



INSTITUTO COLOMBIANO  
DEL SISTEMA NERVIOSO

ATENCIÓN Y SERVICIO CON CALIDAD HUMANA

# TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

Guía de práctica clínica basada en la evidencia





INSTITUTO COLOMBIANO  
DEL SISTEMA NERVIOSO

ATENCIÓN Y SERVICIO CON CALIDAD HUMANA

# Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia

INSTITUTO COLOMBIANO DEL SISTEMA NERVIOSO

## INSTITUTO COLOMBIANO DEL SISTEMA NERVIOSO

### Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia

Bogotá, Colombia

Junio de 2023

Estas guías de práctica clínica fueron elaboradas con el apoyo de la Dirección y Oficina de Calidad del Instituto Colombiano del Sistema Nervioso. Son resultado del trabajo de un equipo de especialistas formados en el programa de especialización del Instituto y ha contado con la revisión de expertos, lo cual ha enriquecido el contenido y forma de presentación. Las recomendaciones contenidas son de carácter general y buscan servir como herramienta para una atención oportuna, eficaz y segura para los pacientes con enfermedades de salud mental. Se ha buscado que estén alineadas con los lineamientos de seguridad emitidos por el Ministerio de Salud Colombiano para la atención en salud mental y con los modelos de atención, seguridad y humanización institucionales.

Estas recomendaciones al ser aplicadas en la práctica podrían tener variaciones justificadas en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades y preferencias de cada paciente y en los recursos disponibles al momento de la atención.

Este documento es de libre acceso con fines de enseñanza y divulgación académica, el uso particular y con fines lucrativos está restringido a autorización del Instituto Colombiano del Sistema Nervioso y el grupo desarrollador de las guías.

Director del Proyecto

Dr. Omar Cuellar Alvarado

Médico Psiquiatra.

Grupo Desarrollador de la Guía

Dr. Carlos Arturo Montaña Olmos.

Subdirector Docente Asistencial.

Médico Psiquiatra.

Dra. María Teresa López Camargo.

Médico Psiquiatra.

Lic. María Victoria Alarcón Aponte.

Jefe de calidad y Auditoría Médica.

Enfermera.

Revisores Especialistas

Dr. Jorge Aldas Gracia. Médico Psiquiatra. Magister en Bioética. Especialista en Adicciones.

Dra. Olga Lucía Camacho. Médico Psiquiatra. Psicogeriatra.

Dr. Eugenio Ferro Rodríguez. Médico Psiquiatra. Especialista en epidemiología.

Dr. Javier Andrés Caicedo Blanco. Médico Psiquiatra. Psiquiatra de Niños y Adolescentes.

Dr. Juan Pablo Ortiz Londoño. Médico Psiquiatra.

Dra. Mónica María Sarmiento López. Médico Psiquiatra.

## INSTITUTO COLOMBIANO DEL SISTEMA NERVIOSO

### Junta Directiva

#### Presidente

Dr. Álvaro Franco Zuluaga

#### Vicepresidente

Dr. Pedro Vargas Navarro

#### Secretario

Dr. Rodrigo Muñoz Tamayo

#### Vocal

Dr. Iván Alberto Jiménez Rojas

#### Vocal

Sra. Amparo Jiménez De Suárez

### Suplentes

Dr. Edgard Yamhure Kattah

Dra. Juliana García Castro

Dr. José Posada Villa

Dra. Adriana Márquez Cepeda

### Director General

Dr. Omar Cuéllar Alvarado



Diagramación

Ana María Cordero  
Gestión de Calidad

### NOTA ACLARATORIA

El Instituto Colombiano del Sistema Nervioso con el objetivo de mejorar y fortalecer el cuidado clínico de los pacientes dentro de la práctica asistencial y ante la evidencia creciente diagnóstica y terapéutica en el manejo de los trastornos mentales, ha logrado el desarrollo de las Guías de Práctica Clínica como una herramienta para apoyar la toma de decisiones y el cuidado de los pacientes. Dentro de la metodología establecida para ello, logró la adaptación de una guía, tras una revisión y evaluación exhaustiva de la evidencia actual en el tratamiento de las enfermedades más frecuentes en la práctica psiquiátrica y dado que para el momento de realización del documento, aún no se contaba con el desarrollo de guías que utilizarán la última clasificación diagnóstica de las enfermedades mentales DSM 5.

Recomendamos que el uso de esta herramienta tenga de antemano esta consideración y a futuro pueda incluirse la última clasificación y las actualizaciones crecientes a favor de un cuidado eficaz y seguro para nuestros pacientes.

Siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Salud, el GDG recomienda una evaluación de la “Necesidad de Actualización” de cada GPC de manera anual una vez publicadas, siguiendo las recomendaciones de SIGN.

## AGRADECIMIENTOS

El resultado de este proyecto no sería posible sin el trabajo de los miembros del grupo desarrollador de las guías quienes trabajaron de forma responsable y comprometida, los expertos revisores y las personas que desarrollan sus actividades desde la oficina de Calidad del Instituto Colombiano del Sistema Nervioso. Su financiación y viabilidad administrativa fue apoyada por la Dirección General del ICSN, mediante aprobación de su Junta Directiva.

## Tabla de Contenido

|   |           |
|---|-----------|
| 1. Preguntas que resuelve esta guía.....              | 13        |
| 2. Tabla de recomendaciones .....                     | 14        |
| 2.1 Diagnóstico.....                                  | 15        |
| 2.2 Tratamiento .....                                 | 18        |
| 2.3 Tratamiento no farmacológico. ....                | 23        |
| 2.4 Tratamiento de mantenimiento .....                | 25        |
| 2.5 Efectos adversos .....                            | 31        |
| 2.6 Adherencia.....                                   | 35        |
| 2.7 Riesgo de Suicidio.....                           | 35        |
| 2.8 Abuso de sustancias.....                          | 36        |
| 3. Metodología .....                                  | 38        |
| 4. Definiciones .....                                 | 41        |
| 5. Evidencia.....                                     | 45        |
| 5.1 Generalidades .....                               | 45        |
| 5.1.1. Historia natural y curso de la enfermedad..... | 45        |
| 5.1.2 Epidemiología .....                             | 47        |
| 5.2. Diagnóstico y evaluación.....                    | 48        |
| 5.2.1. Comorbilidades.....                            | 52        |
| 5.2.2. Métodos de evaluación .....                    | 53        |
| 5.3. Tratamiento .....                                | 54        |
| 5.3.1. Generalidades de tratamiento.....              | 54        |
| 5.3.2. Tratamiento farmacológico.....                 | 56        |
| <b>5.3.3. Tratamiento no farmacológico.....</b>       | <b>64</b> |
| 5.3.4. Terapia electroconvulsiva.....                 | 67        |
| 5.3.5. Tratamiento de mantenimiento.....              | 68        |
| 5.3.6. Hospitalización. ....                          | 70        |
| 5.3.7. Adherencia.....                                | 70        |
| 5.3.8. TAB y abuso de sustancias.....                 | 71        |
| 6. Riesgo de suicidio.....                            | 72        |
| 7. Algoritmos de atención .....                       | 73        |

|   |     |
|---|-----|
| 7.1 Esquema de manejo manía aguda .....                         | 73  |
| 7.2 Algoritmo tratamiento farmacológico manía aguda .....       | 74  |
| 7.3 Esquema de manejo depresión bipolar .....                   | 75  |
| 7.4 Algoritmo tratamiento farmacológico depresión bipolar ..... | 76  |
| 7.5. Esquema de manejo de mantenimiento de TAB.....             | 77  |
| 7.6 Algoritmo tratamiento farmacológico mantenimiento TAB.....  | 78  |
| 8. Indicadores.....   | 80  |
| 9. Bibliografía .....   | 85  |
| 10. Anexos.....   | 101 |
| 10.1 Criterios diagnósticos CIE 10 y DSM -5.....                | 101 |
| 10.2 Criterios diagnósticos DSM 5.....                          | 102 |
| 10.3 Apoyo diagnóstico.....                                     | 104 |
| 10.4 Medicamentos en trastorno afectivo bipolar.....            | 108 |
| 10.5 Interacciones de Carbamazepina.....                        | 111 |
| 10.6 Factores de riesgo de suicidio .....                       | 112 |

## DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

## DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta GPC está basada en la mejor evidencia disponible al momento de su actualización.  
La adherencia a estas recomendaciones no necesariamente garantiza el mejor resultado.  
El clínico es responsable del manejo de cada caso, individualizando el cuadro clínico presentado por el paciente y las opciones de manejo disponible localmente

Siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Salud, el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) recomienda una evaluación programada cada 3 años para la decisión de actualización de una GPC.

PARTE III

TRASTORNO AFECTIVO  
BIPOLAR.

Guía de práctica clínica  
basada en la evidencia

# 1

## 1. Preguntas que resuelve esta guía

1. ¿Cuáles son las recomendaciones para realizar el diagnóstico y clasificación del Trastorno Afectivo Bipolar?
2. ¿Cuáles son las posibilidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas eficaces y disponibles para el tratamiento de pacientes adultos con Trastorno Afectivo Bipolar en las fases agudas de la enfermedad en el Instituto Colombiano del Sistema Nervioso?
3. ¿Cuáles son las posibilidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas eficaces y disponibles para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Afectivo Bipolar en pacientes adultos en Instituto Colombiano del Sistema Nervioso?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas usadas en el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar?
5. ¿Qué criterios debe considerar el clínico para indicar un manejo hospitalario a pacientes adultos con Trastorno Afectivo Bipolar?
6. ¿Qué criterios debe considerar el clínico para dar de alta a un paciente en tratamiento hospitalario con Trastorno Afectivo Bipolar?
7. ¿Qué estrategias puede usar el clínico, útiles en favorecer la adherencia al tratamiento en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar?
8. ¿Qué intervenciones pueden favorecer la disminución en el número de recaídas o recurrencia en los pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar?
9. ¿Qué intervenciones pueden disminuir el grado de discapacidad en personas con Trastorno Afectivo Bipolar?
10. ¿Cómo se evalúa la presencia de riesgo suicida en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar?
11. ¿Qué medidas de tratamiento y cuidado deben implementarse en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar en quienes se identifica riesgo de suicidio?
12. ¿Cuál es la mejor manera de evaluar la presencia de abuso o dependencia a sustancias en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar?
13. ¿Qué medidas especiales de manejo deben considerarse en el tratamiento de pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar con comorbilidad con abuso o dependencia a sustancias?

# 2

## 2. Tabla de recomendaciones

Tabla 1. Representación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Grupo de Trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema de Salud de España. 2006.

| Representación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones |                |   |
|---|----------------|---|
| Calidad de la Evidencia   | Representación |   |
| Alta calidad  | ++++           | A |
| Moderada calidad  | +++            | B |
| Baja Calidad  | ++             | C |
| Muy Baja Calidad  | +              | D |
| Fuerza de la Recomendación  | Representación |   |
| Recomendación fuerte para uso de una intervención                               | ↑↑             | A |
| Recomendación débil para uso de una intervención                                | ↑              | B |
| Recomendación débil en contra del uso de una intervención                       | ↓↓             | C |
| Recomendación fuerte en contra del uso de una intervención                      | ↓              | D |
| Punto de buena práctica clínica   | ✓              |   |

## 2.1 Diagnóstico

| Pregunta de investigación   | Recomendación  | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación               |
|---|--|----------------------|--------------------------------------|
| <p>¿Cuáles son las herramientas clínicas disponibles para la evaluación diagnóstica del Trastorno Afectivo Bipolar?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando en la evaluación se sospecha un Trastorno Bipolar, los profesionales de salud mental deben:</li> <li>• Realizar una historia psiquiátrica cuidadosa, que incluya antecedentes de familiares en primer grado, prestando atención a cualquier período sospechoso de aumento de actividad, irritabilidad u otro cambio en el comportamiento. Siempre que sea posible, se debe incluir información adicional de amigos y familiares. El monitoreo continuo de los síntomas, como los gráficos del estado de ánimo, también puede ayudar a detectar la bipolaridad que suele manifestarse con el tiempo. La confirmación del diagnóstico se puede hacer con más confianza cuando los episodios se observan prospectivamente CANMAT 2018</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>• Además de diferenciar el trastorno bipolar de otros diagnósticos psiquiátricos, en el diagnóstico diferencial se deben considerar causas alternativas de síntomas del estado de ánimo, como trastornos de la personalidad, afecciones médicas o neurológicas, uso de sustancias y medicamentos. CANMAT2018/CINP2017</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> </ul> |                      | <p style="text-align: center;">✓</p> |

|  |   |       |       |
|--|---|-------|-------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar la utilización de cuestionarios validados de evaluación de síntomas de manía o de Depresión para la evaluación inicial y el seguimiento de su evolución. En el caso de manía pueden considerarse la Impresión Global Clínica modificada para Trastorno Bipolar (CGI-BP-M), la Escala clínica administrada para Manía (CARS-M) y la escala de Young para Manía (Young Manía Rating Scale YMRS), para Depresión pueden usarse el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de Depresión Montgomery Asberg (MADRS) y la escala de Hamilton; así como escalas de validez diagnóstica como el MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), el SCID I (Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders) y el SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry). Ver Anexo Escalas.</li> </ul> |       |       |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la identificación de los síntomas centrales de la manía o depresión con una lista de verificación como el DSM-5 para mejorar la fiabilidad y validez del diagnóstico. Para una comprensión más completa, realice pruebas de tamizaje diligenciadas por el paciente. BAP2016.</li> </ul>  | D (+) | ↑(2)  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No utilizar alguna forma de registro estructurado aumenta la probabilidad de que el trastorno bipolar se pase por alto y / o se confunda con otro diagnóstico BAP2016.</li> </ul>  |       |       |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>  | ✓     |       |
|  | <p>Cuando se está considerando un diagnóstico de Trastorno Bipolar se debe 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, Trastornos del comportamiento y pacientes que pertenecen a minorías étnicas que puedan tener diferencias interculturales.</li> </ul>   | ✓     | ↑↑(1) |

|  |   |         |       |
|--|---|---------|-------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los medicamentos estimulantes pueden simular síntomas maníacos. Los síntomas inducidos por sustancias, incluido la psicosis, debería disminuir con la excreción de la sustancia: utilice 5 semividas como intervalo (y la vida media más larga indicada en un rango). Levodopa y los corticosteroides son los medicamentos recetados más comunes asociado con la manía secundaria. BAP2016.</li> <li>• El abuso de alcohol y/o drogas puede inducir síntomas de tipo maníaco. 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> <li>• Ver anexo Diagnósticos diferenciales.</li> </ul> | B (+++) | ↑↑(1) |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El diagnóstico de trastorno bipolar solo puede ser confiable después de un episodio claro de (hipo) manía BAP2016</li> </ul>   |         | ✓     |
|  | <p>Cuando se evalúan personas con sospecha de Trastorno Bipolar y/o Trastorno de personalidad los psiquiatras deben:</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>  |         | ✓     |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se deben realizar siempre que existan sospechas de prácticas de riesgo las siguientes determinaciones serológicas: ELISA para VIH, anticuerpos anti-VHB, anticuerpos anti-VHC y VDRL.</li> </ul>   |         | ✓     |

