ocio S, Palao D, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008 May;10(3):400-12.
73. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr., et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*. 2000 Nov;157(11):1873-5.
74. de Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, Montes JM, Avedillo C, Soler B. Usefulness of the Spanish version of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder in routine clinical practice in outpatients with major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008;4:14.
75. Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, et al. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):178-80.
76. Vieta E, Sanchez-Moreno J, Bulbena A, Chamorro L, Ramos JL, Artal J, et al. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):43-55.
77. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Re R, Ballesteros J, Ibarra N. [A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2003 May 17;120(18):693-700.
78. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*. 2002;119(10):336-71.
79. Livianos L, Rojo L, Guillem JL, Villavicencio D, Pino A, Mora R, et al. [Adaptation of the clinician-administered rating scale for mania]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000 May-Jun;28(3):169-77.
80. Vieta E, Bobes J, Ballesteros J, González-Pinto A, Luque A, Ibarra N. Validity and reliability of the Spanish versions of the Bech-Rafaelsen's mania and melancholia scales for bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(3):207-15.
81. García-Portilla M. Banco de Instrumentos Básicos para la Práctica de la Psiquiatría Clínica Barcelona: Ars Médica; 2008.
82. Vieta E, Torrent C, Martínez-Arán A, Colom F, Reinares M, Benabarre A, et al. Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30:301-4.
83. Puig-Antich J, Ryan N. *The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (Kiddie-SADS)*. Pittsburgh, PA.; 1986.
84. Poznanski EO, Cook SC, Carroll BJ. A depression rating scale for children. *Pediatrics*. 1979 Oct;64(4):442-50.
85. Gracious BL, Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese JR. Discriminative validity of a parent version of the Young Mania Rating Scale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Nov;41(11):1350-9.
86. Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD004857.
87. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Dec;48(12):1082-8.

88. Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000 Aug;61(8):549-55.
89. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, et al. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry*. 1996 Jul;57(7):292-7.
90. Jamison K, Gerner R, Goodwin F. Patient and physician attitudes toward lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:866-9.
91. Vieta E, Colom F. Trastornos bipolares. In: Cañas F, Roca M, editors. *Adherencia terapéutica en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Ars Medica; 2007
92. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care* The British Psychological Society and Gaskell; 2006.
93. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: A double-blind randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 1999;14(6):343.
94. 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. *International clinical psychopharmacology*. 2008;23(5):254-62.
95. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania The Depakote Mania Study Group. *JAMA*. 1994;271:918-24.
96. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety study of Quetiapine or Lithium as monotherapy for mania in Bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(1):111-21.
97. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania *American Journal of Psychiatry*. 1992;149:108-11.
98. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *Journal of affective disorders*. 1980;2:279-88.
99. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2000;12:5-10.
100. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1987;48:89-93.
101. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clinical Neuropharmacology*. 1998;21:176-80.
102. Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Archives of General Psychiatry*. 1975;32:34-42.
103. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Archives of General Psychiatry*. 1991;48:915-21.
104. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998;37:171-8.
105. Keck P, Orsulak P, Cutler A, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized double-blind placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009;112(36-49).
106. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011 Oct 8;378(9799):1306-15.
107. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(2):375-89.

108. Luszkat RM, Murphy DP, Nunn CM. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *British Journal of Psychiatry*. 1988;153:198-204.
109. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Bipolar Disorder Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disorders*. 2000;2:249-55.
110. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomised, double-blind placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar patients with manic or mixed episodes. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65:478-84.
111. Weisler RH, Keck PE, Swann AC, Cutler AJ, Jetter TA, Kalali AH. Extended -Release Carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar: A multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66:323-30.
112. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63:1148-55.
113. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(10):1501-10.
114. Roy Chengappa K, Schwarzman L, Hulihan J, Xiang J, Rosenthal N. Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1698-706.
115. Tohen M, Baker R, Altshuler L, Zarate C, Suppes T, Ketter T, et al. **Olanzapine versus divalproex** in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-7.
116. Rosa AR, Fountoulakis KN, Siamouli M, Gonda X, Vieta E. Is Anticonvulsant Treatment of Mania a Class Effect? Data from Randomized Clinical Trials. *CNS Neurosci Ther*. 2009;17(3):167-77.
117. Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2008;192(2):135-43.
118. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):673-86.
119. Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B, Hough DW. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):252-60.
120. Berwaerts J, Xu H, Nuamah I, Lim P, Hough D. Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: A randomized, double-blind, dose-response study. *J Affect Disord*. 2010 Jan;136(1-2):e51-60.
121. Calabrese J, Cohen M, Zhao J, Panagides J. Efficacy and safety of asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder. *Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; 2008; Whashington DC; 2008.
122. Cutler A, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-Release Quetiapine as Monotherapy for the Treatment of Adults With Acute Mania: A Randomized, Double-Blind, 3-Week Trial. *Clin Ther*. 2011;33(11):1643-58.
123. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41:1216-23.
124. Hirschfeld R, Keck P, Kramer P, Karcher M, Canuso C, Eerdekenes, et al. Rapid Antimanic effect of Risperidone Monotherapy: A 3 week Multicenter, Double-Blind Placebo Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:1057-65.
125. Keck PE, Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160:1651-8.

126. Keck PE, Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(4):741-8.
127. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: Double-blind, placebo controlled study. *British Journal of Psychiatry*. 2005;187:229-34.
128. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):27-38.
129. McIntyre R, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12 weeks double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15 (5):573-85.
130. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, et al. 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.
131. Potkin S, Keck P, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:301-10.
132. Sachs G. Quetiapine versus Placebo as adjunct to mood stabilizer for the treatment of acute bipolar mania. *Bipolar disorders*. 2002;Suppl 1:133.
133. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. 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*. 2006;20(4):229-34.
134. Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, Mullen J, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind Placebo-controlled study. *Bipolar Disorders*. 2004;6:213-33.
135. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3 week placebo controlled trial followed by a 9 week double blind trial of risperidone and haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15:75-84.
136. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CAJ, Calabrese JR, Bowden CL, 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. *Archives of General Psychiatry*. 2002;59:62-9.
137. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec;60(12):1218-26.
138. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*. 2000;59(1):91.
139. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania Olanzapine HGEH Study Group. *American Journal of Psychiatry*. 1999(156).
140. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of Aripiprazole v haloperidol in acute bipolar mania: Double blind, randomised, comparative 12 week trial. *British Journal of Psychiatry*. 2005;187:235-42.
141. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, Yuen EC, Palumbo JM, Hough DW, et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2010 May;12(3):230-43.
142. Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD, Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol*. 2010 Apr;24(4):547-58.

143. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. 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):251-63.
144. Yatham L, Paulsson B, Mullen J, Vagero M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004;24(6):599-606.
145. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania International, double-blind, randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 2003;182:141-7.
146. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009;194(1):40-8.
147. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, McQuade RD, Auby P, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2007;27(2):171-6.
148. Adler CM, Fleck DE, Brecher M, Strakowski SM. Safety and tolerability of quetiapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder. *JAffectDisord*. 2007;100(SUPPL. 1):S15-S22.
149. Buckley PF, Paulsson B, Brecher M. Treatment of agitation and aggression in bipolar mania: Efficacy of quetiapine. *JAffectDisord*. 2007;100(SUPPL. 1):S33-S43.
150. Ketter TA, Jones M, Paulsson B. Rates of remission/euthymia with quetiapine monotherapy compared with placebo in patients with acute mania. *JAffectDisord*. 2007;100(SUPPL. 1):S45-S53.
151. McIntyre RS, Konarski JZ, Jones M, Paulsson B. Quetiapine in the treatment of acute bipolar mania: Efficacy across a broad range of symptoms. *JAffectDisord*. 2007;100(SUPPL. 1):S5-S14.
152. Namjoshi M, 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;81:223-9.
153. Shi L, Namjoshi MA, Zhang F, Gandhi G, Edgell ET, Tohen M, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status. *International Clinical Psychopharmacology*. 2002;17:227-37.
154. 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 J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):198-211.
155. Sussman N, Mullen J, Paulsson B, Vagero M. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *JAffectDisord*. 2007;100(SUPPL. 1):S55-S63.
156. Tamayo JM, Mazzotti G, Tohen M, Gattaz WF, Zapata R, Castillo JJ, et al. Outcomes for Latin American versus White patients suffering from acute mania in a randomized, double-blind trial comparing olanzapine and haloperidol. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2007;27(2):126-34.
157. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W, Bolder SG. 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.
158. Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gomez-Acebo I, Llorca J. Aripiprazole in major depression and mania: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Sep-Oct;31(5):478-83.
159. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2009 Dec;63(12):1762-84.
160. Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:16.
161. Kinghorn WA, McEvoy JP. Aripiprazole: Pharmacology, efficacy, safety and tolerability. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2005;5(3):297-307.

162. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov 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(1-3):145-54.
163. Vieta E, Owen R, Baudelet C, McQuade RD, Sanchez R, Marcus RN. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1485-96.
164. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altschuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1263-71.
165. Sachs G, Grossman F, Ghaemi S, Okamoto A, Bowden C. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1146-54).
166. Vieta E, Goldberg J, Mullen J, Vågerö M, Paulsson B. Quetiapine in the treatment of acute mania: target dose for efficacious treatment. *J Affect Disord*. 2007;100(Suppl 1):23-31.
167. 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 Feb;71(2):130-7.
168. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*. 2010 Nov;126(3):358-65.
169. Calabrese J, Stet L, Kotari H, Zhao J, Kouassi A, Szegedi A, et al. Asenapine as adjunctive treatment for bipolar mania: a placebo-controlled 12-week study and 40-week extension. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2010;25:1447.
170. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155:972-3.
171. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D, Renshaw PF. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Archives of General Psychiatry*. 2008 Mar;65(3):255-63.
172. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyrindamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry*. 2008 Aug;69(8):1237-45.
173. Zarate C, Singh J, Carlson P, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh D, et al. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2007;9:561-70.
174. Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):327-31.
175. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, et al. A double-blind, placebo-controlled doseresponse comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(5):441-8.
176. Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65:386-94.
177. Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997;12:175-9.
178. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2001;21:389-97.

179. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Jul;158(7):1149-51.
180. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression - Lack of manic induction. *Journal of affective disorders*. 2005;87:121-30.
181. Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Deldar A, Adams DH, Tohen M, et al. 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.
182. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul;162(7):1351-60.
183. Cookson J, Keck PE, 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.
184. Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, H. S, Hassan M. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *Journal of affective disorders*. 2008;111(2-3):306-19.
185. Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W, for the Bolder SG. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(3):355-62.
186. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):163-74.
187. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord*. 2010 Feb;121(1-2):106-15.
188. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008;28(1):13-20.
189. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*. 2006;26(6):600-9.
190. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine Combination in the Treatment of Bipolar I Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079-88.
191. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, et al. 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. *J Clin Psychiatry*. 2008 May;69(5):769-82.
192. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):150-62.
193. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valenti M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):5-14.
194. Deeks ED, Keating GM. Olanzapine/fluoxetine: a review of its use in the treatment of acute bipolar depression. *Drugs*. 2008 04/15;68(8):1115-37.
195. Tamayo JM, Zarate CA, Jr., Vieta E, Vazquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Jul;13(6):813-32.

196. Vieta E, Locklear J, Gunther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):579-90.
197. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG, et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011 Oct;72(10):1413-22.
198. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *The American Journal of Psychiatry*. 2007;164(10):1547-56.
199. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *British Journal of Psychiatry*. 2001;Suppl 41:s184-s90.
200. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*. 2005 Oct;162(10):1805-19.
201. Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(132-136).
202. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res*. 2005;9(3):279-300.
203. Kessing LV, Andersen PK. Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders. *Current psychiatry reports*. 2005 Dec;7(6):413-20.
204. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders*. 2006 Oct;8(5 Pt 2):625-39.
205. Collins JC, McFarland BH. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008 Apr;107(1-3):23-8.
206. Oquendo M, Galfalvy H, Currier D, Grunebaum M, Sher L, Sullivan G, et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2011;68(10):1050-6.
207. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999 Feb;60(2):79-88.
208. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: A placebo controlled trial. *Journal of affective disorders*. 2005;85:259-66.
209. Schaffer A, Zuker P, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2006;96(1-2):95-9.
210. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009 Jan;194(1):4-9.
211. Smith L, Cornelius V, Azorin J, Perugi G, Vieta E, Young A, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):1-9.
212. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb;70(2):223-31.
213. Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE, et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):313-5.
214. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Del Zompo M. A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1993;88:434-9.

215. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 1989;4:313-22.
216. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, Jr., et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2009 Feb;166(2):164-72.
217. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1348-55.
218. Grossman F, Potter WZ, Brown EA, Maislin G. A double-blind study comparing idoxan and bupropion in bipolar depressed patients. *Journal of affective disorders*. 1999;56:237-43.
219. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 1991;148:910-6.
220. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, et al. 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. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):232-9.
221. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158:906-12.
222. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *The New England journal of medicine*. 2007;356(17):1711-22.
223. Silverstone T. Moclobemide vs imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2001;104:104-9.
224. Tohen M, Calabrese J, Vieta E, Bowden C, Gonzalez-Pinto A, Lin D, et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2007;104(1-3):137-46.
225. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157:124-6.
226. Azorin JM, Kaladjian A. An update on the treatment of bipolar depression. *Expert OpinPharmacother*. 2009.
227. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008 Nov;118(5):337-46.
228. Van Lieshout RJ, MacQueen GM. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2010 Apr;196:266-73.
229. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry*. 2006;188:46-50.
230. Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentaenoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2007;21(4):435-9.
231. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):626-37.
232. Muskiet FA, Kemperman RF. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acids in psychiatric disease. *JNutrBiochem*. 2006.
233. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids in health and disease*. 2007 Sep 18;6:21-40.