## 2.2 Tratamiento

| Pregunta de investigación   | Recomendación   | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación |
|---|---|----------------------|------------------------|
| <b>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO<br/>MANÍA</b>  |   |                      |                        |
| ¿Cuáles son las posibilidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas eficaces y disponibles para el tratamiento de pacientes adultos con Trastorno Afectivo Bipolar en las fases agudas de la enfermedad en la Clínica Montserrat? | 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 intramusculares, utilizando siempre que sea posible un único fármaco.   | ✓                    |                        |
|   | Si un paciente desarrolla un cuadro de manía aguda y no está tomando medicación antimaniáca las opciones terapéuticas incluyen comenzar con antipsicóticos, Valproato y/o Litio. Para hacer la elección el psiquiatra debe tener en cuenta las preferencias para el futuro uso profiláctico, perfil de efectos secundarios y considerar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescribir un antipsicótico si los síntomas maniácos son graves o si existe una alteración conductual marcada como parte del cuadro maniáco.</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.</li> </ul> | ✓                    |                        |
|   | El manejo inicial de las alteraciones de conducta y la agitación puede requerir añadir benzodiacepinas a corto plazo, además del agente antimaniáco.  | ✓                    |                        |
|   | Si se trata la manía aguda con antipsicóticos, se debe tener en cuenta: <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 maniáco.</li> </ul>  | ✓                    |                        |

|   |         |       |
|---|---------|-------|
| Para el manejo de los episodios de manía aguda se recomienda el uso de quetiapina, asenapina, aripiprazol, paliperidona (dosis >6mg), risperidona. Ver anexo Medicamentos en Trastorno Afectivo Bipolar. CANMAT2018.  | A(++++) | ↑↑(1) |
| La olanzapina, ziprasidona y haloperidol también tienen nivel de evidencia 1, pero se consideran de segunda línea por su perfil de seguridad/ tolerabilidad CANMAT2018  | A(++++) | ↑↑(1) |
| La terapia combinada Litio o Valproato con los antipsicóticos atípicos: quetiapina (nivel 1), aripiprazol (nivel 2), risperidona (nivel 1) o asenapina (nivel2) también se recomienda como primera línea de tratamiento, en especial en pacientes con síntomas más severos. No se recomienda la combinación con ziprasidona o paliperidona por falta de evidencia. CANMAT2018.  | A(++++) | ↑↑(1) |
| La combinación Litio y Valproato y la terapia electroconvulsiva se recomiendan como segunda línea de tratamiento. CANMAT2018  | B(+++)  | ↑(2)  |
| Tercera línea de tratamiento para la manía aguda incluye: monoterapia con clorpromazina (nivel 2), monoterapia con clonazepam (nivel 2), monoterapia o terapia combinada con clozapina (nivel 4), monoterapia con tamoxifeno (nivel 2). Terapia combinada Litio o Valproato más carbamazepina u oxcarbazepina (nivel 3), haloperidol (nivel 2), o tamoxifeno (nivel 2). La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), también se encuentra en 3 línea de manejo. CANMAT2018   | B(+++)  | ↑(2)  |
| Se recomienda la utilización de Valproato, en su formulación estándar o de liberación prolongada, en el tratamiento de la manía aguda.  | B(+++)  | ↑↑(1) |
| La Carbamazepina y la oxcarbamazepina no se deben utilizar de forma rutinaria para tratar la manía aguda.   | B(+++)  | ↓↓(1) |
| No deben utilizarse la Gabapentina, Lamotrigina y topiramato en el tratamiento de la manía aguda  | B(+++)  | ↓↓(1) |
| 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.   | ✓       |       |
| Si un paciente que está tomando Litio experimenta un episodio maniaco, se deben revisar los niveles plasmáticos. Si estos son subóptimos (por debajo de 0.8 mEq/L) se debe incrementar la dosis de Litio hasta alcanzar una litemia de 0.8- 1.2 mEq/L (0.4-0.8 mEq/L en adultos mayores). Los niveles de litio deben ser obtenidos 5 días después de la dosis de titulación más reciente. 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. CANMAT2018   |        |       |
|   | <p>Si un paciente está tomando Valproato y presenta un episodio maniaco, se deben revisar los niveles plasmáticos. Los niveles plasmáticos óptimos son de 50-100 ug/mL en la fase aguda y debe obtenerse 3-5 días después de la titulación más reciente. Se debe considerar el aumento de la dosis hasta que:</p> <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 45mg/kg deben ser monitorizados cuidadosamente.</li> </ul> | ✓      |       |
|   | <p>Cuando un paciente presente síntomas maniacos, es necesario reducir y suspender cualquier agente con propiedades que mejoren el estado de ánimo (p. Ej., Antidepresivos, estimulantes) e instaurar medidas generales, como reducir los estímulos, disminuir los niveles de actividad, retrasar la toma de decisiones importantes y mantener una rutina estructurada RANZCP2015</p>   | ✓      |       |
|   | <p>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.</p>  | ✓      |       |
|   | <p>Para aquellos pacientes que están tomando Carbamazepina y presentan un episodio maniaco, 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 Carbamazepina. Las interacciones de la Carbamazepina con otros fármacos son comunes y se deben reajustar las dosis si es necesario.</p>   | ✓      |       |
| <b>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EPISODIO MIXTO</b> |   |        |       |
|   | <p>Se debe considerar tratar a los pacientes con un episodio agudo mixto como si se tratara de un episodio agudo maniaco y evitar la prescripción de antidepresivos.</p>  | ✓      |       |
|   | <p>Se prefiere el uso de antipsicóticos atípicos y valproato para los episodios mixtos.</p>   | ✓      |       |
|   | <p>Para el manejo de los episodios mixtos o manía con características mixtas se puede utilizar: Olanzapina, Ziprasidona, Aripiprazol y Asenapina.</p>   | B(+++) | ↑↑(1) |

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEPRESIÓN BIPOLAR

|  |  |         |       |
|--|--|---------|-------|
|  | <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 hipo/maniaco o que sea inducido por AD.</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>  | ✓       |       |
|  | <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 resistentes, con riesgo suicida inminente, catatonia o síntomas psicóticos, se debe considerar la utilización de la terapia electroconvulsiva (TEC). CANMAT2018</li> </ul> | ✓       |       |
|  | <p>Si una persona tiene un episodio depresivo agudo cuando está tomando un modulador del afecto, el psiquiatra debe primero revisar si está la dosis adecuada y optimizarla en caso de ser necesario.</p>  | ✓       |       |
|  | <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 modulador.</li> <li>• Se debe vigilar la aparición de síntomas hipo/maniacos que indiquen riesgo de viraje. CANMAT2018</li> </ul>   | A(++++) | ↑↑(1) |

|  |   |         |       |
|--|---|---------|-------|
|  | <p>Los medicamentos recomendados como primera línea de tratamiento son: Quetiapina &gt;300 mg/día (nivel 1), litio (nivel 2), lamotrigina &gt;200 mg/día (nivel 2) y <b>lurasidona*</b> (nivel 2)<br/>CANMAT2018</p> <p><b>*No disponible en Colombia.</b></p>  | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | <p>En pacientes con Depresión Bipolar aguda tipo I sería conveniente ofrecer Quetiapina de liberación prolongada.</p>   | B(+++)  | ↑(2)  |
|  | <p>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.</p>  | B(+++)  | ↓↓(1) |
|  | <p>En caso de utilización de antidepresivos usar preferentemente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o bupropión en combinación con un estabilizador del estado del ánimo.</p>  | B(+++)  | ↑↑(1) |
|  | <p>En pacientes que vienen tomando Litio y presentan depresión bipolar aguda, se recomienda combinar con lamotrigina o <b>lurasidona*</b> o cambiar a lamotrigina o <b>lurasidona*</b> en monoterapia. CANMAT2018</p> <p><b>*No disponible en Colombia.</b></p>   | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | <p>En pacientes que no responden a primera línea de tratamiento, se incluye el Valproato en monoterapia como segunda línea. El uso de antidepresivos (ISRS o bupropión) con Litio/Valproato o un antipsicótico atípico puede ser considerado como tratamiento de segunda línea. La combinación Fluoxetina/Olanzapina (nivel 2) también es recomendada como segunda línea de tratamiento.<br/>CANMAT2018</p> | B(+++)  | ↑(2)  |
|  | <p>Otros medicamentos que se pueden usar en combinación son: Aripiprazol (nivel 4), Armodafinilo (nivel 4), Asenapina (nivel 4), Levotiroxina (nivel 3), Modafinilo (nivel 2), y pramipexol (nivel 3). LA EMTr en la CPFDL derecha o izquierda (nivel 3) puede usarse complementaria a la medicación.<br/>CANMAT2018</p>  | B(+++)  | ↑(2)  |
|  | <p>No se recomienda utilizar el tratamiento con Aripiprazol o Ziprasidona en monoterapia en pacientes con Depresión Bipolar aguda.<br/>CANMAT2018</p>   | B(+++)  | ↓↓(1) |

## 2.3 Tratamiento no farmacológico.

| Pregunta de investigación   | Recomendación  | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación |
|---|--|----------------------|------------------------|
| <b>TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO</b>   |  |                      |                        |
| ¿Cuáles son las posibilidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas eficaces y disponibles para el tratamiento de pacientes adultos con Trastorno Afectivo Bipolar en las fases agudas de la enfermedad en la Clínica Montserrat? | El médico tratante 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.                         | ✓                    |                        |
|   | Se debería dar información desde el inicio del contacto, 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.  | ✓                    | ↑↑(1)                  |
|   | 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.  | ✓                    | ↑↑(1)                  |
|   | 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 psiquiatra en contacto con los cuidadores informales (siempre informando al paciente).  | ✓                    | ↑↑(1)                  |
|   | En pacientes con Trastorno Bipolar las intervenciones psicológicas deberían: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Realizarse siempre de forma complementaria al tratamiento farmacológico.</li> <li>•Dirigirse a pacientes que se encuentren con sintomatología afectiva leve/moderada desde su ingreso</li> <li>•Llevarse a cabo por profesionales con experiencia en dichas intervenciones o en formación.</li> </ul> | ✓                    | ↑↑(1)                  |
|   | En pacientes con Trastorno Bipolar en tratamiento farmacológico y que se encuentren sintomáticamente estabilizados se recomienda llevar a cabo psicoeducación.   | ✓                    |                        |
|   | 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 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 historia de vida.   | ✓      |       |
|  | 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. 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.  | ✓      |       |
|  | 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. En la medida de lo posible, deben integrarse las distintas modalidades terapéuticas, ámbitos de intervención y personal del equipo terapéutico.<br>Si un paciente con Trastorno Bipolar muestra una alteración conductual importante, o existe riesgo de que esto pueda ocurrir:<br><br><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> </ul> | ✓      |       |
|  | 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.  | ✓      |       |
|  | En pacientes con Trastorno Bipolar en tratamiento farmacológico se puede considerar el abordaje cognitivo-conductual.  | B(+++) | ↑↑(1) |
|  | En pacientes con Trastorno Bipolar en tratamiento farmacológico sería posible considerar la terapia interpersonal.   | B(+++) | ↑↑(1) |
|  | Se recomienda la articulación de programas específicos para Trastorno Bipolar que organicen la intervención de los distintos miembros del equipo profesional garantizando la provisión de tratamientos farmacológicos y psicosociales, cuidados y apoyo. 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 médico tratante. 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.  |   |  |
|                                  | Los procedimientos de contención deben estar protocolizados y aplicarse cuando sea estrictamente necesario, respetando la dignidad de la persona.   | ✓ |  |
| <b>TERAPIA ELECTROCONVULSIVA</b> |   |   |  |
|                                  | A los 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.   | ✓ |  |
|                                  | La TEC se recomienda como indicación de primera línea de tratamiento en pacientes con depresión severa con características melancólicas, alto riesgo de suicidio, depresión psicótica o catatónica, previa respuesta o elección del paciente RANZCP2015.  | ✓ |  |
|                                  | La TEC se recomienda como indicación de segunda línea de tratamiento en pacientes que no hayan respondido a varios tratamientos farmacológicos de primera línea. RANZCP2015   | ✓ |  |
|                                  | La decisión sobre la indicación de la TEC debe basarse en una evaluación documentada de los riesgos y potenciales beneficios de los individuos, incluyendo: <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> <li>• Valorar la suspensión o reducción de anticonvulsivos, benzodiazepinas y Litio.</li> <li>• Monitorizar el estado mental cuidadosamente, para evitar el viraje al polo opuesto.</li> </ul> | ✓ |  |
|                                  | En todos los casos en los que se indique la TEC será un requisito indispensable el consentimiento informado del paciente y/o sus familiares.  | ✓ |  |

## 2.4 Tratamiento de mantenimiento

| Pregunta de investigación  | Recomendación   | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación |
|--|---|----------------------|------------------------|
| ¿Cuáles son las posibilidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas eficaces y | En la elección del tratamiento farmacológico a largo plazo del Trastorno Bipolar se tomará en consideración: <ul style="list-style-type: none"> <li>• La respuesta a tratamientos previos.</li> <li>• El riesgo de episodios maníacos o depresivos</li> </ul> | ✓                    |                        |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <p>disponibles para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Afectivo Bipolar en pacientes adultos en la Clínica Montserrat?</p> | <p>(polaridad predominante).</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>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. 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. Cuando se inicie un tratamiento con Quetiapina, la dosis se debe incrementar gradualmente, para ayudar a mantener tensiones arteriales normales.</p> | ✓ |  |
|   | <p>Cuando la terapia combinada de un antipsicótico atípico con Litio/Valproato fuera usada para el tratamiento de un episodio de manía aguda, continúe el antipsicótico atípico por los primeros 6 meses después de la respuesta (nivel 2). CANMAT2018</p>   | ✓ |  |
|   | <p>Los beneficios de mantener más allá de 6 meses el tratamiento antipsicótico sigue siendo incierto, por lo que se recomienda reevaluar riesgo/ beneficio para determinar si la continuación de la combinación se justifica. CANMAT2018</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>   | ✓ |  |

|  |  |         |       |
|--|--|---------|-------|
|  | 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.  | ✓       |       |
|  | No se recomienda el uso prolongado de antidepresivos para prevenir la aparición de nuevos episodios ni para aumentar el tiempo global de remisión, especialmente por el riesgo potencial de viraje a hipomanía/mania o inestabilidad en el estado de ánimo. CINP2017   | B(+++)  | ↓↓(1) |
|  | 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.  | B(+++)  | ↑↑(1) |
|  | No se recomienda la continuación del tratamiento con antidepresivos en los pacientes cicladores rápidos, ya que pueden empeorar su evolución.  | A(++++) | ↓↓(1) |
|  | Se debería prestar una atención regular a los afectados también en la fase de mantenimiento, pudiendo disponer de asistencia psicológica si lo requieren. La psicoeducación es la única intervención psicosocial de primera línea para la fase de mantenimiento (nivel 1) que debe ser ofrecida a todos los pacientes. CANMAT2018  | ✓       |       |
|  | Se recomienda la utilización de Litio (gold standart) en monoterapia para la prevención de nuevos episodios de la enfermedad, especialmente en pacientes con TAB I. Es efectivo para la prevención de episodios maníacos y depresivos (magnitud de la eficacia profiláctica mayor en la manía vs depresión) y parece tener un grado de efecto de anti-suicida. CANMAT2018  | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | El Litio (nivel 1), Quetiapina (nivel 1), Valproato (nivel 1) y la Lamotrigina (nivel 1) en monoterapia tienen la mejor evidencia en ensayos clínicos para respaldar su uso en el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar. CANMAT2018   | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | Cuando se inicie el Litio como tratamiento a largo plazo, el médico debería: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informar a los pacientes de que el cumplimiento errático o el abandono rápido puede incrementar el riesgo de recaída maníaca.</li> <li>• Registrar peso, altura y realizar tests de función renal, incluyendo urea y creatinina sérica, electrolitos y función tiroidea.</li> <li>• Realizar ECG en pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para la misma.</li> <li>• Recuento sanguíneo completo.</li> </ul> | ✓       |       |
|  | • Ser consciente de que los pacientes deberían tomar el Litio durante al menos 6 meses para establecer su efectividad como tratamiento a largo plazo.  | ✓       |       |

|  |  |         |       |
|--|--|---------|-------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 1.0 mEq/L en pacientes a los que se les prescriba por primera vez. CANMAT2018</li> <li>• 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 mEq/L</li> </ul>   |         |       |
|  | 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 maníaca (incluso si ha iniciado tratamiento con otro agente antimaniaco). 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  | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | En los pacientes con TAB I polaridad de predominio maníaca, se recomienda la utilización de Valproato en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad.   | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | En pacientes con TAB comórbido con Trastorno de Personalidad Límite, el uso de valproato (nivel 3) y Lamotrigina (nivel 4) puede proveer de mejoría sintomática. CANMAT 2018   | C(++)   | ↑↑(1) |
|  | El tratamiento con Valproato debe iniciarse manejado por médico psiquiatra. 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. 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. 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. | ✓       |       |
|  | La determinación rutinaria de los niveles plasmáticos de Valproato se recomienda especialmente en caso de evidencia de falta de efectividad, adherencia escasa o toxicidad. 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.   | ✓       |       |

|  |   |         |       |
|--|---|---------|-------|
|  | <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.</p>  | ✓       |       |
|  | <p>Para la prevención de nuevos episodios depresivos se recomienda por igual la utilización en monoterapia de Litio o Lamotrigina.</p>  | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | <p>Se recomienda el tratamiento con Carbamazepina (nivel 2) en monoterapia para prevención de nuevos episodios de TAB como segunda línea de tratamiento tras haber falla terapéutica con múltiples estrategias de primera línea. CANMAT2018</p>   | B(+++)  | ↑↑(1) |
|  | <p>La dosis de Carbamazepina debería aumentarse gradualmente para reducir el riesgo de ataxia. Cuando se inicia el tratamiento a largo plazo con Carbamazepina, debería pesarse y medirse a los pacientes, así como realizarles pruebas de función hepática y recuento hematológico completo.</p>   | ✓       |       |
|  | <p>Deberían medirse los niveles plasmáticos de Carbamazepina cada 6 meses para descartar toxicidad, ya que los niveles terapéuticos y tóxicos están próximos. A los 6 meses de iniciar el tratamiento con Carbamazepina deberían repetirse las pruebas de función hepática y el recuento hematológico completo, y la monitorización del peso. Cada 6 meses tras iniciar el tratamiento con Carbamazepina deberían medirse los niveles plasmáticos de urea y electrolitos para descartar hiponatremia. Deberían monitorizarse estrechamente las interacciones medicamentosas de la Carbamazepina, incluyendo los anticonceptivos orales, especialmente si el paciente inicia tratamiento con una medicación nueva.</p> | ✓       |       |
|  | <p>La dosis de Carbamazepina debería reducirse gradualmente durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización.</p>   | ✓       |       |
|  | <p>Se recomienda la utilización de Olanzapina (nivel 1) en monoterapia como segunda línea de tratamiento (por su perfil de seguridad) en pacientes con TAB tipo I que han sufrido una fase maníaca o mixta recientemente, que han respondido en la fase aguda a tratamiento con Olanzapina. Sería especialmente aconsejable en aquellos con polaridad predominante maníaca.</p>   | B(+++)  | ↑↑(1) |
|  | <p>La asociación de Olanzapina al tratamiento con estabilizadores (Litio/Valproato) es recomendable para prevenir fases maníacas y mixtas en pacientes con TAB tipo I que han tenido recientemente una fase maníaca y que han respondido a tratamiento con Olanzapina más estabilizadores en la fase aguda.</p>   | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | <p>Se recomienda la asociación de Quetiapina al tratamiento con estabilizadores Litio/Valproato (nivel 1) para prevenir episodios maníacos, mixtos y depresivos, cuando en fase aguda el paciente ha respondido a Quetiapina asociada al estabilizador.</p>   | A(++++) | ↑↑(1) |

|  |  |         |       |
|--|--|---------|-------|
|  | La utilización de Asenapina (nivel 2) en monoterapia puede considerarse en la prevención de nuevos episodios maníacos y depresivos como primera línea de tratamiento. CANMAT2018   | A(++++) | ↑↑(1) |
|  | Se puede considerar la asociación de Aripiprazol al tratamiento con estabilizadores Litio/Valproato (nivel 2) como primera línea de tratamiento para prevenir episodios maníacos, cuando el paciente ha respondido en fase aguda a esta combinación.   | B(+++)  | ↑↑(1) |
|  | Se puede considerar eficaz la asociación de Ziprasidona al tratamiento con estabilizadores Litio/Valproato (nivel 2) para prevenir episodios maníacos, aunque existen datos contradictorios para el tratamiento agudo. CANMAT2018  | B(+++)  | ↑↑(1) |
|  | La utilización de Risperidona de acción prolongada en monoterapia (nivel 1) o asociado al tratamiento habitual con estabilizadores (nivel 2) ha mostrado eficacia en la prevención de episodios maníacos o mixtos, pero no para la prevención de episodios depresivos. CANMAT2018                  | B(+++)  | ↑↑(1) |
|  | El uso de gabapentina (nivel 4) y clozapina (nivel 4) puede ser útil como tratamiento coadyuvante (tercera línea de tratamiento) para aquellos con respuesta incompleta al tratamiento de primera y segunda línea. CANMAT2018  | C(++)   | ↑↑(1) |
|  | La combinación Olanzapina/Fluoxetina parece mantener la estabilidad del estado del ánimo por un periodo mayor a 6 meses cuando el paciente ha respondido en fase aguda a esta combinación.   | C(++)   | ↑↑(1) |
|  | No se recomienda el uso de <b>cariprazina*</b> , oxcarbazepina, topiramato, <b>perfenazina*</b> . El tratamiento de mantenimiento con antidepresivos tricíclicos en monoterapia o terapia combinada no se recomienda por el alto riesgo de viraje. CANMAT2018<br><b>*No disponible en Colombia</b> | B(+++)  | ↓↓(1) |

#### TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO PARA PACIENTES CICLADORES RÁPIDOS

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | <p>Se debe realizar tanto el tratamiento del episodio maníaco, como del episodio depresivo, pero además se deben considerar:</p> <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.</li> </ul> | ✓ |  |
|--|--|---|--|

|   |   |         |       |
|---|---|---------|-------|
|   | La elección del tratamiento de mantenimiento depende de la polaridad predominante. Las opciones farmacológicas en monoterapia incluyen: valproato (nivel 2), Litio (nivel 2), Olanzapina (nivel 2), Lamotrigina (nivel 2), quetiapina (nivel 3). RANZCP2015-WFSBP2017   | C(++)   | ↑(2)  |
|   | Se recomienda la terapia combinada de Litio y Valproato (nivel 2) en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida con consumo de alcohol. CANMAT2018  | B(+++)) | ↑↑(1) |
|   | 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(+++)) | ↑↑(1) |
|   | 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.  | B(+++)) | ↑↑(1) |
| ¿Qué intervenciones pueden favorecer la disminución en el número de recaídas o recurrencia en los pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar? | 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. | ✓       |       |
| ¿Qué intervenciones pueden disminuir el grado de discapacidad en personas con Trastorno Afectivo Bipolar?                                   | La utilización de recursos específicos de rehabilitación en clínica 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.  | ✓       |       |

## 2.5 Efectos adversos

| Pregunta de investigación   | Recomendación   | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación |
|---|---|----------------------|------------------------|
| ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas usadas en el tratamiento del | En mujeres en edad fértil, se debe descartar la presencia de embarazo y se recomienda realizar asesoría por el riesgo de falla terapéutica de los anticonceptivos orales con el uso de lamotrigina y carbamazepina. | ✓                    |                        |
|   | Cuando se comienza un tratamiento antidepresivo se debe hablar con los pacientes sobre:   | ✓                    |                        |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <p><b>Trastorno Afectivo Bipolar?</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La posibilidad de un viraje a manía o hipomanía.</li> <li>2. El retraso del comienzo del efecto terapéutico y la naturaleza gradual y fluctuante de la mejoría.</li> <li>3. 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>4. La necesidad de buscar ayuda rápidamente si esos efectos secundarios son angustiosos.</li> </ol>   |   |  |
|   | <p>En los pacientes con Trastorno Bipolar en tratamiento con Litio, su psiquiatra tratante 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, renal y calcio sérico a los 6 meses y posteriormente cada 12 meses. Realizar 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.</li> </ul> |  |  |

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
|  | <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 e Litio hasta 7 días ante afección respiratoria o metabólica aguda y graves, cualquiera que sea la causa.</li> </ul> | ✓ |  |
|  | <p>A los pacientes en tratamiento con valproato se les debe realizar perfil hematológico y pruebas de función hepática en intervalos de 3-6 meses durante el primer año, y anualmente a partir de entonces y según esté clínicamente indicado. A las mujeres se les debe hacer historia clínica que evalúa el riesgo de desarrollar Síndrome de Ovario Poliquístico. BAP2016</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>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 estos aparecen. Si se detecta función hepática anormal o discrasia sanguínea debería suspenderse inmediatamente el fármaco.</p>   | ✓ |  |

|   | Los pacientes que tomen Lamotrigina o Carbamazepina 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 estos medicamentos. Si en unos días no puede concertar una cita o si el rash empeora, debería aconsejarse al paciente suspender el fármaco hasta ser evaluado.  | ✓                    |                        |
|---|---|----------------------|------------------------|
|   | A la hora de prescribir Carbamazepina a pacientes tomando medicaciones concomitantes (por ejemplo, personas mayores de 65 años y personas con problemas somáticos múltiples), los clínicos deberían conocer que la Carbamazepina tiene un potencial de interacciones medicamentosas mayor que otros fármacos utilizados en el tratamiento del Trastorno Bipolar. Adicionalmente se recomienda realizar sodio sérico 1 vez al año por el riesgo de hiponatremia. RANZCP2015  | ✓                    |                        |
|   | Se debe 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.<br><br>Los pacientes que reciben antipsicóticos atípicos deben controlar su peso mensualmente durante los primeros 3 meses y cada 3 meses a partir de entonces. La presión arterial, la glucosa en ayunas y el perfil lipídico deben evaluarse a los 3 y 6 meses, y posteriormente anualmente. RANZCP2015 | ✓                    |                        |
|   | Si un paciente con Trastorno Bipolar va a interrumpir la medicación antipsicótica:<br>Debería ser suspendido gradualmente durante al menos 4 semanas si el paciente va a seguir con otra medicación.<br>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.  | ✓                    |                        |
| Pregunta de investigación   | Recomendación   | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación |
| ¿Qué criterios debe considerar el clínico para indicar un manejo hospitalario a pacientes adultos con Trastorno Afectivo Bipolar? | 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.   | ✓                    |                        |
|   | La hospitalización debe considerarse en los pacientes con Trastorno Bipolar cuando existe un riesgo de daño así mismo o a su entorno, antecedente de autolesiones, impulsividad, irritabilidad/agitación, abuso de sustancias o red de apoyo deteriorada. Se debe contemplar el tratamiento hospitalario cuando hay enfermedad grave o riesgo de descompensación médica.  | ✓                    |                        |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | 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.  |   |  |
| ¿Qué criterios debe considerar el clínico para dar de alta a un paciente en tratamiento hospitalario con Trastorno Afectivo Bipolar? | Una vez se haya estabilizado el cuadro que motivo la necesidad de manejo hospitalario, se ha iniciado un manejo farmacológico, el control de los síntomas agudos y cumplido los objetivos iniciales del plan de tratamiento; se ha logrado evaluar la presencia de una red de apoyo y la continuidad de un tratamiento ambulatorio, el psiquiatra tratante puede considerar el egreso y terminación del tratamiento hospitalario, ya sea para continuar el tratamiento desde el programa de clínica día o la consulta externa. | ✓ |  |

## 2.6 Adherencia

| Pregunta de investigación   | Recomendación   | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación |
|---|---|----------------------|------------------------|
| ¿Qué estrategias puede usar el clínico, útiles en favorecer la adherencia al tratamiento en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar? | Se deben usar estrategias de psicoeducación de manera hospitalaria desde los espacios de terapia de grupo dentro del equipo terapéutico de Trastorno Afectivo Bipolar, así como la reunión comunitaria cuando esta así lo permita, e igualmente de manera ambulatoria dentro de la consulta externa, que aclare dudas frente al diagnóstico, necesidad de tratamiento, riesgos y complicaciones propias del uso de psicofármacos y de la suspensión de tratamiento, que favorezcan la adherencia terapéutica. | ✓                    |                        |
|   | Se debe incluir la participación de la familia dentro de espacios de psicoeducación, ya sea reuniones de familia realizadas dentro del tratamiento hospitalario, así como en la consulta externa; que favorezcan el entendimiento de la enfermedad, necesidad de tratamiento, efectos secundarios del uso de psicofármacos, y riesgos y complicaciones derivados de la suspensión de los mismos, y que por lo tanto favorezcan la adherencia terapéutica  | ✓                    |                        |

## 2.7 Riesgo de Suicidio

| Pregunta de investigación                           | Recomendación  | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación |
|---|--|----------------------|------------------------|
| ¿Cuál es la mejor manera de evaluar la presencia de | Se debe realizar una evaluación integral del riesgo de suicidio durante todas las interacciones clínicas. La estratificación del riesgo utilizando herramientas de | ✓                    |                        |

|   |  |       |      |
|---|--|-------|------|
| riesgo suicida en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar?   | evaluación no es lo suficientemente precisa para predecir el riesgo de suicidio en el uso clínico; la evaluación clínica debe centrarse en los factores de riesgo modificables que podrían apuntar para reducir el riesgo.   |       |      |
|   | Dentro de las diferentes herramientas de detección, se recomiendan las escalas de desesperanza, ideación suicida e intencionalidad suicida de Beck. También se recomiendan los ítems de conducta suicida del Inventario de depresión de Beck y de la Escala de valoración de la depresión de Hamilton. MINSALUD-IETS2017   | C(++) | ↑(2) |
|   | A todo paciente valorado en el servicio de consulta no programada de la Clínica Montserrat se evaluará mediante la escala SAD PERSONS, la presencia de riesgo suicida, en conjunto con una evaluación psiquiátrica minuciosa que aclare la presencia de ideas de muerte, suicidio, antecedentes y factores de riesgo relacionados.<br>Ver Anexo Escala SAD PERSONS<br>Ver Anexo Factores de riesgo de suicidio | D(+)  | ↑(2) |
| ¿Qué medidas de intervención y cuidado deben implementarse en el tratamiento de pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar en quienes se identifica riesgo de suicidio? | Ante la presencia de riesgo de suicidio en un paciente con Trastorno Afectivo Bipolar debe indicarse el manejo hospitalario, de acuerdo a los modelos de atención de la Clínica Montserrat.  | ✓     |      |

## 2.8 Abuso de sustancias

| Pregunta de investigación   | Recomendación  | Calidad de Evidencia | Grado de Recomendación |
|---|--|----------------------|------------------------|
| ¿Cuál es la mejor manera de evaluar la presencia de abuso o dependencia a sustancias en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar? | En todo paciente se debe realizar una anamnesis completa que recoja los antecedentes familiares y personales (médicos y psiquiátricos), de los que hagan parte el de consumo de sustancias adictivas, incluidas tabaco y alcohol y sobre lo que se describa inicio, patrón de consumo, tipo de sustancias, problemas relacionados con el consumo, intentos de abandonar la sustancia o tratamientos realizados.<br>Ver Guía de práctica clínica Sustancias psicoactivas. | ✓                    |                        |
|   | En todo paciente en quien se sospeche consumo de sustancias, o en quienes la presencia de síntomas dentro del examen mental a su evaluación, pueda explicarse por los efectos propios de la intoxicación, o abstinencia por consumo de sustancias, deberá considerarse la posibilidad de solicitar la presencia de   | ✓                    |                        |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | <p>tóxicos en sangre u orina que aclare la presencia de comorbilidad por consumo de sustancias psicoactivas.</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.<br/>         La optimización del tratamiento de la patología afectiva puede reducir el craving. El abandono del consumo tóxico mejora el pronóstico del cuadro afectivo.<br/>         Ver Guía de práctica clínica Sustancias psicoactivas</p> | ✓ |  |
|  | <p>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.</p>   | ✓ |  |

# 3

## 3. Metodología

### Introducción

Este documento es la primera actualización de la de la Guía de Práctica Clínica (GPC) desarrollada, financiada y publicada por el ICSN- Clínica Montserrat en el año 2016, como instrumento de consulta, estandarización de procesos, actualización y apoyo en la práctica clínica diaria de los médicos especialistas, médicos residentes, médicos de planta, personal de enfermería, terapeutas ocupacionales y personal asistencial, proveyendo una fuente clara y precisa sobre la toma adecuada de decisiones para el cuidado de la salud del paciente con Trastornos Afectivo Bipolar

Se establecen recomendaciones para la detección oportuna, el tratamiento agudo y el seguimiento de enfermedades mentales en pacientes adultos que asistan a los servicios de Consulta programada y no programada de la Clínica Montserrat, así como en la atención prestada a nivel hospitalario en Psiquiatría, Clínica día y sedes integradas en red al ICSN.

### Objetivo General

El objetivo de esta guía es brindar una herramienta actualizada al clínico que favorezca el diagnóstico temprano y optimice el tratamiento en beneficio de los pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar y sus familias. Los objetivos específicos son:

1. Ofrecer una síntesis de la mejor evidencia disponible en el diagnóstico y herramientas clínicas para la evaluación de un paciente adulto con Trastorno Afectivo Bipolar.
2. Proporcionar recomendaciones de tratamiento basadas en la mejor evidencia disponible.
3. Disminuir las complicaciones del Trastorno Afectivo Bipolar, el número de recaídas y recurrencias mediante la detección oportuna y el tratamiento adecuado y eficiente.
4. Permitir el uso racional de los recursos empleados en las intervenciones necesarias para el cuidado de los pacientes con Trastornos de Ansiedad.

## Fases, etapas y pasos del proceso de desarrollo

Para la actualización de la guía se tuvo en cuenta el alcance de la GPC, la variabilidad reciente en la práctica clínica y la nueva evidencia disponible. La actualización incluyó las siguientes etapas:

- Priorización de preguntas clínicas relevantes
- Identificación de la nueva evidencia
- Evaluación de la nueva evidencia
- Modificación/inclusión de las recomendaciones.

El grupo de trabajo consideró la estrategia de búsqueda bibliográfica restrictiva priorizando las revisiones sistemáticas y se realizó la búsqueda de las GPC más recientes, relevantes y de mayor calidad.

Las recomendaciones basadas en evidencia se modificaron cuando el grupo de trabajo consideró que había suficiente evidencia. Las preguntas que no fueron objeto de actualización o sin evidencia suficiente para su modificación continuaron sin cambios respecto a la anterior GPC publicada. Cuando la evidencia era débil, se formularon puntos de buena práctica clínica ( ) basados en el consenso de un grupo de expertos en el campo que, de acuerdo con su conocimiento, experiencia clínica y de investigación colectiva consideraron aplicables.

Se mantuvo la estadificación de desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE. No se incluyó información de costo efectividad puesto que en la adaptación de la GPC del 2016 y no fue objeto de atención.

Esta guía también remite a los clínicos a documentos, declaraciones o algoritmos actuales seleccionados que se han publicado en otras GPC.

Los indicadores de calidad de la GPC fueron actualizados para la articulación de estos a los sistemas de calidad e información. Se estableció desde la oficina de Calidad del ICSN un estándar que establece el rango o umbral aceptable para el concepto de adherencia para cada uno de los indicadores derivados de la guía.

Esta GPC está basada en la mejor evidencia disponible al momento de su actualización. La adherencia a estas recomendaciones no necesariamente garantiza el mejor desenlace. No sustituyen el conocimiento profesional y el juicio clínico. Pueden estar limitados en su utilidad y aplicabilidad por una serie de factores: la disponibilidad de la evidencia de investigación de alta calidad, la calidad de la metodología utilizada en la actualización de la guía, la generalización de los resultados de la investigación y la singularidad de los individuos.

Se recomienda una evaluación programada cada 3 años para la decisión de actualización de la GPC.

Para la guía se seleccionó la siguiente bibliografía:

1. Department of Health. Appropriate prescribing of psychotropic medication for non-cognitive symptoms in people with dementia (NCEC National Clinical Guideline No. 21). *Value Heal.* 2019;22(21):S747.
2. Dyer SM, Laver K, Pond CD, Cumming RG, Whitehead C, Crotty M. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia. *Aust Fam Physician.* 2016;45(12):884–9.
3. Dyer SM, Laver K, Pond CD, Cumming RG, Whitehead C,

- Crotty M. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia. *Aust Fam Physician*. 2016;45(12):884–9.
4. Dyer SM, Laver K, Pond CD, Cumming RG, Whitehead C, Crotty M. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia. Vol. 45, *Australian Family Physician*. 2016. 884–889 p.
  5. Ministerio de Sanidad C y BS. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Sanid 2019 [Internet]. 2019;13–91. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan\\_Integral\\_Alzheimer\\_Octubre\\_2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf) <sup>0</sup>Awww.mscbs.gob.es
  6. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NICE guideline, NG97). *Clin psychiatry*. 2020;62(5):682–8.
  7. Neurología SE de. Guía Oficial de Práctica Clínica en Demencia. Madrid; 2018.
  8. Pink J, O'Brien J, Robinson L, Longson D. Dementia: Assessment, management and support: Summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2018;361(June):1–6.
  9. Qaseem A, Snow V, Jr JTC, Forcica MA, Jr RH. Current Pharmacologic Treatment of Dementia : A Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2007;148(June 2007):370–8.
  10. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American psychiatric association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543–6.
  11. Sistema General de Seguridad Social en Salud C. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Neurocognitivo Mayor (Demencia) (Adopción). 2017;(61).