234. Keck PE, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2006;60(9):1020-2.
235. Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferriter IN, Mackin P. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008 Jan 23;1(1):CD005168.
236. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Walden J, et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *The American Journal of Psychiatry*. 2007;164(8):1242-9.
237. Calabrese J, Ketter T, Youakim J, Tiller J, Yang R, Frye M. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1363-70.
238. Furey ML, Drevets WC. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(10):1121-9.
239. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Human psychopharmacology*. 2008;23(2):87-94.
240. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):210-6.
241. Bowden CL. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57:481-9.
242. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham L N, Asghar S A, M H, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60:392-400.
243. Calabrese JR, Bowden C, Sachs G, Yatham L, Behnke K, Mehtonen O, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64:1013-24.
244. Dunner DL, Stallone F, Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*. 1976;33:117-20.
245. Prien RF, Caffey EMJ, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Archives of General Psychiatry*. 1973;28:337-41.
246. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *American Journal of Psychiatry*. 1974;131:198-203.
247. Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, Fieve RR. The use of lithium in affective disorders 3 A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *American Journal of Psychiatry*. 1973;130:1006-10.
248. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2009 Jul;23(5):574-91.
249. Berky M, Wolf C, Kovacs G. Carbamazepine versus lithium in bipolar affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248:174-5.
250. Calabrese J, Shelton M, Rapport D, Youngstrom E, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month double blind, maintenance trial of Lithium versus divalproex in rapid cycling bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2005;161 (11):2152-61.
251. Coxhead N. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1992;85:114-8.

252. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stanbrey R, Gracious BL, Reed M, et al. Double-blind 18 month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;44(5):409-17.
253. Kleindienst N, Greil W. Lithium in the long-term treatment of bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*. 2003;253(3):120-5.
254. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA, Group L. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64:144-51.
255. Revicki D, Paramore L, Sommerville K, Swann A, Zajecka J. 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.
256. Simhandl C, Denk E, Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord*. 1993 Aug;28(4):221-31.
257. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology*. 2000;42 Suppl 1:2-10.
258. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Human psychopharmacology*. 2009 Jan;24(1):19-28.
259. Kessing L, Hellmund G, Geddes J, Goodwin GM. Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *Br J Psychiatry*. 2011;199(1):57-63.
260. Vieta E, Gunther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;14(8):1029-49.
261. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(1489-1493).
262. Jensen HV, Plenge P, Møllerup ET, Davidsen K, Toftegaard L, Aggernaes H, et al. Lithium prophylaxis of manic-depressive disorder: daily lithium dosing schedule versus every second day. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1995;92:69-74.
263. Johnstone E, Owens D, Lambert M, Crow T, Frith C, Done D. Combination tricyclic antidepressant and lithium maintenance medication in unipolar and bipolar depressed patients. *J Affect Disord*. 1990;20(4):225-33.
264. Kane J, Quitkin F, Rifkin A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness. A prospective placebo controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39:1065-9.
265. Kane J, Quitkin F, Rifkin A, Ramos-Lorenzi J, Saraf K, Howard A. Prophylactic lithium with and without imipramine for bipolar I patients: a double-blind study [proceedings]. *Psychopharmacology Bulletin*. 1981;17:144-5.
266. Prien RF. NIMH report Five-center study clarifies use of lithium, imipramine for recurrent affective disorders. *Hospital & Community Psychiatry*. 1984(35):1097-8.
267. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, R R-LJ, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients A double-blind study. *Archives of General Psychiatry*. 1981;38:902-7.
268. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):385-95.
269. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):721-8.
270. Revicki DA, Hirschfeld RM, Ahearn EP, Weisler RH, Palmer C, Keck PE, Jr. Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *J Affect Disord*. 2005 Jun;86(2-3):183-93.

271. 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;63:442-6.
272. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder Lamictal 614 Study Group. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2000;61:841-50.
273. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
274. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001 Feb;62(2):92-100.
275. Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2009 Oct 14;24(12):1729-38.
276. Altamura AC, Russo M, Vismara S, Mundo E. Comparative evaluation of olanzapine efficacy in the maintenance treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Aug;24(4):454-6.
277. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate C, Bowden C, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18 month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *British Journal of Psychiatry*. 2004;184:337-45.
278. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo controlled trial of Olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163:247-56.
279. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul;162(7):1281-90.
280. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Nov;69(11):1776-89.
281. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. 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 Apr;166(4):476-88.
282. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*. 2007 Oct;68(10):1480-91.
283. Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM, Pikalov A, McQuade RD, Marcus RN, et al. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *International journal of clinical practice*. 2008;62(5):679-87.
284. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson WH, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord*. 2011;13:133-44.
285. Macfadden W, Alphas L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, et al. 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 Dec;11(8):827-39.
286. 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. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 15;68(2):156-62.
287. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2008 Nov;11(7):999-1029.

288. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord.* 2012 May;138(3):247-58.
289. Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, et al. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry.* 2009 Apr;70(4):450-7.
290. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry.* 2010 Apr;71(4):372-80.
291. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaizt I, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biological psychiatry.* 2008;64(6):468-75.
292. Vieta E, Manuel GJ, Martínez-Arán A, Comes M, Verger K, Masramon X, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry.* 2006;67(3):473-7.
293. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1994 Jul;151(7):1015-9.
294. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry.* 1974 Feb;30(2):229-33.
295. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry.* 2009 Jan;70(1):113-21.
296. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar disorders.* 2008;10(2):323-33.
297. Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, Born C, Sasse J, Bauer H, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2008;28(5):555-60.
298. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1992 Feb;12(1 Suppl):53S-6S.
299. Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry.* 1993 Mar;38(2):137-9.
300. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997 Nov;58(11):470-8.
301. Loo C, Katalinic N, Mitchell PB, Greenberg B. Physical treatments for bipolar disorder: A review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord.* 2010 Sep 20.
302. Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists.* 2008 Jan;23(1):53-6.
303. Versiani M, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *J Ect.* 2010 Jun 16.
304. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2010 Mar;196:226-34.
305. Hiremani RM, Thirthalli J, Tharayil BS, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bifrontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. *Bipolar Disord.* 2008 Sep;10(6):701-7.
306. Mohan TS, Tharyan P, Alexander J, Raveendran NS. Effects of stimulus intensity on the efficacy and safety of twice-weekly, bilateral electroconvulsive therapy (ECT) combined with antipsychotics in acute mania: a randomised controlled trial. *Bipolar Disord.* 2009 Mar;11(2):126-34.

307. Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *British Journal of Psychiatry*. 1994;164:806-10.
308. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Archives of General Psychiatry*. 1988;45:727-32.
309. Petrides G, Tobias KG, Kellner CH, Rudorfer MV. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology*. 2011;64(3):129-40.
310. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord*. 2002;4 Suppl 1:94-5.
311. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. **Left prefrontal transcranial magnetic stimulation TMS treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy.** *Bipolar Disorders*. 2003;5:40-7.
312. Tamas RL, Menkes D, El-Mallakh RS. Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2007;19(2):198-9.
313. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155:1608-10.
314. Kaptzan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord*. 2003 Feb;5(1):36-9.
315. Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord*. 2009 Oct;117(3):146-50.
316. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):455-60.
317. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prasad SJ, Fischer G, Snow D, et al. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb;69(2):183-9.
318. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE, et al. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 2006 May;163(5):805-12.
319. Thalen BE, Kjellman BF, Morkrid L, Wibom R, Wetterberg L. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 May;91(5):352-60.
320. Even C, Schroder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2008 May;108(1-2):11-23.
321. Lam DH, Burbeck R, Wright K, Pilling S. Psychological therapies in bipolar disorder: the effect of illness history on relapse prevention - a systematic review. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):474-82.
322. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord*. 2009 Jun;11 Suppl 2:110-22.
323. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2007 Feb;10(1):123-9.
324. Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M, Malhi GS. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(2):277-86.
325. Cochran SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*. 1984;52:873-8.
326. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60:402-7.