# 4

## 4. Definiciones

**Manía:** Es un estado de ánimo persistente en el que se puede presentar euforia, expansividad afectiva y/o irritabilidad. Es común la presencia de síntomas como grandiosidad, logorrea, fuga de ideas, desinhibición, distractibilidad, impulsividad, hiperactividad, búsqueda de situaciones de riesgo, aumento de la actividad motora intencionada, inquietud o agitación y la disminución de la necesidad de dormir. 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. Provoca una seria alteración de la vida cotidiana del paciente que limita su actividad social y laboral y en muchas ocasiones requiere el ingreso hospitalario. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

**Trastorno Afectivo Bipolar:** El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB), antes llamado enfermedad maniaco depresiva, es considerado un trastorno mental grave, que se caracteriza por un estado de ánimo

cambiante que fluctúa entre dos polos: la manía o fase de exaltación, euforia y grandiosidad; y la Depresión o fase en la que predominan la tristeza, la inhibición, la ahnedonia y las ideas negativas sobre uno mismo, el mundo y el futuro.

Es una enfermedad crónica y recurrente del estado de ánimo, que generalmente limita la funcionalidad del paciente, genera discapacidad y requiere un abordaje integral farmacológico y psicosocial. Los casos que son mal diagnosticados o no reciben el tratamiento adecuado, constituyen una enfermedad devastadora con una enorme carga para la familia y para el sistema de salud. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

**Trastorno Afectivo Bipolar tipo I:** Requiere para su diagnóstico según la clasificación DSM-5 la presencia de al menos un episodio maniaco, con o sin historia previa de episodios hipomaniacos o de Depresión Mayor. APA, 2013)

**Trastorno Afectivo Bipolar tipo II:** El TAB II incluye cuadros depresivos e hipomaniacos. Esta variante del TAB lejos de representar una forma leve de la enfermedad se asocia a una gran limitación funcional, dificultades de manejo y mayor comorbilidad. Según la clasificación DSM - 5 se requiere para su diagnóstico la presencia de al menos un episodio hipomaniaco con una historia de al menos un Episodio Depresivo Mayor previo, y no debe haber historia de un episodio de manía o mixto pues se consideraría que se trata de TAB I. (APA, 2013)

**Hipomanía:** Se define como un período delimitado durante el cual hay un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable que dura al menos 4 días. Este período de estado de ánimo anormal debe ir acompañado de al menos 3 síntomas que incluyan un aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza, disminución de la necesidad de dormir, lenguaje verborreico, fuga de ideas, distractibilidad, aumento de las actividades dirigidas a un objeto o agitación psicomotora e implicación excesiva en actividades placenteras con un alto potencial para producir consecuencias graves. (APA, 2013)

**Depresión Bipolar:** Las fases de Depresión se caracterizan por tristeza persistente y /o pérdida de interés y la capacidad para experimentar o anticipar placer. El paciente puede referir sentimientos de culpa, inutilidad excesiva o inapropiada, desesperanza, muerte y suicidio. El pensamiento se hace lento, monótono, con una disminución general de las ideas y proyectos, siempre con un tono pesimista. 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 ciclos vitales del paciente deprimido se alteran, apareciendo insomnio o hipersomnia la mayor parte de los días, fatigabilidad, pérdida o aumento de apetito. (APA, 2013)

**Episodio Mixto:** en la nueva clasificación DSM-5 el episodio mixto es un especificador: episodio maniaco o hipomaniaco con características mixtas o episodio depresivo con características mixtas. Cuando se observe que el paciente cumple simultáneamente todos los criterios de un episodio de manía y depresión, el diagnóstico será de episodio maniaco, con características mixtas debido a la alteración notable y la gravedad clínica de la manía. (APA, 2013).

**Ciclos rápida:** Se define como la presencia de al menos cuatro episodios del estado de ánimo en los últimos 12 meses que cumplan criterios para episodios maniaco, hipomaniaco o de depresión mayor. (APA, 2013).

**Eutimia:** Estado del ánimo normal, que dentro del Trastorno Afectivo Bipolar implica la ausencia de signos o síntomas significativos del trastorno durante los últimos dos meses (Remisión total) (APA, 2013)

**Disforia:** Confluencia de ánimo triste e irritabilidad, sentimiento no placentero o de insatisfacción. Es frecuente que se presente en fases de depresión. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

**Recaída en TAB:** Se refiere a la reaparición de síntomas de manera que nuevamente se cumplen con criterios para considerar un episodio de la enfermedad,

que ocurre dentro del periodo de remisión, pero antes de la recuperación.

**Recurrencia en TAB:** Se refiere a la reaparición de los síntomas una vez se ha logrado el periodo de recuperación (> 12 meses), puede ser hacia el polo depresivo o maníaco, característicos de la enfermedad, pero considerados como un “nuevo” episodio. (RANCP, 2015)

**Respuesta en TAB:** Se define como una reducción de al menos un 50% de la sintomatología inicial, de acuerdo a una línea de base apropiada idealmente obtenida con una escala estandarizada de puntuación de síntomas, sin importar las características del episodio.

Si el episodio es maníaco se considera como respuesta una reducción de un 50% en la Escala de Manía de Young (YMRS), y/o la Impresión Clínica Global para TAB (CGI-BP), en el caso de Depresión una reducción de un 50% en la puntuación de los instrumentos recomendados según la GPC de depresión.

**Remisión en TAB:** Fase en la que se logra controlar la intensidad de los síntomas y estos son mínimos o ausentes tanto para un episodio de manía como para un episodio de depresión. En la Remisión Parcial los síntomas del episodio inmediatamente anterior están presentes, pero no cumplen criterios o existe un periodo que dura menos de dos meses sin ningún síntoma significativo de un episodio maniaco, hipomaniaco o de depresión mayor. En la Remisión Total no ha habido signos o síntomas significativos en los últimos dos meses. La remisión es el objetivo del tratamiento agudo y aunque puede ocurrir sin tratamiento, en caso de que hubiera algún tipo de terapia involucrada

esta debería continuar hasta lograr una remisión sostenida. APA, 2013)

**Recuperación:** Se define como un periodo de remisión sostenida de al menos 6 meses, en el que se logra el control de los síntomas (RANZCP, 2015).

- Recuperación sindromática: Ausencia de un episodio afectivo con criterios diagnósticos.
- Recuperación sintomática: Ausencia de síntomas desde una perspectiva dimensional y funcional, regreso al nivel previo laboral y psicosocial del TAB (Hirschfeld et al., 2007).

**Polaridad Dominante:** Cerca de la mitad de los pacientes que padecen de TAB presentan una polaridad predominante, definida como la presencia de al menos 2/3 de los episodios durante el curso de la enfermedad, identificados como depresivos o maníacos respectivamente. Los casos en que los episodios no alcanzan los 2/3 de una determinada polaridad se consideran como indeterminados. La polaridad predominante es uno de los parámetros pronósticos válidos para la toma de decisiones del clínico. (García-Jiménez et al., 2019)

**Estabilizadores del estado del ánimo:** Medicamentos inicialmente considerados como capaces de controlar un episodio de manía y prevenir episodios de recurrencia, hoy en día usados tanto para los episodios agudos del Trastorno Afectivo Bipolar, manía y Depresión, como para su tratamiento a largo plazo. Aunque inicialmente se consideraba al Litio como el único medicamento dentro del grupo, se incluyen por su capacidad de controlar los síntomas en fases agudas y prevenir nuevos

episodios, los anticonvulsivantes, Valproato, Carbamazepina y Lamotrigina, y los antipsicóticos de segunda generación. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

# 5

## 5. Evidencia

### 5.1 Generalidades

La presentación clínica del Trastorno Bipolar es muy heterogénea, los casos “clásicos” de los cuales hacen parte una minoría de los pacientes, se caracterizan por la presencia de manía, seguida por una fase de Depresión, con un periodo de recuperación entre las fases y generalmente una buena respuesta al tratamiento y ausencia de comorbilidades. Lo más frecuente es encontrarse con cuadros clínicos más complicados, asociados a ansiedad, abuso de sustancias, formas atípicas, respuestas parciales a la monoterapia y con un deterioro funcional aun en estado de eutimia.

Tanto la CIE-10 como el DSM-5 perfilan criterios diagnósticos para el Trastorno Afectivo Bipolar, sin embargo, ambas clasificaciones no son idénticas. 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, el diagnóstico de TAB requiere la existencia de al menos dos episodios de alteración del humor, uno de los cuales debe ser maníaco

o hipomaniaco. Para el DSM-5, un único episodio de manía es suficiente para hacer diagnóstico de TAB I, y se requiere la presencia de manía y otro episodio afectivo para poder hacer el diagnóstico de TAB II.

Los episodios pueden especificarse como con ansiedad, según la gravedad del episodio (leve, moderado, moderado-grave, grave), con características mixtas, melancólicas, catatónicas, atípicas, inicio en el periparto, patrón estacional y con características psicóticas que pueden ser congruentes o no con el estado de ánimo (APA, 2013). La CIE- 10 no incluye el TAB II como una entidad diagnóstica diferente. (Ver Anexo Criterios Diagnósticos).

#### 5.1.1. Historia natural y curso de la enfermedad

El TAB 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 subsindromática entre los episodios, particularmente aquellos con episodios depresivos que experimentan síntomas durante aproximadamente la mitad de sus vidas y es fuente de grandes limitaciones funcionales para el paciente (CANMAT, 2018). 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 alto, llegando al 100% en algún estudio. 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 supera el 15%. Estudios de seguimiento a 8 años en niños y jóvenes entre los 7 y 17 años sugieren que el 60% de tiempo estuvieron sintomáticos y con un número de ciclaje entre depresión y manía mayor a la observada en los adultos (NICE, 2020). 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). Tras el primer episodio puede 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. Este curso depende decisivamente del tratamiento aplicado y existe una gran variabilidad. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

De acuerdo con el estudio Global Burden of Disease, al TAB se le atribuye 9,9 millones de años perdidos por discapacidad (AVD), lo que la convierte en la 16 causa principal de AVD en todo el mundo. El impacto que tiene el TAB en los jóvenes es aún mayor, siendo la sexta causa principal de años de vida ajustados por discapacidad entre las personas entre 10 a 24 años en todo el mundo. (CANMAT, 2018)

Queda atrás la visión del Trastorno según la cual el paciente, tras la recuperación anímica, retornaba a su nivel funcional previo. 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 TAB I como en el II, incluso también en pacientes adolescentes. 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.) si no por medidas de adaptación psicosocial y de calidad de vida. Existe pues, una grieta entre la remisión clínica y la evolución funcional, de forma que se calcula que sólo el 40% de los pacientes recuperan su funcionalidad premórbida durante la eutimia. A su vez, la calidad de vida de los pacientes Bipolares, incluso en el estado de eutimia, se ve notablemente afectada. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar, 2012)

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 características mixtas (con simultaneidad de síntomas depresivos y maniformes), 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 con Trastorno Bipolar, en conjunto, es mayor respecto a la de la población general, tanto por muertes naturales como por no naturales. El suicidio es una de las principales causas de muerte en el TAB y alrededor del 7% mueren por esta causa. Este hecho parece ocurrir con mayor

frecuencia en las fases mixtas y depresivas (CANMAT, 2018).

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

## 5.1.2 Epidemiología

Según la Encuesta Nacional de Salud Mental del año 2015 realizado en Colombia la prevalencia de vida para el Trastorno Afectivo Bipolar tipo I en hombres y mujeres es de 1.3 mientras que para el TAB tipo II es de 0.2, con una edad de inicio alrededor de los 20 años. Estudios realizados en 2006 y 2007 en poblaciones colombianas establecen que el TAB presenta un riesgo de recaída alto, alrededor de 31%. (Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia, 2015).

La prevalencia a lo largo de la vida según The World Mental Health Survey es del 2,4% y la prevalencia en el último año del 1,5% para el TAB I, TABII y las formas subsindromáticas del trastorno. (CANMAT, 2018).

Otros autores han encontrado que la prevalencia a lo largo de la vida del “espectro bipolar” (incluyendo el TAB no especificado) es del 5.5%. En términos de “espectro bipolar” se ha calculado que

entre el 3 y 6% de la población desarrolla alguna forma leve de Bipolaridad, incluyendo la hipomanía leve o breve o la ciclotimia. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar, 2012)

Los estudios de incidencia del TAB se ven dificultados por los problemas diagnósticos de los primeros episodios afectivos, la inestabilidad temporal y las altas tasas de comorbilidad. Aproximadamente el 50% de los casos de TAB se inician con episodios depresivos, siendo diagnosticados inicialmente como Trastorno Depresivo Mayor. De hecho, el diagnóstico se retrasa en promedio diez años, y por lo general se dan de 1 a 4 diagnósticos alternativos antes del reconocimiento y tratamiento correcto. (CANMAT, 2018). Por ello, las cifras de incidencia del TAB suelen describir primeros episodios de manía. Los estudios publicados muestran variaciones de la incidencia entre 1.7 y 6.2 por 100.000 por año.

El TAB se manifiesta con frecuencia al final de la adolescencia y la adultez temprana, con una edad promedio general de 25 años. Los modelos estadísticos sugieren la presencia de tres subgrupos de edad de inicio dentro del TAB: inicio temprano (promedio  $\pm$  desviación estándar (DE)  $17,24 \pm 3,20$  años), un grupo de inicio medio ( $23,93 \pm 5,12$ ) y un grupo de inicio tardío ( $32,20 \pm 11,96$ ) (CANMAT, 2018). Pese a que los estudios clásicos no indicaban diferencias de género en la epidemiología y curso clínico del TAB, 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 alrededor de 3.2 años después que los

hombres. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar, 2012). La edad precoz de inicio se asocia a mayor retraso del diagnóstico, mayor severidad de los síntomas depresivos, altos niveles de comorbilidad con ansiedad y consumo de sustancias. Si bien los episodios maníacos pueden aparecer después de los 50 años como parte del TAB, la posibilidad de una manía de origen orgánico debe ser considerada y estudiada. (CANMAT, 2018)

## 5.2. Diagnóstico y evaluación

La evaluación 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 percibido por el paciente como algo negativo, y por lo tanto no referirse al realizar la historia clínica. Suele ser conveniente por ello completar la anamnesis con la información que aporte un familiar o acompañante. (Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar, 2012). El DSM-5 ha reemplazado la

categoría de TAB no especificado en dos: “Otro Trastorno Bipolar y Trastorno Relacionado Especificado” y “Trastorno Bipolar y Trastorno Relacionado No Especificado”; además incluye el Trastorno Bipolar inducido por medicamentos/sustancias y Trastorno Bipolar debido a una afección médica. (CANMAT, 2018) (APA, 2013)

El empleo de escalas que permitan una valoración psicométrica de los síntomas afectivos en el diagnóstico y seguimiento, 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. (Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar, 2012)

### **Diagnóstico diferencial.**

El diagnóstico diferencial del TAB se debe realizar tanto en los Trastornos con presencia de episodios depresivos, como es el caso de la Depresión Mayor Recurrente o la Ciclotimia, como en aquellos otros estados con síntomas semejantes a los que aparecen en los episodios maníacos. También se debe realizar el diagnóstico diferencial con abuso de sustancias, trastornos de personalidad, condiciones médicas y neurológicas y medicamentos. (CANMAT, 2018)

### **Depresión Mayor Recurrente.**

Es el principal diagnóstico diferencial, especialmente del TAB tipo II. Ambos Trastornos cursan con episodios depresivos, pero en el TAB I debe aparecer, además, por lo menos un episodio de

manía. En la Depresión mayor recurrente sólo deben aparecer descompensaciones hacia el polo depresivo. Sin embargo, ante cualquier paciente depresivo, el clínico debe interrogar sobre los siguientes datos sugestivos de Bipolaridad: episodios previos de ánimo elevado, antecedentes familiares de TAB, historia previa de síntomas psicóticos, inicio precoz del Trastorno y falta de respuesta (o respuesta rápida y excesiva) a los antidepresivos.

### **Ciclotimia.**

Para diferenciar TAB II y ciclotimia hay que prestar especial atención a la historia de la enfermedad y la duración de los episodios. Ambos Trastornos se asocian a episodios hipomaniacos, pero en la ciclotimia los síntomas depresivos son menos graves y no cumplen la severidad y duración para un diagnóstico de episodio depresivo mayor. En la práctica es difícil diferenciar ambos trastornos sin un seguimiento largo en el tiempo y sin información de otras fuentes como miembros de la familia.

### **Esquizofrenia y Trastorno Esquizoafectivo.**

Los estados agudos de manía se parecen a la Esquizofrenia. Entre 1/10 y una 1/5 parte de los pacientes maníacos presentan signos clásicos de Esquizofrenia y en ambos Trastornos pueden presentarse síntomas psicóticos graves tales como Trastorno del pensamiento, delirios o alucinaciones. Sin embargo, típicamente, los delirios y alucinaciones en la manía son menos estables que en la Esquizofrenia, el contenido de los mismos es generalmente congruentes o en relación con el estado de ánimo del paciente y las

alucinaciones auditivas suelen presentarse más en segunda que en tercera persona. Algunas veces el contenido de los delirios y alucinaciones son incongruentes con el estado de ánimo y las alucinaciones auditivas son en tercera persona como usualmente sucede en la Esquizofrenia. El diagnóstico de TAB es más probable si el individuo ha presentado previamente episodios depresivos, hipomanía o manía, o si tiene una historia familiar de TAB.

El diagnóstico de Trastorno esquizoafectivo es difícil de distinguir de las formas severas de TAB, el diagnóstico de TAB se debe emplear cuando hay episodios claros de manía y Depresión, y no hay síntomas psicóticos que duren más de dos semanas antes o después de que el episodio maníaco o depresivo se haya resuelto. El diagnóstico de Trastorno esquizoafectivo se debería usar cuando hay al menos un episodio donde los síntomas psicóticos dominan el cuadro clínico y los síntomas afectivos son fugaces, o los síntomas psicóticos persisten durante 2 o más semanas sin la presencia de ningún síntoma de Trastorno del humor. (APA, 2013)

### **Trastorno Límite de Personalidad.**

La inestabilidad emocional propia del Trastorno límite de la personalidad (TLP) debe diferenciarse (considerando en ocasiones su coexistencia) de las descompensaciones del Trastorno Bipolar. El TLP se caracteriza por una inestabilidad global que afecta al estado de ánimo, la autoimagen y la conducta, y por un patrón arraigado de relación interpersonal basado en la idealización/devaluación de los demás. Estos pacientes muestran una dificultad intrínseca y permanente para establecer

vínculos estables, lo cual no ocurre en los pacientes Bipolares estabilizados. En el TLP, la ira descontrolada, la auto o heteroagresividad, las amenazas o gestos autolíticos y las conductas de riesgo suelen estar desencadenadas por conflictos interpersonales y problemas vinculares (miedo al rechazo o abandono). En una evaluación longitudinal del desarrollo de su personalidad, aparecen unos rasgos presentes desde la adolescencia que predisponen a oscilaciones anímicas muy reactivas a la interacción ambiental. En ocasiones, cuesta diferenciarlo del Trastorno Bipolar con ciclación rápida (> 4 ciclos en un año) o ultrarrápida (oscilaciones anímicas en horas o días). (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar, 2012)

### **Abuso de sustancias**

Síntomas de tipo maníaco pueden ser secundarios al uso de sustancias estimulantes como cocaína, éxtasis, o anfetaminas. Es típico que los síntomas desaparezcan en 7 días después de retirar la sustancia, mientras que los síntomas maníacos duran mucho más. Ya que el abuso de sustancias es una comorbilidad común en el TAB, diferenciar la manía de los efectos del abuso de sustancias puede ser un problema. El clínico debe prestar mucha atención a la severidad y duración de los síntomas para diferenciar entre un episodio maníaco y los efectos de la sustancia usada. Un historial claro de abuso de sustancias estimulantes precediendo a cualquier síntoma maníaco sin una historia previa de episodios maníacos, hipomaniacos o estados mixtos no precedidos por el uso de estimulantes podría apuntar a que este episodio ha sido

inducido. Sin embargo, debe asegurarse un adecuado diagnóstico centrándose en la severidad y duración de los síntomas actuales y estar abierto a la posibilidad de que este episodio pueda ser la primera presentación de un TAB donde las sustancias han tenido un efecto gatillo. Las pruebas de análisis de tóxicos en orina son necesarias para verificar y controlar el uso de sustancias psicoactivas y hacer diagnóstico diferencial en algunos casos (NICE, 2020).

La Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM) es una entrevista clínica semiestructurada que proporciona un método fiable para el diagnóstico de la patología dual, ha quedado establecida su validez predictiva y podría ser de utilidad para los psiquiatras en el diagnóstico en esta población. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012) (Ver Anexo Apoyo diagnóstico.)

### **Trastornos mentales secundarios a condiciones médicas generales.**

Algunas condiciones médicas generales se pueden presentar con desinhibición y comportamiento similar al de los episodios maníacos. La demencia frontal progresiva, los accidentes cerebrovasculares, la encefalitis, la epilepsia, y las lesiones desmielinizantes de sustancia blanca como la esclerosis múltiple e infección por VIH, así como las lesiones ocupantes de espacio, pueden producir alteraciones del humor que dificultan el diagnóstico diferencial con un Trastorno del humor. En pacientes con una edad de inicio tardía del Trastorno que previamente no han presentado signos de Trastorno afectivo, la posibilidad de patología orgánica se debería investigar en

detalle. Un cuidadoso estudio cognitivo puede señalar alteraciones cognitivas compatibles con un Trastorno orgánico. Una historia familiar de Trastorno afectivo, Demencia, tumor cerebral o enfermedad médica que aumente el riesgo de sucesos cerebrovasculares puede orientar un diagnóstico. La patología orgánica debería ser investigada en pacientes que han desarrollado la enfermedad solo después de sufrir un daño cerebral significativo. Ocasionalmente el Hipertiroidismo, la Enfermedad de Cushing, Enfermedad de Addison, Déficit de vitamina B12 y la diálisis pueden causar síntomas maníacos. En todos estos casos, el problema médico debe preceder al inicio de los síntomas maníacos lo cual se resolvería en torno a una semana tras un tratamiento efectivo del Trastorno médico subyacente. (NICE, 2020).

Los episodios depresivos también pueden confundirse con otras patologías o incluso con reacciones adaptativas ante sucesos estresantes o simplemente con la emoción fisiológica de tristeza. Ante un verdadero síndrome depresivo, deberemos descartar un Trastorno anímico secundario a condición médica general.

Pueden causar Depresión:

- Medicamentos: antihipertensivos, betabloqueantes, estrógenos, progesterona, antiparkinsonianos, corticoides, antineoplásicos, antituberculosos, analgésicos y antiinflamatorios.
- Enfermedades neurológicas: Enfermedad de Parkinson, Epilepsia, Demencia, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Múltiple, tumores.

- Enfermedades metabólicas: Hipo/Hipertiroidismo, Enfermedad de Cushing y Addison, Déficit de folato y vitamina B12, Porfiria, Hiperparatiroidismo, Enfermedad de Wilson.
- Infecciones: Neumonía, Hepatitis, Mononucleosis, Sífilis, Enfermedad de Lyme.
- Enfermedades reumatológicas: Lupus, Artritis Reumatoide.
- Neoplasias: de páncreas, gastrointestinal, renal, hipofisario.

### **Causas iatrogénicas.**

Medicaciones como los corticosteroides (especialmente a dosis altas), L-dopa, y prescripción de estimulantes (como metilfenidato) pueden causar síntomas de tipo maníaco. Los antidepresivos pueden precipitar viraje a manía en algunos pacientes y en aquellos predispuestos a TAB. La asociación temporal entre el uso de estos medicamentos y el desarrollo de síntomas afectivos podría indicar si la medicación prescrita fue un precipitante. (NICE, 2020).

### **Otras causas psiquiátricas.**

En cuanto a otros Trastornos psiquiátricos, la Depresión Bipolar debe diferenciarse de los Trastornos de Ansiedad (presentes de forma comórbida en el 50% de casos), tanto en forma de Trastorno generalizado, crisis de pánico, agorafobia, Ansiedad social o Trastorno obsesivo compulsivo. El paciente Bipolar puede también sufrir una reacción de duelo por la pérdida de un ser querido, que puede confundirse con una fase depresiva. Las reacciones adaptativas requieren la presencia de uno o varios

factores estresores identificables y una relación directa e indiscutible con ellos. En las depresiones Bipolares con síntomas psicóticos debe considerarse el diagnóstico diferencial con cualquier otro Trastorno psicótico, como una Esquizofrenia (donde destacarían los síntomas positivos y negativos, los Trastornos formales del pensamiento, el deterioro cognitivo y psicosocial y el curso característico) y el Trastorno esquizoafectivo (donde coexisten las fases afectivas con la persistencia de sintomatología psicótica de tipo esquizofrénico positivo, aun en estado de eutimia).

Las Demencias deben descartarse ante la disminución de facultades intelectuales. Puede aparecer una pseudodemencia depresiva en ocasiones clínicamente indistinguibles de un deterioro cognitivo degenerativo, por lo que se requiere estudio complementario en profundidad (tests neuropsicológicos, datos de laboratorio, neuroimagen estructural y funcional).

### 5.2.1. Comorbilidades

La comorbilidad es la norma más que la excepción en el TAB. Un estudio con 288 participantes encontró que el 65% de los pacientes con TAB sufren al menos otro Trastorno (eje I) en algún momento a lo largo de la vida y que 1/3 tiene al menos un diagnóstico comórbido en la actualidad (eje I). La evaluación de la comorbilidad se debe hacer cuando los síntomas principales se presenten durante los períodos de eutimia o cuando los síntomas del TAB se hayan manejado adecuadamente. (NICE, 2020).

Los diagnósticos comórbidos más comunes son los Trastornos de Ansiedad y Trastornos por Consumo de Sustancias, los cuales ocurren en aproximadamente 60-40% de los pacientes con TAB. Aquellos que presentan comorbilidad tienden a tener una edad de inicio más temprana, tienen más probabilidad de tener ciclos rápidos y sufrir una forma de enfermedad más severa y de autolesiones que aquellos sin comorbilidad. Cuando hay una comorbilidad con abuso de sustancias es difícil diferenciar los síntomas y efectos de la enfermedad de los efectos del abuso de las sustancias. Asimismo, la causalidad es difícil de establecer. (NICE, 2020)

#### **Trastornos de Ansiedad.**

Numerosos estudios demuestran que la prevalencia de Ansiedad en pacientes Bipolares es mayor que en población general. La coexistencia de TAB y Trastornos de Ansiedad oscila entre un 24 y un 93%, dependiendo de los instrumentos utilizados en los estudios epidemiológicos. El estudio ECA mostró un 21% de prevalencia-vida de crisis de pánico y un 21% de Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).

Kessler y colaboradores encontraron un 47,2% de prevalencia de fobia social y un 38,8% de Trastorno por estrés postraumático (TEPT) en pacientes Bipolares no institucionalizados. En general, más del 55% de pacientes Bipolares desarrollan un Trastorno de Ansiedad y más del 31% desarrollan dos Trastornos. Esta comorbilidad se asocia a mayor grado de psicopatología, peor respuesta al tratamiento y aumento de riesgo suicida. (Grupo de Trabajo de la

Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

### **Trastornos de personalidad.**

Los Trastornos de personalidad son diagnosticados muchas veces junto a TAB, aunque las tasas de comorbilidad varían drásticamente dependiendo de qué instrumentos de medida se usen. Los Trastornos de personalidad nunca deben ser diagnosticados por hallazgos transversales y requieren una evaluación longitudinal y detallada del paciente.

Debe haber antecedentes de síntomas continuos del trastorno de personalidad desde antes de los 15 años para considerar el diagnóstico (NICE, 2020).

Los Trastornos del cluster B y C son los Trastornos de personalidad comórbidos más frecuentes en pacientes con TAB. Sin embargo, se debe tener cuidado de no confundir el comportamiento y la experiencia personal como resultado de episodios bipolares frecuentes, y síntomas de depresión e hipomanía subsindrómicos como rasgos anormales de personalidad. (NICE, 2020)

### **Trastornos de la conducta alimentaria.**

Algunos estudios han encontrado comorbilidad entre el TAB y los Trastornos de la conducta alimentaria. El análisis de los primeros 500 pacientes del estudio STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) encontró que la tasa de bulimia en pacientes Bipolares era relativamente alta: un 12% en mujeres y un 2% en hombres. En revisiones sobre la comorbilidad en el TAB y los

Trastornos de Alimentación se encuentra asociación especialmente fuerte entre bulimia nerviosa y TAB II.(Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

## **5.2.2. Métodos de evaluación**

Existen instrumentos de tamizaje y escalas específicas para valorar la intensidad sintomatológica en el TAB que pueden resultar de gran ayuda, pero que en ningún caso deben sustituir a la entrevista clínica. El Cuestionario de Trastornos del Humor (Mood Disorder Questionnaire, MDQ) es un formulario de detección que puede ayudar a identificar a los pacientes con Trastornos Bipolares. Está adaptado y validado al español. Es un inventario autoadministrado, breve, fácil de usar que ha sido validado contra la entrevista clínica estructurada para el DSM-5 (SCID-5). Ha demostrado buena sensibilidad y especificidad en población clínica; en muestras de población general, mientras que la especificidad permanece alta, la sensibilidad es más baja. (Ver Anexo Apoyo diagnóstico)

### **Ayuda diagnóstica.**

Existen 3 instrumentos de ayuda diagnóstica para los Trastornos mentales y/o del comportamiento reconocidos, que son la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), las Entrevista Clínica Estructurada para los Diagnósticos del Eje I y II del DSM-5 (SCID 5), y el Cuestionario para la Evaluación Clínica en

Neuropsiquiatría (SCAN). Se trata de entrevistas estructuradas que ayudan al clínico a explorar los criterios diagnósticos de los Trastornos mentales y/o del comportamiento de acuerdo a las clasificaciones internacionales, CIE-10 y DSM-5. La fiabilidad es más baja en pacientes cuyos síntomas son menos definidos. Los diagnósticos CIE se deben realizar con una entrevista semiestructurada, ninguna de las cuales ha sido validada, así que la experiencia clínica es esencial. (Ver Anexo Apoyo diagnóstico).

Para muchos pacientes el registro diario de los síntomas del estado de ánimo (diario del estado de ánimo) puede ayudar a identificar los primeros signos de advertencia de una recaída, así como evaluar la relación entre el estado de ánimo y el tratamiento o factores relacionados con el estilo de vida (ejercicio, dieta, estrés). CANMAT, 2018)

### Intensidad sintomatológica

Para evaluar la gravedad de la sintomatología del TAB se usan la Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS), la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS), la Escala para la Valoración de la Manía por Clínicos (EVMAC), y las Escalas de Bech-Rafaelsen de Melancolía (MES) y Manía (MAS). Para la evaluación del estado clínico global considerando el TAB diacrónicamente se recomienda utilizar la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada (CGI-BP-M). (Ver Anexo Apoyo diagnóstico).

## 5.3. Tratamiento

### 5.3.1. Generalidades de tratamiento

El manejo clínico del paciente con TAB siempre tiene dos dimensiones: el estado afectivo actual (transversal) y la evolución a largo plazo (longitudinal). Es fundamental tratar ambos aspectos, evitando incurrir en una excesiva atención al episodio actual que olvide la importancia del curso crónico de la enfermedad. Se debe evaluar el número y tipo de los episodios afectivos previos, además de la presencia o no de síntomas subsindromáticos entre los episodios. El diseño del plan de tratamiento dependerá de las características del Trastorno del paciente: frecuencia y gravedad de las recaídas previas, polaridad predominante, respuesta a tratamientos, apoyo y contención sociofamiliar, grado de deterioro cognitivo y psicosocial y consecuencias de los episodios anteriores. 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 simple reducción sintomática, en un apoyo para el paciente en su autonomía y calidad de vida.

Los tres estados del tratamiento son:

- **Fase aguda:** administrado al principio o durante la descompensación afectiva; en general dura entre 6 y 12 semanas tanto para las fases de manía, Depresión o episodios mixtos.
- **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-maníaca)

- **Fase de mantenimiento:** también considerada de prevención de recaídas, tiene como objetivo la prevención de nuevos episodios.

Los elementos que siempre deben tenerse en cuenta son:

- **Evaluación exhaustiva del paciente:** recogiendo todos los aspectos mencionados en el apartado anterior (intensidad sintomática, funcionamiento global, comorbilidad, sustancias de abuso, riesgo autolítico, eventos estresores o traumáticos, patrones de afrontamiento e historia familiar). Incluye, el diagnóstico diferencial, la evaluación somática y la evaluación del entorno.
- **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 fundamental, 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 TAB 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 TAB.
- **Abordaje integral de la enfermedad en su contexto vital:** no debe olvidarse

que el paciente con TAB, más allá de sus síntomas, es una persona con una historia de vida.

- **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, enfermería), 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.

### 5.3.2. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico del TAB 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. Antes de elegir la opción farmacológica oportuna es preciso valorar cuidadosamente el tipo y curso

clínico del TAB, comorbilidades, antecedentes de complicación, el grado de funcionalidad interepisódica, la conciencia de enfermedad y el grado de adherencia, el acceso a los servicios de salud para controles periódicos y, especialmente, la respuesta a tratamientos previos.

En ocasiones puede considerarse la respuesta farmacológica de los familiares afectados. En general, la toma de decisiones en la farmacología del TAB es difícil y ninguna guía de práctica clínica 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 polifarmacia y, como principio general, se considera 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 evitando el viraje o el empeoramiento del curso clínico global de la enfermedad.

La aparición del Litio en los años 50 constituyó un cambio radical en el tratamiento y pronóstico del TAB, 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 benzodiazepinas y los antidepresivos.

- **Litio**

El Litio aparece de forma pionera en el trabajo de F. J. Cade de 1949 usado en estados principalmente psicóticos, pero su eficacia específica en la manía aguda se establece inicialmente en ensayos controlados de los años 50s y 60s, y desde entonces es el medicamento antimaníaco por excelencia. Su mecanismo de acción sigue siendo desconocido, aunque en los últimos años se presta mucha atención a la posibilidad de que el Litio actúe a través de la modulación de sistemas intracelulares a nivel de los sistemas enzimáticos, observándose, por ejemplo, una normalización de la actividad de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  eritrocitaria de pacientes Bipolares tratados a largo plazo.