327. Frank E, Swartz HA, Mallinger AG, Thase ME, Weaver EV, Kupfer DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: effects of changing treatment modality. *Journal of Abnormal Psychology*. 1999;108:579-87.
328. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60:145-52.
329. Lam DH, Bright J, Jones S, Hayward P, Schuck N, Chisholm D, et al. Cognitive therapy for bipolar illness - A pilot study of relapse prevention. *Cognitive Therapy & Research*. 2000;24(5):503-20.
330. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*. 2000;48:582-92.
331. Miller IW, Soloman DA, Ryan C, Keitner G. Does Adjunctive Family Therapy Enhance Recovery from Bipolar I Mood episodes? *Journal of Affective Disorder*. 2004;82:431-6.
332. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *British Medical Journal*. 1999;318:149-53.
333. Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*. 2003;71:482-92.
334. Schmitz JM. Cognitive-behavioral treatment of bipolar disorder and substance abuse: A preliminary randomized study. *Addictive Disorders & Their Treatment*. 2003;1:2002-24.
335. Scott J. Psychotherapy for bipolar disorders - efficacy and effectiveness. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2006 Mar;20(2 Suppl):46-50.
336. Scott J, Garland A, Moorhead S. A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. *Psychological Medicine*. 2001;31:459-67.
337. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, et al. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: Beyond compliance enhancement. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64:01.
338. Castle D, White C, Chamberlain J, Berk M, Berk L, Lauder S, et al. Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2010;196(5):383-3.
339. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):260-5.
340. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz H, Fagiolini A, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62 9:996-1104.
341. González Isasi A, Echeburúa E, Limiñana J, González Pinto A. How effective is a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder? A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 2010;126:80-7.
342. Gonzalez-Isasi A, Echeburua E, Mosquera F, Ibanez B, Aizpuru F, Gonzalez-Pinto A. Long-term efficacy of a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res*. 2010 Apr 30;176(2-3):161-5.
343. Lam DH, McCrone P, Wright K, Kerr N. Cost-effectiveness of relapse prevention cognitive therapy for Bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:500-6.
344. Lobban F, Taylor L, Chandler C, Tyler E, Kinderman P, Kolumunnage-Dona R, et al. Enhanced relapse prevention for bipolar disorder by community mental health teams: cluster feasibility randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2010 Jan;196(1):59-63.
345. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60:904-12.

346. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(4):419-26.
347. Miller IW, Keitner GI, Ryan CE, Uebelacker LA, Johnson SL, Solomon DA. Family treatment for bipolar disorder: family impairment by treatment interactions. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(5):732-40.
348. Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*. 2008 Jun;10(4):511-9.
349. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Kelley J, Miller IW. Preventing recurrence of bipolar I mood episodes and hospitalizations: family psychotherapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone. *Bipolar Disord*. 2008 Nov;10(7):798-805.
350. Weiss RD, Griffin ML, Jaffee WB, Bender RE, Graff FS, Gallop RJ, et al. A "community-friendly" version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Oct 1;104(3):212-9.
351. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, Greenfield SF, Najavits LM, Daley DC, et al. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(1):100-7.
352. Willimas J, Alatiq Y, Crane C, Barnhofer T, Fennell M, Duggan D, et al. Mindfulness-based cognitive Therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *J Affect Disord*. 2008;107(1-3):275-9.
353. Zaretsky A, Lancee W, Miller C, Harris A, Parikh SV. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Canadian journal of psychiatry/Revue canadienne de psychiatrie*. 2008;53(7):441-8.
354. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med*. 2010 Jan;40(1):9-24.
355. Morriss RK, Faizal MA, Jones AP, Williamson PR, Bolton C, McCarthy JP. Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007 Jan 24;1(1):CD004854.
356. Szentagotai A, David D. The efficacy of cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a quantitative meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jan;71(1):66-72.
357. Gregory V. Cognitive-behavioral therapy for depression in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Evid Based Soc Work*. 2010;7(4):269-79.
358. Justo LP, Soares BG, Calil HM. Family interventions for bipolar disorder. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007 Oct 17;4(4):CD005167.
359. Scott J, Colom F, Popova E, Benabarre A, Cruz N, Valenti M, et al. Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009 Mar;70(3):378-86.
360. Bauer MS, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinosian B, Altshuler L, et al. Collaborative care for bipolar disorder: part I. Intervention and implementation in a randomized effectiveness trial. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2006;57(7):927-36.
361. Bauer MS, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinosian B, Altshuler L, et al. Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2006;57(7):937-45.
362. Simon G, Ludman EV, Unutzer J, Bauer M, Operskalski B, Rutter C. Randomized trial of a population-based care program for people with bipolar disorder. *Psychological Medicine*. 2005;34:13-24.
363. Justo L, Soare B, Calill H. Intervenciones familiares para el trastorno bipolar. Revisión Cochrane Traducida. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus 2008.
364. Gordon M. Manual de diagnósticos enfermeros. Barcelona: Mosby; 2003.
365. Espinosa C. NANDA-I Nursing Diagnoses: definitions & classifications, 2009-2011. Versión española de la obra original inglesa. Barcelona: Elsevier; 2010.