La acción del Litio parece incluir varios lugares de acción en los sistemas de transducción de señales intracelulares (proteínas G, ciclo de los fosfoinositoles, producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) o la fosforilación proteica). La biodisponibilidad del Litio es del 95-100%. Es absorbido rápidamente ( $T_{\text{max}} = 1/2-3 \text{ h}$ ). El tiempo preciso para que aparezca su acción antimaníaca es de 5-7 días y su efecto terapéutico total requiere entre 10 a 21 días. Carece de unión a proteínas plasmáticas, no se metaboliza, siendo eliminado mayoritariamente con la orina (90%) y en muy pequeña cantidad con las heces. Su tiempo de eliminación es de: 20-24 h (con función renal normal), 2-4 días (en pacientes sometidos a terapia durante más de 1 año), 36 h (en pacientes geriátricos), 40-50 h (en insuficiencia renal).

La dosis óptima de Litio debe ajustarse individualmente para cada paciente, consiguiendo unos niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,2 mEq/L. En el tratamiento profiláctico, diversos autores han propuesto un rango recomendado entre 0,5

y 0,8 mEq/L, siendo necesario ascender a 1-1,2 mEq/L en la fase maníaca aguda. La administración suele ser de dos veces al día, realizándose controles analíticos periódicos, al menos 5 días después de la dosis de titulación más reciente. (CANMAT, 2018). La extracción se lleva a cabo 12 horas después de la última toma, mediante espectrofotometría de absorción atómica o de llama. Antes de iniciar el tratamiento con Litio se aconseja realizar una exploración física, un electrocardiograma (ECG), bioquímica de sangre, determinación de creatinina, urea y aclaramiento de creatinina, función tiroidea (TSH, T3, T4), ionograma, glucemia basal, hemograma y medición de tensión arterial y peso.

En toda mujer fértil es obligada la prueba de embarazo. Posteriormente, conseguidos los niveles plasmáticos deseados, deben realizarse controles mensuales durante los primeros 6 meses, espaciándose posteriormente a cada 3 o 6 meses. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012).

Anticonvulsivantes

#### • Valproato

Es el antiepiléptico más utilizado, pero también se usa como antimaníaco y estabilizador. Ya en 1966 se habló de la eficacia del Valproato como estabilizador y actualmente ya es muy sólida la evidencia de su eficacia en manía aguda y es frecuente su uso clínico en la fase de mantenimiento.

Se absorbe rápidamente y de manera completa por vía oral con una biodisponibilidad cercana al 100%. Tras administración oral se alcanza la concentración plasmática máxima en unos 90 minutos. La fórmula retardada provoca

una oscilación menor en las concentraciones plasmáticas y permite una sola administración al día. Al evitar los picos plasmáticos, que se asocian a toxicidad, la incidencia de efectos adversos podría ser menor. El fármaco se une en un 85-95% a las proteínas plasmáticas por lo que interactúa fácilmente con fármacos y sustancias.

Los niveles plasmáticos terapéuticos se consideran entre 50 y 100 ug/mL. Se metaboliza en el hígado a través de betaoxidación y glucoronización. La vida media es 4-12 horas y habitualmente se administra dos veces al día. Se suele comenzar con dosis de 500-750 mg/día, y se aumentan en función de la tolerancia. Los niveles plasmáticos en fase aguda deben ser obtenidos entre 3-5 días después de la titulación de dosis más reciente.

Existen efectos adversos relacionados con la dosis como náuseas, vómitos y diarreas. Puede haber un aumento transitorio de transaminasas que no suele tener repercusión clínica. El aumento de peso ocurre en el 30% de los pacientes, sobre todo mujeres; el temblor aparece sobre todo relacionado con niveles plasmáticos altos; la somnolencia y la bradipsiquia pueden ocurrir en el 2% de los pacientes; raramente pueden ocurrir alopecia, temblor, sedación, cambios metabólicos debido a la interferencia del metabolismo mitocondrial (hipocarnitinemia, hiperglicemia e hiperamonemia), ciclos anovulatorios, amenorrea y Síndrome de Ovario Poliquístico (esta posibilidad debe promover la precaución en el uso de este fármaco en mujeres en edad fértil). Es poco frecuente la posibilidad de rash cutáneo y también la Depresión medular, sin embargo, es relativamente frecuente la trombocitopenia (aunque ésta no tenga

trascendencia clínica), la inhibición de la agregación plaquetaria, la reducción del factor VII y la disminución del fibrinógeno. La complicación idiosincrásica más grave es la hepatopatía fulminante.

Antes de iniciarse el tratamiento con Ácido Valproico, debe realizarse una exploración física, paraclínica (bioquímica y hemograma), que se repetirá en los primeros meses de tratamiento. En adelante es aconsejable un control periódico (anual como mínimo). No debe administrarse a pacientes con enfermedad o disfunción hepática. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012) (NICE, 2020)

#### • Carbamazepina

Desde los años 70s se han publicado trabajos que demuestran la eficacia antimaniaca de la Carbamazepina pero se desconoce el mecanismo de esta propiedad estabilizadora del ánimo. Se sabe que actúa sobre receptores GABA, canales de sodio, reduce la liberación de glutamato y estabiliza las membranas neuronales y se ha hipotetizado también su acción sobre el efecto kindling (de actividad propagada) de la amígdala.

La Carbamazepina se absorbe por vía oral, pero de forma lenta y errática. Tiene un pico plasmático máximo a las 4-8 horas de la administración, una disponibilidad del 75-80%, un tiempo de eliminación de 12-17 horas, y se une a proteínas plasmáticas en un 80%. La eliminación del fármaco es renal. Es un importante inductor enzimático de su propio metabolismo y de otras sustancias, por lo que deben vigilarse de cerca las interacciones medicamentosas. Se metaboliza por conjugación a través del sistema del citocromo P450. Algunos fármacos aumentan de forma característica

sus niveles plasmáticos: la Cimetidina, Bloqueadores de los Canales de Calcio, Eritromicina, y el Ácido Valproico. Los efectos secundarios más frecuentes afectan al sistema nervioso central (visión borrosa, cefalea continua, somnolencia y debilidad). Puede producir disminución del recuento de células sanguíneas durante los primeros meses de tratamiento, ocasionando raramente agranulocitosis o anemia aplásica (1/40.000 pacientes) y deben realizarse controles periódicos por este motivo. La aparición de fiebre, exantema y petequias obligan a un recuento hematológico urgente. Se han observado con menor frecuencia efectos dermatológicos (exantema, prurito, dermatitis exfoliativa o Síndrome Steven-Johnson), hipotiroidismo, hiponatremia, hipocalcemia, linfadenopatía.

Además de ser usado en la manía y profilaxis del TAB, la Carbamazepina se utiliza en la psicosis refractaria, el descontrol de impulsos, la agresividad y alteraciones de conducta de la discapacidad intelectual, dolor crónico, neuralgia del trigémino y alcoholismo. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012) (NICE, 2020)

- Lamotrigina

Ha demostrado una propiedad específica para prevenir las fases depresivas del TAB. Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la liberación presináptica de glutamato, aspartato y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se administra por vía oral y se absorbe rápida y casi completamente (la biodisponibilidad es del orden del 98%).

Las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan a las 1.4-2.3 horas en un adulto normal tratado en monoterapia. Cuando el

paciente recibe concomitantemente Ácido Valproico las concentraciones plasmáticas máximas tienen lugar hasta 4.8 h después de la dosis. En esta asociación es preciso el ajuste de dosis. Se metaboliza en el hígado por glucuronidación, siendo despreciable el efecto de primer paso. Aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por vía renal, ascendiendo al 70-90% los metabolitos. Por esta vía, menos del 10% de la Lamotrigina se elimina como tal. En el adulto la vida media plasmática es de alrededor de 24 horas. Cuando se administran dosis repetidas, la Lamotrigina induce su propio metabolismo, con lo que las concentraciones plasmáticas se reducen en un 25% y el aclaramiento aumenta en un 37%. Los anticonvulsivantes inductores hepáticos como la Carbamazepina, la Fenitoína y el Fenobarbital disminuyen la vida media de la Lamotrigina, mientras que el Ácido Valproico ejerce el efecto inverso. Los pacientes mayores muestran un menor aclaramiento de la Lamotrigina, con mayores concentraciones plasmáticas, y un tiempo de eliminación más prolongado que los pacientes más jóvenes.

Es precisa una titulación lenta de la dosis. Se recomiendan dosis iniciales de 25 mg/día durante 2 semanas, y seguidamente ir aumentando de 25 mg/ cada 2 semanas hasta lograr la dosis deseada, en torno a 200-400 mg/día. En combinación con Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital o Primidona se debe duplicar la dosis. En combinación con Ácido Valproico se debe reducir a la mitad.

Los efectos secundarios típicos son cefalea, inestabilidad, ataxia, diplopía, temblor y un exantema maculo-papuloso (benigno) en un 10% de casos. Se han comunicado casos graves de rash que han requerido la hospitalización del paciente y la retirada del

fármaco. La incidencia de estas reacciones, entra las que se incluye el Síndrome de Stevens-Johnson es de aproximadamente 0.8% en pacientes pediátricos (menores de 16 años) y del 0.3% en los adultos tratados con terapia adyuvante en la epilepsia. En el tratamiento del TAB y otros Trastornos del comportamiento, la incidencia de rash grave fue del 0.08% en los sujetos tratados en monoterapia y del 0.13% en politerapia. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

#### • Antipsicóticos

Pese a que comenzaron a utilizarse en los cuadros con predominancia de síntomas psicóticos, como la Esquizofrenia, los antipsicóticos de segunda generación se han convertido en un instrumento de primera línea en el tratamiento del TAB. Los antipsicóticos se han clasificado tradicionalmente en dos categorías: los fármacos convencionales o de primera generación, caracterizados por una especial afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 y un estrecho margen terapéutico entre el efecto antipsicótico y el efecto adverso motor, concretamente síntomas extrapiramidales y disquinesia tardía; y los fármacos atípicos o de segunda generación, caracterizados por un perfil de receptores más heterogéneo y mejor tolerabilidad pero frecuentes efectos secundarios metabólicos.

Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación incluyen la Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona, Aripiprazol, Paliperidona, Cariprazina y Asenapina. Bloquean no sólo los receptores dopaminérgicos sino también serotoninérgicos. Concretamente, el antagonismo del receptor

serotoninérgico 5-HT<sub>2</sub> tiene propiedades antidepressivas. Pueden ser agonistas parciales 5-HT<sub>1A</sub> o bloqueantes alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos, beta adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos o histamínicos. Debido a la mayor heterogeneidad de afinidad de receptores y al mejor perfil de tolerancia, son los antipsicóticos más utilizados en el TAB. Su uso extendido ha puesto de manifiesto la importancia de los efectos adversos metabólicos, cardiovasculares y de aumento de la prolactina, lo que implica una cuidadosa monitorización de la tolerancia y el conocimiento del perfil específico de cada fármaco. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012), (CANMAT, 2018)

#### 5.3.2.1. Tratamiento farmacológico, Manía y episodio mixto

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. Diversos fármacos han demostrado que tienen una eficacia en la reducción de la sintomatología aguda maníaca. Dentro de ellos se destacan los estabilizadores del ánimo (el Litio y los anticonvulsivantes), los antipsicóticos atípicos y otras terapias.

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 agitación psicomotora se requerirá una tranquilización rápida para su manejo, con la utilización de antipsicóticos y

benzodiazepinas. El uso de monoterapia o terapia combinada dependerá de la necesidad en la rapidez de la respuesta necesaria. 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 antimaníaca más tardíamente y exigen diversos estudios previos, y planteamientos en relación a sus preferencias con respecto a su uso futuro profiláctico. (CANMAT, 2018)

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.

#### • **Episodios de agitación psicomotora**

Los episodios de agitación en personas con TAB 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.

Es fundamental actuar sobre los factores ambientales y sociales, reduciendo la estimulación, facilitando una estructura que permita utilizar la contención verbal que reaseguren y tranquilicen a la persona y prevengan la aparición de la violencia. Al abordar la agitación, los médicos deben ser conscientes de que la acatisia puede presentarse como agitación y por lo tanto debe excluirse antes de implementar los principios generales del tratamiento. En este contexto la utilización de fármacos que

logren la tranquilización rápida, ya sea por vía oral o parenteral, constituyen una herramienta útil. (CANMAT, 2018)

Resumen de la Evidencia 1.

#### **1. Litio:**

- 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. (A)
- El Litio es igual de efectivo que el Ácido Valproico en el tratamiento de la manía aguda clásica. (A) (CANMAT, 2018)
- El Litio muestra una eficacia similar a los antipsicóticos en el tratamiento de la manía aguda, aunque con un inicio de acción más lento. (A) (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

#### **2. Anticonvulsivantes:**

- El Valproato es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda. (A)
- La Carbamazepina es más efectiva que el placebo en el tratamiento de la manía aguda (nivel 1), pero se considera de segunda línea de tratamiento dado su perfil de seguridad. (A) (CANMAT, 2018)

#### **3. Antipsicóticos:**

- Los antipsicóticos Quetiapina, Asenapina, Aripiprazol, Paliperidona (> 6mg), Risperidona, Cariprazina (este último no disponible en Colombia) son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la manía aguda tanto en monoterapia como en asociación con estabilizadores (excepto la Ziprasidona), siendo su perfil de tolerabilidad moderadamente aceptable. (A) (CANMAT, 2018)

- El antipsicótico haloperidol 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 por lo que se considera segunda línea de tratamiento en combinación con moduladores del ánimo. (B)
- El uso de Valproato y antipsicóticos atípicos como la Olanzapina, Ziprasidona, Aripiprazol y Asenapina han demostrado eficacia en el tratamiento de los episodios con características mixtas. (B)

### 5.3.2.2. Tratamiento farmacológico depresión bipolar.

Hasta hace muy poco se había prestado mayor atención al tratamiento de los episodios maníacos, que a los de la Depresión Bipolar. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con TAB 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.

El objetivo fundamental del tratamiento farmacológico de la Depresión Bipolar es la resolución de los síntomas y el retorno a niveles previos de funcionamiento social.

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, y/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 TAB, 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 TAB están contribuyendo también a introducir modificaciones en las recomendaciones de las guías.

El uso de antidepresivos sigue siendo una práctica común pero su uso es controvertido por dos razones. En primer lugar, existen dudas sobre la eficacia en la depresión bipolar y, en segundo lugar, existe la preocupación de que estos fármacos pueden inducir el cambio a manía o acelerar los ciclos de modo que el tiempo hasta la siguiente recaída disminuya. El uso de antidepresivos en monoterapia NO debería ser usada en el tratamiento del TAB. (NICE, 2020) (CANMAT, 2018).

## Resumen de la Evidencia

### 1. Antipsicóticos

- La Quetiapina (>300mg) en monoterapia es más efectiva que placebo en el tratamiento de la Depresión Bipolar I y II con una tolerabilidad moderada. (A)
- 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 por lo que se recomienda como segunda

línea de tratamiento. (B) (CANMAT, 2018)

- No existe evidencia en el momento actual de la eficacia de Aripiprazol en monoterapia y de la Ziprasidona en monoterapia o en combinación para el tratamiento de la Depresión Bipolar aguda. (A) (CANMAT, 2018)

## 2. Litio

- Existe una evidencia sólida acerca del efecto específico del Litio de prevención del suicidio en pacientes Bipolares. Sin embargo, los efectos del Litio están restringidos por sus efectos adversos, fenómenos de rebote y un índice terapéutico bajo (A)
- 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. (B) (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

## 3. Anticonvulsivantes

- 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. (A) (CANMAT, 2018)
- Existe alguna evidencia de la eficacia del Valproato en la reducción de síntomas depresivos en la Depresión Bipolar aguda como segunda línea de tratamiento. (B)(CANMAT, 2018)

## 4. Antidepresivos

- Los antidepresivos no aumentan la eficacia antidepressiva del tratamiento con estabilizadores en monoterapia en la Depresión Bipolar tipo I e idealmente deberían ser evitados o en caso de ser necesario, usarlos con precaución (B) (CANMAT, 2018)
- El riesgo de viraje a manía o hipomanía en pacientes deprimidos con Trastorno Bipolar tratados con antidepresivos en monoterapia es alto. Esta probabilidad es menor cuando los antidepresivos se prescriben junto a un estabilizador. Este riesgo de viraje parece mayor en pacientes con Depresión Bipolar tipo I que en pacientes con Depresión Bipolar tipo II. (A)
- La combinación de Fluoxetina con Olanzapina resulta más eficaz que la monoterapia con Olanzapina. (A)

### 5.3.2.3. Tratamiento farmacológico para cicladores rápidos.

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. Aunque el Litio ha sido considerado como el tratamiento gold standard para el TAB, ya para 1974 Dunner observó una escasa respuesta al mismo entre los pacientes con ciclación rápida (ausencia de respuesta en el 82%). (Dunner, 1974).

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.

La farmacoterapia debe seleccionarse principalmente en función de la eficacia en el tratamiento de mantenimiento, si este se conoce (CANMAT, 2018)

### Resumen de Evidencia

- El Litio o el Valproato en monoterapia presentan una eficacia similar, en cicladores rápidos. (A)
- 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. (A)
- La Lamotrigina no mostró un beneficio en el mantenimiento de la estabilidad en pacientes con ciclación rápida. (A) (CANMAT, 2018)
- 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. (B)
- La Quetiapina muestra una eficacia comparable con el Valproato en prevenir los síntomas depresivos, durante el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida. (A) (CANMAT, 2018)

### 5.3.3. Tratamiento no farmacológico.

En las últimas décadas ha crecido el interés por el desarrollo de intervenciones psicosociales para el abordaje del TAB. A ello ha contribuido la evidencia 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 subsindromática y/o de limitaciones en el funcionamiento. Dentro del apartado de intervenciones psicosociales se agrupan diferentes modalidades de tratamiento que pretenden abordar el TAB desde una perspectiva diferente y complementaria al abordaje farmacológico.

Entre las principales intervenciones psicosociales se pueden mencionar:

- La psicoeducación
- La psicoterapia psicodinámicamente orientada
- La terapia cognitivo-comportamental
- Las intervenciones familiares enmarcadas en un enfoque psicoeducativo.
- La terapia interpersonal

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

- Ofrece información acerca de la enfermedad y sus tratamientos
- Promueve el cumplimiento del tratamiento farmacológico
- Entrena a los pacientes en la detección y manejo de fases prodrómicas.
- 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.

### **Psicoeducación**

La psicoeducación proporciona un marco teórico y práctico para que los pacientes puedan comprender y afrontar mejor el Trastorno y sus posibles consecuencias.

Las intervenciones psicoeducativas parten de la premisa de que un mayor conocimiento sobre la enfermedad y su manejo favorecerán el curso de la misma. Sin embargo, la psicoeducación va más allá de la mera transmisión de información y cuenta con un entrenamiento en habilidades prácticas que mejoren la competencia del sujeto en el afrontamiento del Trastorno.

El enfoque psicoeducativo pretende:

- Incrementar la conciencia de enfermedad.
- Potenciar la adherencia al tratamiento.
- Entrenar en la detección precoz y manejo de fases prodrómicas.
- Fomentar hábitos de vida saludables evitando conductas de riesgo como el abuso de sustancias.

- Fomentar la regularidad de hábitos y el manejo del estrés.
- Terapia cognitivo-comportamental

El paradigma en el que se basa la terapia cognitivo- comportamental (TCC) es en la existencia de la interacción entre pensamientos, emociones y comportamientos. La forma de pensar condiciona cómo las personas sienten y actúan. Se trata de intervenciones estructuradas y limitadas en el tiempo e incluyen técnicas de reestructuración cognitiva, modificación de estilos de afrontamiento y resolución de problemas, entre otras.

Se establece una relación entre el terapeuta y el paciente basada en la colaboración activa que permita mediante diferentes técnicas entrenar al sujeto en la detección y modificación de las distorsiones cognitivas y potenciar conductas que favorezcan un mejor afrontamiento de la enfermedad y sus consecuencias. Se educa a los pacientes sobre la enfermedad, se promueve la mejora de la adherencia, se les entrena en la detección temprana y se introducen técnicas cognitivas y conductuales para el manejo de crisis incipientes y pautas para promover un estilo de vida saludable y protector ante las recaídas.

### **Intervención familiar**

La intervención familiar ofrece apoyo a la familia, con el propósito de incrementar su nivel de conocimientos sobre la enfermedad y su tratamiento, y entrenarles en estrategias de afrontamiento que optimicen el manejo de la enfermedad y la reducción del estrés. Se promueve una relación de trabajo y colaboración activa entre el paciente, la familia y los profesionales de la salud. Las intervenciones pueden ser administradas en

diferentes formatos: unidad familiar o en grupo; con el paciente y la familia (más frecuentemente) o sólo con los familiares; y en diferentes contextos (hospitalización, domicilio, centros de salud mental o de rehabilitación).

### Terapia interpersonal

La terapia interpersonal para el TAB destaca la importancia del impacto que los factores psicosociales pueden tener en los ritmos sociales y circadianos, con su consecuente efecto sobre los episodios afectivos. Utiliza estrategias como la automonitorización, la programación gradual de tareas, la educación sobre el TAB y su tratamiento, y técnicas propias de la terapia interpersonal para la resolución de las áreas problemáticas.

Se plantea como una terapia individual y estructurada que se centra en:

- **Las relaciones e interacciones interpersonales:** a través de la identificación y afrontamiento de eventos problemáticos que generan conflictos interpersonales, pérdidas, sufrimiento, dificultades en las habilidades interpersonales y/o asunción de roles que pueden influir sobre la enfermedad.
- **Las rutinas cotidianas:** se pretende la mejora y regularidad de ritmos en la vida diaria con el objetivo de reducir el riesgo de recaídas. Se hace especial hincapié en la regulación del sueño.

### Resumen de la Evidencia

#### 1. Abordaje no farmacológico

- No evidencia y por lo tanto no hay recomendaciones para las intervenciones psicosociales específicas en la manía aguda.
- En pacientes con Trastorno Bipolar complementar el tratamiento

farmacológico con determinadas intervenciones psicológicas estructuradas (psicoeducación, terapia cognitivo-comportamental, terapia interpersonal y de ritmos sociales, intervención familiar) puede mejorar el curso de la enfermedad, reduciendo el riesgo de recaídas. (A)

- En pacientes con Trastorno Bipolar en fase depresiva se recomienda adjuntar el tratamiento farmacológico con psicoterapia de tipo cognitivo-comportamental. (B) (CANMAT, 2018)
- Se recomienda adjuntar terapia interpersonal y de ritmos sociales en la fase aguda de la depresión en el mantenimiento como tercera línea de tratamiento. (C)
- La terapia de familia ha demostrado eficacia en reducir la recurrencia de nuevos episodios de depresión, pero no de manía. Se recomienda adjuntar como segunda línea de tratamiento (B)
- En pacientes con Trastorno Bipolar en fase de eutimia o con sintomatología subsindromática complementar el tratamiento farmacológico con un abordaje grupal que combine elementos psicoeducativos y de terapia cognitivo-conductual puede reducir la sintomatología, las hospitalizaciones y las recaídas. (C) (CANMAT, 2018)

#### 2. Psicoeducación

- 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. (A)
- 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 manteniéndose dicho efecto a los 5 años de seguimiento. (A) (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

### 3. Terapia cognitivo conductual

- 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. (B)
- En pacientes con Trastorno Bipolar complementar el tratamiento farmacológico con terapia cognitivo-conductual puede ser eficaz sobre la prevención de recaídas, y especialmente sobre la sintomatología depresiva. (B)

### 4. Intervención familiar

- 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. (A)
- 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. (A) (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

### 5. Terapia interpersonal

- La terapia interpersonal y de ritmos sociales en pacientes Bipolares en

tratamiento farmacológico puede ser eficaz en la fase aguda del episodio depresivo, contribuyendo a incrementar el tiempo transcurrido hasta nuevos episodios afectivos con resultados imprecisos. (B) (NICE, 2020), (CANMAT, 2018)

## 5.3.4. Terapia electroconvulsiva.

La terapia electroconvulsiva (TEC) es una técnica de tratamiento que se recomienda como segunda elección en el TAB, 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 cuando la situación actual del paciente es potencialmente amenazante para su vida. En el caso del TAB, las distintas guías reconocen su indicación para los episodios depresivos graves, en especial aquellos con un alto riesgo de suicidio, y/o cuando existe inhibición intensa (estupor melancólico), síntomas psicóticos, o ideas delirantes de negación, así mismo, para los episodios maníacos o mixtos persistentes o resistentes a tratamiento o presentes durante el embarazo (BAP, 2016) (RANZCP, 2015)

La TEC consiste en la inducción eléctrica 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.

### Resumen de la Evidencia

- La TEC se muestra eficaz en el tratamiento en monoterapia o en combinación con tratamiento farmacológico en la Depresión Bipolar severa. (B)
- 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 a tratamiento. (A)

### 5.3.5. Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento a largo plazo del TAB tiene como objetivo fundamental prevenir la ocurrencia de episodios futuros, ya sea de manía, de Depresión, o episodios mixtos, debido a la naturaleza recurrente del Trastorno. Hay dos aspectos fundamentales para lograr estos objetivos a largo plazo: el más importante es el establecimiento de una alianza terapéutica positiva con el paciente, el segundo es una buena adherencia para que se pueda garantizar una regularidad y la toma adecuada de los tratamientos prescritos.

Otro aspecto clave desde la perspectiva psicoeducativa, es el conocimiento de los signos de recaída y de los desencadenantes propios del paciente y de su entorno. Existen relativamente pocos ensayos a largo plazo que evalúen la eficacia de los fármacos cuyo objetivo es la prevención de la aparición de las fases maníacas y depresivas. En la práctica habitual se utilizan fármacos como el Litio, anticonvulsivantes y antipsicóticos como estabilizadores del ánimo.

### Resumen de la Evidencia

1. Litio
  - El Litio en monoterapia es eficaz para la prevención de un nuevo episodio maniaco, especialmente en pacientes con Trastorno Bipolar I. (A)

El Litio y el Valproato no presentan diferencias en su eficacia en la prevención de episodios maníacos y depresivos. (A)

- Los estudios sobre la eficacia del Litio y la Carbamazepina para la prevención de un nuevo episodio muestran resultados discrepantes. (A)
- El Litio tiene una mejor tolerabilidad. (A)
- 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. (A)
- 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 maníaco, pero no de un nuevo episodio depresivo. (A) (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

## 2. Anticonvulsivantes

- 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. (A)
- El Valproato en monoterapia no demostró superioridad en la prevención de un nuevo episodio depresivo en las pacientes con TAB II y Trastorno límite de la personalidad comórbido. (A)
- 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. (A) (CANMAT, 2018)

## 3. Antipsicóticos

- La Olanzapina resultó significativamente superior al placebo para la prevención de todas las fases del TAB, pero dado su perfil de seguridad (riesgo de síndrome metabólico) se contempla como segunda línea de tratamiento. (B) (CANMAT, 2018)
- El Aripiprazol oral o mensual se recomienda como primera línea de tratamiento. Previene significativamente mejor que el placebo las fases de manía, pero no de Depresión. (A) (CANMAT, 2018)
- La Quetiapina en monoterapia o 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. (A)
- 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. (B)
- El tratamiento con Risperidona de acción prolongada en monoterapia, o asociado al tratamiento habitual con estabilizadores puede resultar eficaz para prevenir fases maníacas especialmente en pacientes con alta frecuencia de episodios. No se ha demostrado una clara eficacia en la prevención de recaídas de episodios depresivos (B)
- Estudios recientes sugieren que la Asenapina en monoterapia es bien tolerada y tiene eficacia a largo plazo en la prevención de recaídas de episodios maníacos y depresivos. (B) (CANMAT, 2018)

## 4. Antidepresivos y otros

- El tratamiento antidepresivo no debe ser usado en monoterapia en pacientes con depresión bipolar ya que los estudios clínicos actuales no apoyan su eficacia y existen preocupaciones sobre su seguridad en términos de viraje (B).
- El mantenimiento a largo plazo de los antidepresivos asociados a estabilizadores produce un agravamiento en los pacientes cicladores rápidos. (A) (CANMAT, 2018)
- No hay información suficiente que soporte el uso de terapia coadyuvante con aspirina, celecoxib, gabapentin, levetiracetam, lisdexanfetamina, memantina y riluzol (C). (CANMAT, 2018)

### 5.3.6. Hospitalización.

La hospitalización de las personas con TAB puede ser necesaria en fase depresiva o maníaca. La hospitalización debe ofrecer cuidados especiales para todos los pacientes con TAB dependiendo de su diagnóstico de ingreso, intensidad de los síntomas, red de apoyo y una evaluación detallada al ingreso que incluya una evaluación de riesgos. Debe incluir:

- Seguridad para personas con alto riesgo de suicidio, con comportamientos disruptivos o altamente vulnerables. Debe ser una oportunidad para la observación, evaluación y la planificación del tratamiento por un equipo multidisciplinario.
- Atención a la familia y personas relacionadas.
- Actividades diarias estructuradas.
- Grupos y actividades orientados al control de los síntomas, relajación y el entrenamiento de habilidades.
- Psicoeducación y técnicas orientadas a desarrollar las capacidades de

afrentamiento 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 con alto riesgo de suicidio 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 no poder centrar su energía en actividades programadas. Ello puede disminuir notablemente la necesidad de utilizar la inmovilización física o la sedación.
- La utilización del medio y los cuidados para manejar la sintomatología puede evitar el efecto adverso que puede producirse por la utilización de altas dosis de medicación y que puede comprometer la adherencia a largo plazo al tratamiento. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012).

### 5.3.7. Adherencia

El tratamiento farmacológico del TAB es imprescindible y su abandono constituye la primera causa de recaída. La adherencia al tratamiento es por tanto un aspecto crucial que hay que introducir 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 y más del 90% lo consideran en algún momento. 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 benzodicepinas. 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. Son múltiples los factores asociados a la tendencia a una baja adherencia en el TAB, destacándose 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. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

### 5.3.8. TAB y abuso de sustancias

El abuso de sustancias juega un papel importante en la etiología de los Trastornos del humor, siendo una forma de automedicación, o usándose por razones sociales y recreativas.

Los dos grandes estudios epidemiológicos acerca de la comorbilidad entre Trastornos psiquiátricos y abuso/dependencia de sustancias son el National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area (NIMH-ECA) Study y el (NCS), aportan datos que sustentan que padecer un Trastorno afectivo se asocia a mayor riesgo de abuso/dependencia de sustancias. La prevalencia de comorbilidad asociada al TAB es del 33% en población general y aproximadamente del 45% en entornos clínicos. (CANMAT, 2018).

Alguna evidencia indica que tratar el Trastorno afectivo puede reducir el abuso y el craving. El riesgo a lo largo de la vida de padecer un abuso de alcohol se calcula en 48,5% aproximadamente y el de abuso de otras sustancias psicoactivas en un 43,9%. La coexistencia con la dependencia a nicotina es muy frecuente, llegando a una prevalencia de 66-82%. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

# 6

## 6. Riesgo de suicidio

Los riesgos más frecuentes que suelen presentar las personas con TAB son el riesgo de suicidio, de autolesión, y/o el de heteroagresión. El suicidio es una de las principales causas de mortalidad en pacientes con TAB con una prevalencia del 6-7% y el riesgo de suicidio es mayor que en la población general con una tasa de 10.7 por 100.000 por año. (CANMAT, 2018)

La letalidad de los intentos de suicidio es mayor en los pacientes con TAB. En el mundo, aproximadamente el 43% de los pacientes con TAB reportan ideación suicida, el 21% plan, y 16% han tenido intentos de suicidio durante el último año. Una revisión del grupo de trabajo de suicidio en TAB del ISBD (International Society for Bipolar Disorders) consideró una serie de factores de riesgo sociodemográficos y clínicos para evaluar el riesgo de suicidio. Los factores con una asociación estadísticamente significativa incluyeron el sexo femenino, inicio temprano de la enfermedad, polaridad depresiva del episodio más reciente, comorbilidad con trastornos de ansiedad, consumo de sustancias, personalidad cluster B, historia familiar en primer grado de suicidio e intentos de suicidio previos. (CANMAT, 2018)

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 debe tener en cuenta que el estado mental y el riesgo de suicidio puede cambiar rápidamente. Se requiere una intervención inmediata si un paciente con TAB 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 TAB, 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. (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