366. Bircher AU. On the development and classification of diagnoses. *Nurs Forum*. 1975;14(1):11-29.
367. Carpenito L. *Nursing Diagnosis, application to clinical practice*. Philadelphia: Lippincott; 1997.
368. McCloskey Dochterman J, Bulechek G, Butcher J. *Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC)*. 5 ed: Elsevier Mosby 2008.
369. Morread S, John M, Maas M. *Clasificación de resultados de enfermería (NOC)*. Proyecto de resultados Iowa. 4ª ed: Elsevier Mosby; 2008.
370. Balsera Gómez J, Rodríguez Medina C, Caba Calvet R, Vega Prada R, Ruiz Ureña H, Berruazo Ortiz L, et al. La implantación y evaluación del modelo de gestión de casos (case management) en Cataluña: el programa; PSI-TMS. *Actas Esp Psiquiatría*. 2002;30(6):350-7.
371. De Leo D, Dello Buono M, Dwyer J. Suicide among the elderly: the long-term impact of a telephone support and assessment intervention in northern Italy. *British Journal of Psychiatry* 2002;181):226-9.
372. Fagiolini A, Kupfer D, Houck P, Novick D. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(1):112.
373. Fera Raposo I. *Intervenciones psicoeducativas en enfermos de salud mental con medicación psicotrópica enfermería clínica*. Best practice. Barcelona; 2006
374. Hunkeler E, Meresman J, Hargreaves W, Fireman B, Berman W, Kirsch A, et al. Efficacy of nurse telehealth care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Arch Fam Med*. 2000;9(8):700-8.
375. Needham I, Abderhalden C, Meer R, Dassen T, Haug H, Halfens R, et al. The effectiveness of two interventions in the management of patient violence in acute mental inpatient settings: report on a pilot study. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2004;11:595-601.
376. Pedreño Aznar M, Almela Bernal J, Pernas Barahona A. *Intervenciones enfermeras en el reingresador psiquiátrico*. *Metas de Enferm*. 2006;8(10):64-7.
377. Sales i Orts R. *Análisis del proceso de cuidados de enfermería en una sala de psiquiatría (tesis doctoral)*. España; 2005.
378. Sierra P, Belenchón M, Benavent P, Yáñez N, Pino A, Livianos L. Vivir con un trastorno bipolar ¿qué opinan los pacientes? *Archivos de psiquiatría*. 2007;70(1):43-64.
379. Vázquez C, Alcaraz F, Balsa J, Zamarrón I, Arrieta F, Botella Carretero J. Prevalencia de casos psiquiátricos en pacientes con sobrepeso u obesidad atendidos en consultas externas de un centro hospitalario. *Med Clin*. 2008;130(2):41-6.
380. Lluch M, Checa F, García F, Márquez I. Efectividad de la atención domiciliar en enfermería administrada a pacientes con trastorno mental severo: ensayo controlado. *Enferm Clin*. 2006;16(4):198-205.
381. Ziguras SJ, Stuart GW. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv*. 2000 Nov;51(11):1410-21.
382. Morselli PL. Present and future role of Mental Illness Advocacy Associations in the management of the mentally ill: realities, needs and hopes at the edge of the third millennium. *Bipolar Disord*. 2000 Sep;2(3 Pt 2):294-300.
383. Merson S, Tyrer P, Onyett S, Lack S, Birkett P, Johnson T. Early intervention in psychiatric emergencies: a controlled clinical trial. *Lancet* 1992(339):1311-4.
384. Tyrer P, Evans K, Gandhi N, Lamont A, Harrison-Read P, Johnson T. Randomised controlled trial of two models of care for discharged psychiatric patients. *British Medical Journal*. 1998 Jan 10;316(7125):106-9.
385. Malm U. Consumer satisfaction in schizophrenia: A 2-year randomized controlled study of two community-based treatment programs. *Nordic journal of psychiatry*. 2001;55: 91-6.
386. Highet NJ, McNair BG, Thompson M, Davenport TA, Hickie IB. Experience with treatment services for people with bipolar disorder. *Med J Aust*. 2004 Oct 4;181(7 Suppl):S47-51.
387. Creed F, Black D, Anthony P, Osborn M, Thomas P, Tomenson B. Randomised controlled trial of day patient versus inpatient psychiatric treatment. *BMJ*. 1990;300:1033-7.
388. Creed F, Mbaya P, Lancashire S, Tomenson B, Williams B, Holme S. Cost effectiveness of day and in-patient psychiatric treatment. *BMJ*. 1997;314:1381-5.

389. Dick P, Cameron L, Cohen D, Barlow M, Ince A. Day and full time psychiatric treatment: a controlled comparison. *Br J Psychiatry*. 1985 Sep;147:246-9.
390. Glick ID, Fleming L, DeChillo N, Meyerkopf N, Jackson C, Muscara D, et al. A controlled study of transitional day care for non-chronically ill patients. *American Journal of Psychiatry*. 1986;143:1551-6.
391. Herz MI, Endicott J, Spitzer RL, Mesnikoff A. Day versus inpatient hospitalization: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 1971;10:1371-82.
392. Kris EB. Day Hospitals. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1965 May;7:320-3.
393. Linn MW, Caffey EM, Klett C, J, Hogarty GE, Lamb HR. Day treatment and psychotropic drugs in the aftercare of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*. 1979;36:1055-66.
394. Meltzoff J, Blumenthal RL. The day treatment center: principles, application and evaluation. Springfield, Ill: Charles C Thomas. 1966.
395. Sledge WH, Tebes J, Wolff N, Helminiak TW. Day hospital crisis respite care versus inpatient care 2 Service utilization and costs. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153:1074-83.
396. Tyrer PJ, Reminton M. Controlled comparison of day-hospital and out-patient treatment for neurotic disorders. *Lancet* 1979;12(1(8124)):1014-6.
397. Weldon E, Clarkin J, Hennessy JJ, Frances A. Day hospital versus outpatient treatment: a controlled study. *Psychiatric Quarterly*. 1979;51:144-50.
398. Herz MI, Endicott, J, Spitzer, R L, & Mesnikoff, A. Day versus inpatient hospitalization: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 1971;10:1371-82.
399. Meltzoff J, Richman AA. Therapeutic rationale of a psychiatric day center. *Psychiatr Q*. 1961 Apr;35:295-305.
400. Montes J, Sáiz J, De Dios C, Ezquiaga E, García A, Argudo I, et al. Perfil de los pacientes ambulatorios con trastorno bipolar: un estudio transversal en la Comunidad de Madrid. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36(5):277-84.
401. Morselli PL, Elgie R. GAMIAN-Europe/BEAM survey I--global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord*. 2003 Aug;5(4):265-78.
402. MDF - The Bipolar Organisation. Users Survey of Experiences of Health Services. Londres: Manic Depression Fellowship; 2001.
403. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593-602.
404. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):617-27.
405. Russell SJ, Browne JL. Staying well with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Mar;39(3):187-93.
406. Beard JH, Pitt MA, Fisher SH, Goertzel V. Evaluating the effectiveness of a psychiatric rehabilitation program. *American Journal of Orthopsychiatry*. 1963;33:701-12.
407. Becker RE. An evaluation of a rehabilitation program for chronically hospitalised psychiatric patients. *Social Psychiatry*. 1967;2:32-8.
408. Beutel ME, Hofflich A, Kurth RA, Reimer C. Who benefits from inpatient short-term psychotherapy in the long run? Patients' evaluations, outpatient after-care and determinants of outcome. *Psychol Psychother*. 2005 Jun;78(Pt 2):219-34.
409. Blankertz LR, S. Adding a vocational focus to mental health rehabilitation. *Psychiatric Services*. 1996;47:1216-22.
410. Bond GR, Dincin J. Accelerating entry into transitional employment in a psychosocial rehabilitation agency. *Rehabilitation Psychology*. 1986;31:143-55.
411. Dincin J, Witherbridge TF. Psychiatric rehabilitation as a deterrent to recidivism. *Hospital and Community Psychiatry*. 1982;33:645-50.
412. Griffiths RD. Rehabilitation of chronic psychotic patients. *Psychological Medicine*. 1974;4:316-25.

413. Okapku SO, Anderson KH, Sibulkin AE, Butler JS, Bickman L. The effectiveness of a multidisciplinary case management intervention on the employment of SSDI applicants and beneficiaries. *Psychiatric Rehabilitation Journal*. 1997;20:34-41.
414. Vauth R, Corrigan PW, Clauss M, Dietl M, Dreher-Rudolph M, Stieglitz R, et al. Cognitive strategied versus self-management skills as adjunct to vocational rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*. 2005;31(1):55-66.
415. Wolkon GH, Karmen M, Tanaka HT. Evaluation of a social rehabilitation program for recently released psychiatric patients. *Community Mental Health Journal*. 1971;7:312-22.
416. Kline MN, Hoisington V. Placing the psychiatrically disabled: a look at work values. *Rehabilitation Counseling Bulletin*. 1981;x:366-9.
417. Bell MD, Milstein RM, Lysaker PH. Pay as an incentive in work participation iby patients with severe mental illness. *Hospital and Community Psychiatry*. 1993;44,:684-6.
418. Brien A, Price C, Burns T, Perkins R. Improving the vocational status of patients with long-term mental illness: a randomised controlled trial of staff training. *Community Mental Health Journal*. 2003;39:333-47.
419. Bond GR, Dietzen LL, Volger K, Katuin CH, McGrew JH, Miller D. Toward a framework for evaluating cost and benefits of psychitric rehabilitation: three case examples. *Journal of Vocational Rehabilitation*. 1995;5:75-88.
420. Chandler D, Meisel J, McGowen M, Mintz J, Madison K. Client outcomes in two model capitated integrated service agencies. *Psychiatric Services*. 1996;47:175-80.
421. Cook J, Leff H, Blyler C, Gold PB, Goldberg RW, Mueser KT, et al. Results of a multisite randomized trial of supported employment interventions for individuals with severe mental illness. *Archives of General PsychaiTRY*. 2005;62:505-12.
422. Drake RE, Becker DR, Biesanz JC, Torrey WC, McHugo GJ, Wyzik PF. Rehabilitative day treatment vs supported employment I Vocational Outcomes. *Community Mental Health*. 1994;30(5):519-32.
423. Drake RE, McHugo GJ, Bebout RR, Becker DR, Harris M, Bond GR. A randomized controlled trial of supported employment for inner-city patients with severe mental illness. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56:627-33.
424. Gervey R, Bedell JR. Psychological assessment and treatment of persons with severe mental disorders In Bedell, J R Eds Supported employment in vocational rehabilitation. Washington DC: Taylor & Francis; 1994.
425. McFarlane WR, Dushay RA, Deakins SM, Stasny P, Lukens EP, Toran J, et al. Employment outcomes in family-aided assertive community treatment. *Journal of Orthopsychiatry*. 2000;70(2):203-14.
426. Mueser KT, Becker DR, Wolfe R. Supported employment, job preferences, job tenure and satisfaction *Journal of Mental Health*. 2001;10:411-7.
427. Lehman AF, Goldberg R, Dixon LB, McNary S, Postrado L, Hackman A, et al. Improving employment outcomes for persons with severe mental illnesses. *Archives of General Psychiatry*. 2002;59(2):165-72.
428. Walker R, Winick W, Frost ES, Lieberman JM. Social restoration of hospitalised psychiatric patients through a program of special employment in industry. *Rehabilitation Literature*. 1969;30:297-303.
429. Stephen H, Chow C, Pepin R, Conley J, Allen I, Seaman C. Does One Size Fit All? What We Can and Can't Learn From a Meta-analysis of Housing Models for Persons With Mental Illness. *Psychoatric Services*. 2009;60(4):473-82.
430. Johnson S, Nolan F, Pilling S, Snador A, Houlst J, McKenzie N, et al. Randomised controlled trial of actue mental health care by a crisis resolution team: the noth Islington crisis study,. *BMJ*. 2005;331(7517):599.
431. Muijen M, Marks IM, Connolly J, Audini B. Home based care and standard hospital care for patients with severe mental illness: a randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 1992;304:749-54.
432. Pasamanick B, Scarpitti FR, Lefton M, Dinitz S, Wernert JJ, McPheeters H. Home Vs Hospital Care for Schizophrenics. *JAMA*. 1964 Jan 18;187:177-81.

433. Stein L, Test M. Alternative to mental hospital treatment I Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Archives of General Psychiatry*. 1980;37:392-7.
434. Fenton WS, Tessier L, Stuenkel EL. A comparative trial of home and hospital psychiatric care: one-year follow-up. *Archives of General Psychiatry*. 1979;36:1073-9.
435. Fenton WS, Mosher, L R, Herrell, J M, & Blyer, C R. Randomized trial of general hospital and residential alternative care for patients with severe and persistent mental illness. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(4):516-22.
436. Hoult J, Reynolds I, Charbonneau PM, Cole P, Briggs J. A controlled study of psychiatric hospital versus community treatment: the effect on relatives. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1981;15:323-8.
437. Ministerio de Sanidad y Consumo M. Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
438. Bond GR, Miller LD, Krumwied RD, Ward RS. Assertive case management in three CMHCs: a controlled study *Hospital and Community Psychiatry*. 1988;39(411-418).
439. Bond GR, Witheridge TF, Dincin J, Wasmer D, Webb JDG-KR. Assertive community treatment for frequent users of psychiatric hospitals in a large city: a controlled study. *American Journal of Community Psychology*. 1990;18:865-91.
440. Fekete DM, Bond GR, McDonel EC, Salyers M, Chen A, Miller L. Rural assertive community treatment: a field experiment. *Psychiatric Rehabilitation Journal*. 1998;21:371-9.
441. Hampton B, Korr W, Mayes J, Havis P. Intergration services system approach to avert homelessness, CSP homeless prevention project for HMI adults. State of Illinois NIMH Demonstration Grant program, Final report. 1992.
442. Herinckx HA, Kinney RF, Clarke GN, Paulson RI. Assertive community treatment versus usual care in engaging and retaining clients with severe mental illness. *Psychiatric services*. 1997;48:1297-306.
443. Morse GA, Calsyn RJ, Allen G, Templehoff B, Smith R. Experimental comparison of the effects of three treatment programs for homeless mentally ill people. *Hospital and Community Psychiatry*. 1992;3:1005-10.
444. Quinlivan R, Hough R, Crowell A, Beach C, Hofstetter R, Kenworthy K. Service utilization and costs of care for severely mentally ill clients in an intensive case management program. *Psychiatric Services*. 1995;46:365-71.
445. Rosenheck R, Neale M, Gallup P. Community-oriented mental health care: assessing diversity in clinical practice. *Psychosocial Rehabilitation Journal*. 1993;16:39-50.
446. Test MA, Knoedler WH, Allness DJ, Burke SS, Brown RL, Wallisch LS. Long term community care through an assertive continuous treatment team Tamminga, A Volume 1: Schizophrenia Research Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology. In: C A And Schulz SC, editor. *Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology*. New York: Raven; 1991.
447. Audini B, Marks IM, Lawrence RE, Connolly J, Watts V. Home-based versus out-patient/in-patient care for people with serious mental illness Phase II of a controlled study. *British Journal of Psychiatry*. 1994;165:204-10.
448. Aberg A, Cresswell T, Lidberg Y, Liljenberg B, Osby U. Two-year outcome of team-based intensive case management for patients with schizophrenia. *Psychiatric services*. 1995;46:1263-6.
449. Dekker J, Wijdenes W, Koning YA, Gardien R, Hermandes WL, Nusselder H. Assertive community treatment in Amsterdam. *Community Mental Health Journal*. 2002;38:425-34.
450. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders: Cochrane Collaboration; 1998.
451. Sytema S, Wunderink L, Bloemers W, Roorda L, Wiersma D. Assertive community treatment in the Netherlands: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007;116(2):105-12.
452. Burns T, Catty J, Dash M, Roberts C, Lockwood A, Marshall M. Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. *British Medical Journal*. 2007;335(7615):336.
453. Dieterich M, Irving C, Park B, Marshall M. Tratamiento intensivo de las enfermedades mentales graves. CD007906: Cochrane Database of Systematic Reviews; 2011.

454. Killaspy H, Bebbington P, Blizard R, Johnson S, Nolan F, Pilling S, et al. The REACT study: randomised evaluation of assertive community treatment in north London. *British Medical Journal*. 2006;332(7545):815-20.
455. Chandler D, Spicer, G, Wagner, M, & Hargreaves, W. Cost-effectiveness of a capitated Assertive Community Treatment program. *Psychiatric Rehabilitation Journal*. 1997;22(4):327-36.
456. de Cangas JP. [Assertive "case management": a complete evaluation of a hospital based program]. *Sante Ment Que*. 1994 Spring;19(1):75-91.
457. Lafave HG, deSouza HR, Gerber GJ. Assertive Community Treatment of severe mental illness: a Canadian experience. *Psychiatric Services*. 1996;47:757-9.
458. Marx A, Stein L, Test M. Extrahospital management of severe mental illness Feasibility and effects of social functioning. *Archives of General Psychiatry*. 1973;29(4):505-11.
459. Bush C, Langford M, Rosen P, Gott W. Operation outreach: intensive case management for severely psychiatrically disabled adults *Hospital and Community Psychiatry*. 1990;41:647-9.
460. Drake RE, McHugo GJ, Clark RE, Teague GB, Xie H, Miles K, et al. Assertive community treatment for patients with co-occurring severe mental illness and substance use disorder: a clinical trial. *American Journal of Orthopsychiatry*. 1998;68:201-15.
461. Essock SM, Kontos N. Implementing assertive community treatment teams. *Psychiatric Services*. 1995;46:679-83.
462. Jerrell JM. Toward managed care for persons with severe mental illness: Implications from a cost-effective study. *Health Affairs*. 1995;14:197-207.
463. Morse GA, Calsyn RJ, Klinkenberg WD, Trusty ML, Gerber F, Smith R, et al. An experimental comparison of three types of case management for homeless mentally ill persons. *Psychiatr Serv*. 1997 Apr;48(4):497-503.
464. Burns T, Creed F, Fahy T, Thompson S, Tyrer P, White I. Intensive versus standard case management for severe psychotic illness: A randomised trial. *Lancet*. 1999;353:2185-89.
465. Lichtenberg P, Levinson D, Sharshevsky Y, Feldman D, Lachman M. Clinical case management of revolving door patients - a semi-randomized study. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117(6):449-54.
466. Smith L, Newton R. Systematic review of case management. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41(1):2-9.
467. Lehman AF, Dixon LB, Kernan E, DeForge BR, Postrado LT. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Nov;54(11):1038-43.
468. Jerrell J, Ridgely M. Comparative effectiveness of three approaches to serving people with severe mental illness and substance abuse disorders *Journal of Nervous and Mental Diseases*. 1995;183:566-76.
469. Ford R, Barnes A, Davies R, Chalmers C, Hardy P, Muijen M. Maintaining contact with people with severe mental illness: 5-year follow-up of assertive outreach. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001 Sep;36(9):444-7.
470. Holloway F, Carson J. Intensive case management for the severely mentally ill *Controlled trial*. *British Journal of Psychiatry*. 1998;172:19-22.
471. Marshall M, Lockwood A, Gath D. Social services case-management for long-term mental disorders: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1995;345:409-15.
472. Muijen M, Rooney, M, Strathdee, G, Bell, R, & Hudson, A. Community Psychiatric Nurse Teams: Intensive support versus generic care. *British Journal of Psychiatry*. 1994;165:211-7.
473. Tyrer P, Morgan J, Van Horn E, Jayakody M, Evans K, Brummell R. A randomized controlled study of close monitoring of vulnerable psychiatric patients. *Lancet*. 1995;345:756-9.
474. Bjorkman T, Hannsson I, Sandlund M. Outcome of case management based on the strengths model compared to standard care: A randomised controlled trial *Society of Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2002;37:147-52.
475. Bruce M, Ten Have T, Reynolds C. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: A randomised controlled trial. *JAMA*. 2004;291 (9):1081-91.
476. Curtis J, Millman E, Struening E, D'Ercole A. Effect of case management on rehospitalisation and utilisation of ambulatory care services *Hospital and Community Psychiatry*. 1992;43(895-899).

477. Franklin JL, Solovitz B, Mason M, Clemons JR, Miller GE. An evaluation of case management. *Am J Public Health*. 1987 Jun;77(6):674-8.
478. Macias C, Kinney R, Farley OW, Jackson R, Vos B. The role of case management within a community support system: partnership with psychosocial rehabilitation. *Community Mental Health Journal*. 1994;30:323-39.
479. Solomon P, Draine J. Satisfaction with mental health treatment in a randomized trial of consumer case management. *J Nerv Ment Dis*. 1994 Mar;182(3):179-84.
480. Rutter D, Tyrer P, Emmanuel J, Weaver TB, S, Hallam A. Internal vs external care management in severe mental illness: Randomized controlled trial and qualitative study. *Journal of Mental Health*. 2004;13:453-66.
481. Issakidis C, Sanderson K, Teesson M, Johnston S, Buhrich N. Intensive case management in Australia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999;99:360-67.
482. O'donnell M, Parker G, Proberts M, Matthews R, Fisher D, Johnson B, et al. A study of client-focus case management and consumer advocacy: the community and consumer service project. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1999;33:684-93.
483. Alonso Suárez M, Bravo-Ortiz M, Fernández-Liria A, González-Juárez C. Effectiveness of Continuity-of-Care Programs to reduce time in hospital in persons with schizophrenia. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2011;20:65-72.
484. Broome MR, Woolley JB, Johns L, Valmaggia L, Tabraham P, Gafoor R, et al. Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur Psychiatry*. 2005 20(5-6):372-8.
485. Craig TKJ, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, et al. The Lambeth Early Onset LEO Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ*. 2005;329:7474:1067.
486. Johannessen JO, Larsen TK. [Relapse as quality indicator in psychiatric treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000 Aug 10;120(18):2144-7.
487. Nordentoft M, A, Thorup A, Petersen L, Ohlenschlaeger J, Melau M, Christensen T, et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res*. 2006;83(1):29-40.
488. Addington D, Addington M, Patten S. Relapse rates in an early psychosis treatment service. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(2):126-31.
489. Addington J, Addington D. Outcome after discharge from an early psychosis program. *Schizophr Res* 2008;106(2-3):363-6.
490. Addington J, Leriger E, Addington D. Symptom outcome 1 year after admission to an early psychosis program. *Can J Psychiatry*. 2003;48(3):204-7.
491. Cassidy CM, Schmitz N, Norman R, Manchanda R, Malla A. Long-term effects of a community intervention for early identification of first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(6):440-8.
492. Malla A, Schmitz N, Norman R, Archie S, Windell D, Roy P, et al. A multisite Canadian study of outcome of first-episode psychosis treated in publicly funded early intervention services. *Can J Psychiatry* 2007;52(9):563-71.
493. Malla AK, Norman R, Manchanda R, McLean T, Harricharan R, Cortese L, et al. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatr Serv*. 2002 53(4):458-63.
494. Jorgensen P, Nordenhoft M, Abel MB, Gouliaev G, Jeppsen P, Kassow P. Early detection and assertive community treatment of young psychotics: the Opus Study: Rationale and design of the trial. *Society of Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2000;35:283-87.
495. Kuipers E, Holloway F, Rabe HS, Tennakoon L. An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team COAST. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2004;39:358-63.
496. Linszen D, Dingeman PM, Van Der Does JW, Nugter A, Scholte P, Lenior RGMJ. Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenia and related disorders. *Psychological Medicine*. 1996;26(2):333-42.

497. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Oct;59(10):921-8.
498. Zhang M, Wang M, Li J, Phillips MR. Randomised-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients. An 18-month study in Suzhou, Jiangsu. *Br J Psychiatry Suppl*. 1994 Aug(24):96-102.
499. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):762-1.
500. Gafoor R, Nitsch D, McCrone P, Craig T, Garety P, Power P, et al. Effect of early intervention on 5-year outcome in non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2010;196(5):372-6.
501. Gottdiener W, Haslam N. The benefits of individual psychotherapy for schizophrenic patients: a meta-analytical review. *Ethical Hum Sci Serv* 2002;4:163-87.
502. Killackey EJ, Jackson HJ, Gleeson J, Hickie I, McGorry P. Exciting career opportunity beckons! Early intervention and vocational rehabilitation in first-episode psychosis: employing cautious optimism. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(11-12):951-62.
503. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4(CD004718).
504. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(4):276-82.
505. Penn DL, Waldheter EJ, Perkins D, Mueser K, Lieberman J. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. *Am J Psychiatry* 2005;162(12):2220-32.
506. Singh SP, Grange T. Measuring pathways to care in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*. 2006;81(1):75-82.
507. Araya R, Rojas G, Fritisch R, Gaeta J, Rojas G, Simon G, et al. Treating depression in primary care in low-income women in Santiago, Chile: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9362):995-1000.
508. Baker R. Randomised controlled trial of tailored strategies to implement guidelines for the management of patients with depression in general practice. *British Journal of General Practice*. 2001;51(470):737-41.
509. Blanchard MR, Waterreus A, Mann AH. The effect of primary care nurse intervention upon older people screened as depressed. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1995;10:289-98.
510. Dietrich AJ, Oxman TE, Williams JW, Schulberg HC, Bruce ML, Lee PW, et al. Re-engineering systems for the treatment of depression in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;x:329, 602.
511. Finley PR, Rens HR, Pont JT, Gess SL, Louie C, Bull SA, et al. Impact of a collaborative care model on depression in a primary care setting: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1175-85.
512. Katon W, Rutter C, Ludman EJ, Von Korff M, Lin E, Simon G, et al. A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58:241-7.
513. Katzelnick D. Randomized Trial of a Depression Management Program in High Utilizers of Medical Care. *Archives of Family Medicine*. 2000;9:345-51.
514. Mann AH, Blizard R, Murray J, Smith JA, Botega B, MacDonald E, et al. An evaluation of practice nurses working with general practitioners to treat people with depression. *British Journal of General Practice*. 1998;48:875-9.
515. Rollman BL, Hanusa BH, Lowe HJ, Gilbert T, Kapoor WN, Schulberg HC. A randomized trial using computerized decision support to improve treatment of major depression in primary care. *Journal of General Internal Medicine*. 2002;17:493-503.
516. Rost K, Nutting P, Smith JL, Elliott CE, Dickinson M. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. *BMJ*. 2002;325:7370:934.

517. Simon GE, VonKorff, M, Rutter, C, & Wagner, E. Randomised trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care. *BMJ*. 2000;320:550-4.
518. Unutzer J, Katon W, Callahan CM, Williams JW, Hunkeler E, Harpole L, et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2836-45.
519. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unutzer J, et al. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:212-20.
520. Flood C, Byford S, Henderson C, Leese M, Thornicroft G, Sutherby K, et al. Joint crisis plans for people with psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7571):729.
521. Ruchlewska A, Mulder C, Smulders R, Roosenschoon B, Koopmans G, Wierdsma A. The effects of crisis plans for patients with psychotic and bipolar disorders: a randomised controlled trial. *BMC* 2009;9:9-41.
522. Kilbourne AM, Post EP, Nossok A, Drill L, Cooley S, Bauer MS. Improving medical and psychiatric outcomes among individuals with bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2008;59(7):760-8.
523. Bauer MS, Biswas K, Kilbourne AM. Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry*. 2009 Nov;166(11):1244-50.
524. DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, Stanford KE, Strakowski SM. A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(5):789-95.
525. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;45(3):305-13.
526. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1441-51.
527. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):687-700.
528. Kafantaris V, Coletti D, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir J, et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A placebo-controlled discontinuation study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004;43 (8):984-93.
529. Lopez-Larson M, Frazier JA. Empirical evidence for the use of lithium and anticonvulsants in children with psychiatric disorders. *HarvRevPsychiatry*. 2006;14(6):285-304.
530. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(7):1179-86.
531. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 May;48(5):519-32.
532. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):483-93.
533. Correll CU, Nyilas M, Aurang C. Long term safety and tolerability of aripiprazole in children (10—17 y/o) with bipolar I disorder. 54th annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; 2007 Jun; Boston; 2007. p. 324-38.
534. Barzman DH, DelBello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM. The efficacy and tolerability of quetiapine versus divalproex for the treatment of impulsivity and reactive aggression in adolescents with co-occurring bipolar disorder and disruptive behavior disorder(s). *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2006;16(6):665-70.

535. Findling RL, Short EJ, McNamara NK, Demeter CA, Stansbrey RJ, Gracious BL, et al. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Nov;46(11):1445-53.
536. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):58-64.
537. Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 May;70(5):756-64.
538. Zeni CP, Tramontina S, Ketzer CR, Pheula GF, Rohde LA. Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Oct;19(5):553-61.
539. Fristad MA. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder. *Development and psychopathology*. 2006 Fall;18(4):1289-306.
540. Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, George EL, Taylor DO, Schneck CD, et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(9):1053-61.
541. Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Jun;44(6):539-47.
542. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Jan;47(1):9-20.
543. Jones I, Craddock N. Bipolar disorder and childbirth: the importance of recognising risk. *Br J Psychiatry*. 2005 Jun;186:453-4.
544. Robertson E, Jones I, Haque S, Holder R, Craddock N. Risk of puerperal and non-puerperal recurrence of illness following bipolar affective puerperal (post-partum) psychosis. *Br J Psychiatry*. 2005 Mar;186:258-9.
545. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004;49(11):726-35.
546. Howard LM. Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Mar 1;119(1):3-10.
547. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):79-91.
548. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1889-95.
549. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Remnick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1817-24; quiz 923.
550. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2002.
551. National Institute for Health and Clinical Excellence. Post-Traumatic Stress Disorder: The Management of PTSD in Adults and Children in Primary and Secondary Care. 2004.
552. National Institute for Health and Clinical Excellence. Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. 2004.
553. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care. Clinical Guideline 2004
554. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). 2009.

555. Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry*. 2002 Dec;47(10):959-65.
556. Epstein RM, Alper BS, Quill TE. Communicating evidence for participatory decision making. *JAMA*. 2004 May 19;291(19):2359-66.
557. Scialli AR. Counseling. *Reprotox in a Nutshell 2005* [cited enero 2005]; Available from: <http://www.reprotox.org/Pdfs/632627483737215409.pdf>