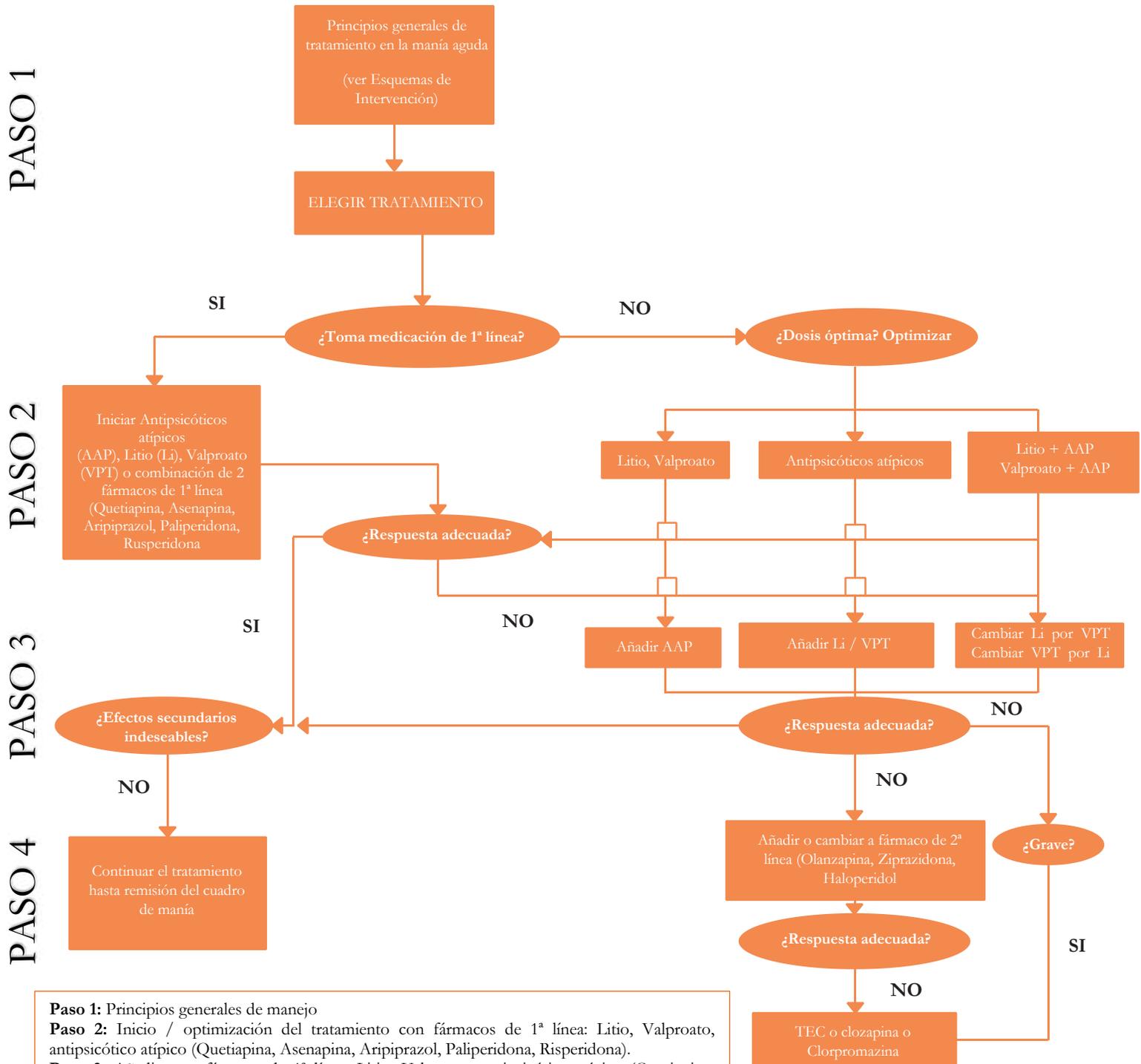
# 7

## 7. Algoritmos de atención

### 7.1 Esquema de manejo manía aguda

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 1. DIAGNÓSTICO                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación clínica detallada por psiquiatría</li> <li>• Anamnesis</li> <li>• Exploración física y neurológica completa</li> <li>• Examen Mental</li> <li>• Uso de herramientas de Apoyo Diagnóstico, Criterios diagnósticos DSM 5 y CIE 10</li> </ul>  |
| 2. TRATAMIENTO                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elección de modalidad terapéutica</li> <li>• Hospitalización</li> <li>• Unidad de cuidado agudo</li> <li>• Psiquiatría general</li> <li>• Manejo ambulatorio (Consulta externa)</li> <li>• Establecimiento de Alianza de Trabajo</li> </ul>  |
| 3. INTERVENCIÓNES                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoyo a la familia y cuidadores en el manejo agudo</li> <li>• Intervenciones psicológicas y psicoeducativas</li> <li>• Disminución de estresores</li> <li>• Establecimiento de rutinas estructuradas que incluyan un patrón regular de sueño</li> <li>• Información sobre la enfermedad y entrenamiento en estrategias de afrontamiento.</li> </ul>  |
| 4. INTERVENCIÓNES FARMACOLÓGICAS | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender los antidepresivos o estimulantes</li> <li>• Potenciar y asegurar el cumplimiento del tratamiento</li> <li>• Inicio u optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea: Litio, Valproato, antipsicótico atípico (Quetiapina, Asenapina, Aripiprazol, Paliperidona, Risperidona).</li> <li>• Añadir otro fármaco de 1ª línea: Litio, Valproato, antipsicótico atípico (Risperidona, Paliperidona, Asenapina, Quetiapina y Aripiprazol).</li> <li>• Añadir o cambiar medicación de 2ª línea: Olanzapina, Ziprazidona, Haloperidol.</li> <li>• Terapia electroconvulsiva. Añadir fármaco de 3ª línea: Combinación Litio, Valproato, monoterapia con Clorpromazina o Clozapina.</li> <li>• No utilizar en el tratamiento de la manía aguda de forma rutinaria: Gabapentina, Carbazepina, Ozcarbazepina, Lamotrigina, Topiramato.</li> </ul> |

## 7.2 Algoritmo tratamiento farmacológico manía aguda



**Paso 1:** Principios generales de manejo

**Paso 2:** Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea: Litio, Valproato, antipsicótico atípico (Quetiapina, Asenapina, Aripiprazol, Paliperidona, Risperidona).

**Paso 3:** Añadir otro fármaco de 1ª línea: Litio, Valproato, antipsicótico atípico (Quetiapina, Asenapina, Aripiprazol, Paliperidona, Risperidona).

**Paso 4:** Añadir o cambiar medicación de 2ª línea: Olanzapina, Ziprazidona, Haloperidol.

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

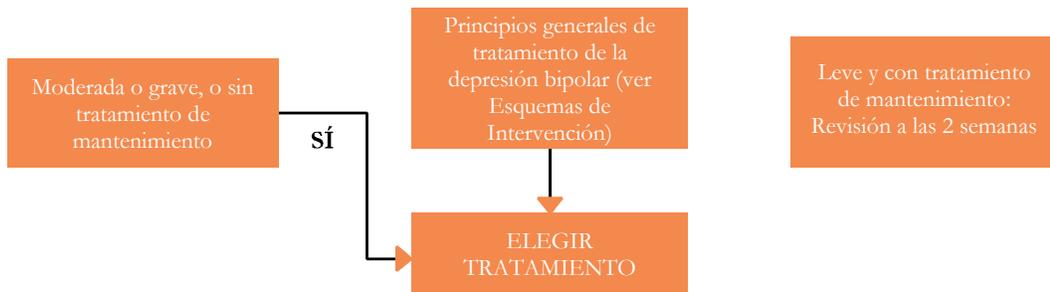
**Nota:** La Olanzapina tiene nivel 1 de evidencia para el tratamiento de manía aguda, pero se considera de segunda línea por su perfil de seguridad/tolerabilidad.

## 7.3 Esquema de manejo depresión bipolar

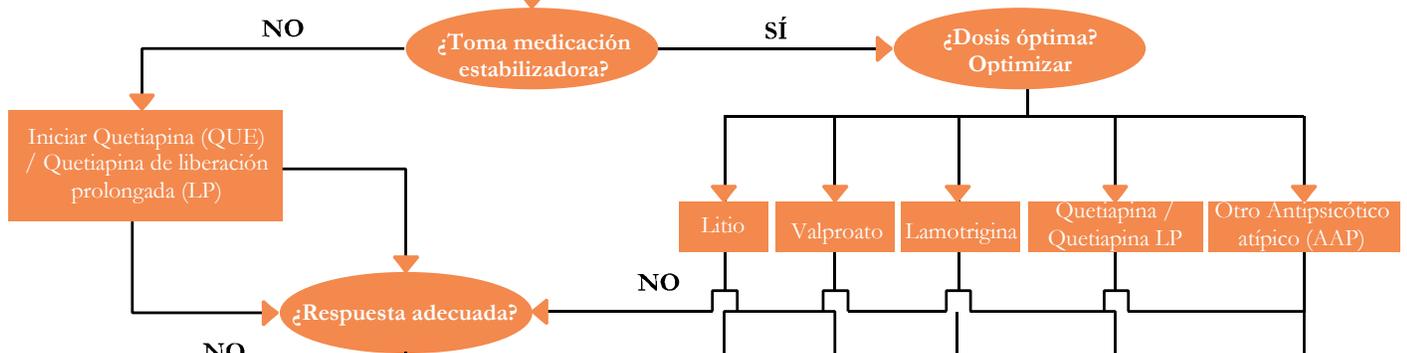
|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 5. DIAGNÓSTICO                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación clínica detallada por psiquiatría</li> <li>• Anamnesis</li> <li>• Exploración física y neurológica completa incluido el Examen Mental</li> <li>• Uso de herramientas de Apoyo Diagnóstico, Criterios diagnósticos DSM 5 y CIE 10</li> </ul>   |
| 6. TRATAMIENTO                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elección de modalidad terapéutica</li> <li>• Hospitalización En caso de riesgo de auto o heteroagresividad, no conciencia de enfermedad, abandono terapéutico, escaso apoyo sociofamiliar.</li> <li>• Unidad de cuidado agudo</li> <li>• Psiquiatría general</li> <li>• Manejo ambulatorio (Consulta externa)</li> <li>• Establecimiento de Alianza de Trabajo</li> </ul>  |
| 7. INTERVENCIÓNES                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoyo a la familia y cuidadores en el manejo agudo</li> <li>• Intervenciones psicológicas y psicoeducativas</li> <li>• Evaluar y prevenir el riesgo suicida</li> <li>• Estrategias conductuales y psicoeducativas</li> <li>• Potenciar y asegurar el cumplimiento del tratamiento</li> </ul>   |
| 8. INTERVENCIÓNES FARMACOLÓGICAS | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tener en cuenta los tratamientos complementarios necesarios cuando se acompaña de síntomas psicóticos o no hay una respuesta completa.</li> <li>• Valorar los riesgos de viraje a manía en cicladores rápidos o cuando se utilizan antidepresivos.</li> <li>• Potenciar y asegurar el cumplimiento del tratamiento</li> <li>• Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea: Litio, Lamotrigina, Quetiapina o Quetiapina de liberación prolongada, Lurasidona</li> <li>• Añadir un fármaco de 2ª línea (Litio, Lamotrigina, Quetiapina o Quetiapina LP), o de 2ª línea (Valproato, ISRS o Bupropión (+ Litio, Valproato, Olanzapina o Quetiapina), Olanzapina + Fluoxetina)</li> <li>• Añadir o cambiar medicación de 1ª y 2ª línea.</li> <li>• En caso de Depresión grave considerar TEC</li> <li>• No utilizar en el tratamiento de la Depresión Bipolar: Aripiprazol o Ziprasidona en monoterapia</li> </ul> |

## 7.4 Algoritmo tratamiento farmacológico depresión bipolar

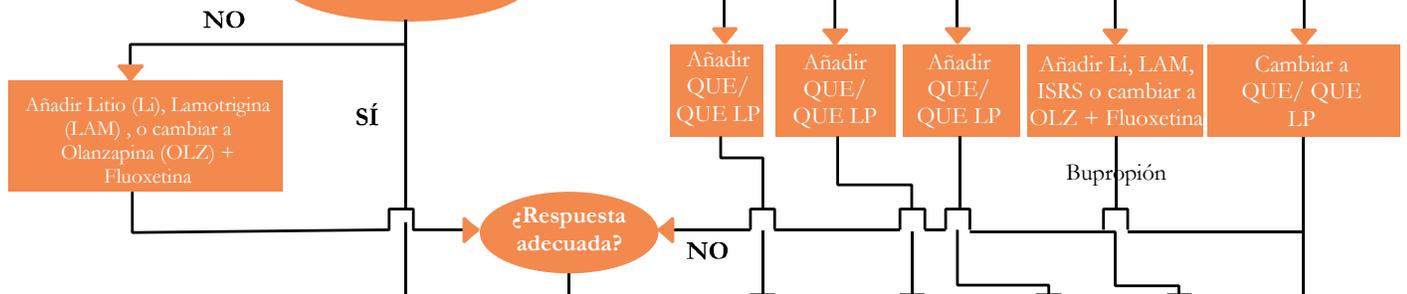
PASO 1



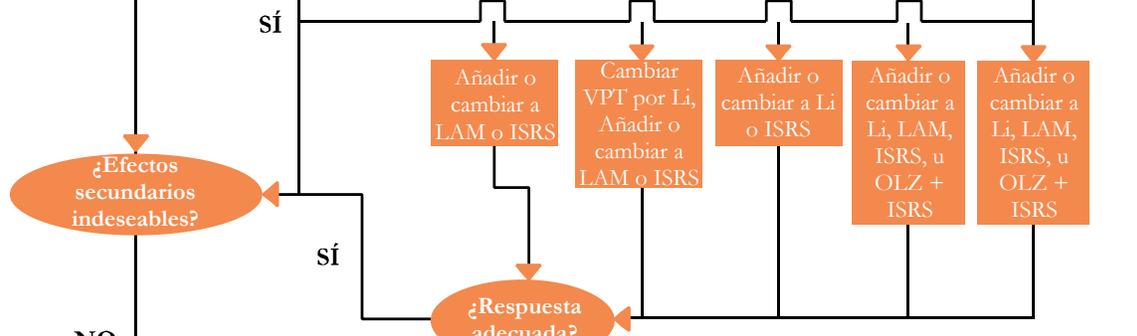
PASO 2



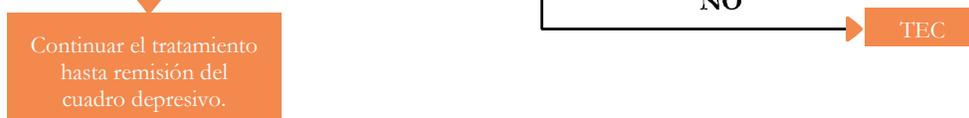
PASO 3



PASO 4



PASO 5



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(Fluoxetina)) FLUOXETINA, Bupropión.

**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.

## 7.5. Esquema de manejo de mantenimiento de TAB.

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 1. DIAGNÓSTICO                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación clínica detallada por psiquiatría</li> <li>• Anamnesis</li> <li>• Exploración física y neurológica completa incluido el Examen Mental</li> <li>• Uso de herramientas de Apoyo Diagnóstico, Criterios diagnósticos DSM5 y CIE 10</li> </ul>  |
| 2. TRATAMIENTO                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el manejo ambulatorio en caso de estabilización o tras recuperación de un estado agudo</li> <li>• Establecimiento de Alianza de Trabajo</li> </ul>  |
| 3. INTERVENCIONES                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenciones psicológicas y psicoeducativas</li> <li>• Psicoeducación <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumentar la conciencia de enfermedad y la adherencia al tratamiento.</li> <li>▪ Detectar y manejar precozmente los pródromos de recaída</li> <li>▪ Fomentar hábitos saludables y el manejo del estrés</li> <li>▪ Mejorar el conocimiento sobre la enfermedad</li> <li>▪ Prevenir las recaídas</li> <li>▪ Considerar Psicoeducación grupal para familias</li> </ul> </li> </ul>  |
| 4. INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 embarazo</li> <li>• Hacer un control regular de las evaluaciones de salud física recomendadas, monitorizando 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.</li> </ul> |

## 7.6 Algoritmo tratamiento farmacológico mantenimiento TAB

PASO 1

Principios generales de tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar (ver Esquemas de Intervención)

ELEGIR TRATAMIENTO

¿Toma medicación estabilizadora?

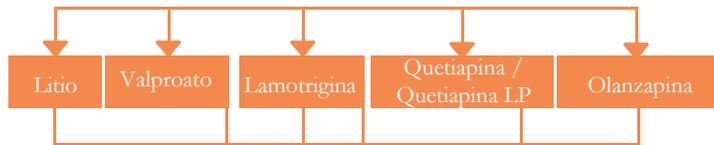
NO

SÍ

¿Dosis óptima? Optimizar

¿Polaridad maniaca?

¿Polaridad depresiva?



PASO 2

Iniciar Litio (Li), Valproato (VPT), Quetiapina (QUE) / Quetiapina LP, Olanzapina (OLZ), Aripiprazol (ARI)

Iniciar Litio, Lamotrigina (LAM), Quetiapina (QUE) / Quetiapina LP

SÍ

¿Respuesta adecuada?

NO

Añadir Li, VPT, QUE / QUE LP, OLZ, Carbamacepina (CBZ), LAM, Ziprasidona (ZIP), ARI, Asenapina (ASE), Risperidona (RIS) LP, Paliperidona

PASO 3

¿Efectos secundarios?

NO

Continuar el tratamiento al menos 5 años

PASO 4

SÍ

¿Respuesta adecuada?

NO

Añadir o cambiar Li, VPT, QUE / QUE LP, OLZ, CBZ, LAM, ZIP, ARI, ASE, RIS,LP

**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, Risperidona, Paliperidona, Asenapina, 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, Carbamazepina, Risperidona, Lamotrigina, Ziprasidona, Aripiprazol, Asenapina, Risperidona LP)

**Paso 4:** Añadir o cambiar medicación de 1ª o 2ª línea (Litio, Valproato, Quetiapina / Quetiapina LP, Olanzapina, Carbamazepina, Risperidona, Lamotrigina, Ziprasidona, Aripiprazol, Asenapina, Risperidona LP)

Considerar en caso de baja adherencia: + Risperidona o Paliperidona de liberación prolongada.

Considerar en caso de polaridad predominantemente maniaca: + Litio, Valproato, Quetiapina-Quetiapina LP, Olanzapina, Aripiprazol, Carbamazepina, Ziprasidona, Aripiprazol, Asenapina

Considerar en caso de polaridad predominantemente depresiva: + Litio, Lamotrigina, Quetiapina / Quetiapina LP.

No utilizar en el tratamiento a largo plazo del Trastorno Bipolar: Monoterapia con Gabapentina, Topiramato o antidepresivos.

# 8

## 8. Indicadores

| Indicador               | Infra y sobrediagnóstico Trastorno Afectivo Bipolar  |
|-------------------------|--|
| Justificación           | <p>Los estudios epidemiológicos del Trastorno Afectivo Bipolar se ven obstaculizados por los problemas diagnósticos de los primeros episodios afectivos, sin embargo, la prevalencia de vida del Trastorno Afectivo Bipolar está entre el 0.5 y 1.6%, siendo un 50% de los casos del trastorno episodios depresivos diagnosticados inicialmente como Trastorno Depresivo Mayor. Los estudios publicados muestran variaciones de la incidencia entre 1.7 y 6.2 por 100.000 por año.</p> <p>Debido a las dificultades del diagnóstico se deberá tener en cuenta los datos aportados por el Estudio Nacional de Salud Mental realizado en nuestro país que reportan una prevalencia de vida para el Trastorno Afectivo Bipolar tipo I en hombres y mujeres de 1.8 mientras que para el Trastorno Afectivo Bipolar tipo II de 0.2, así como los datos del perfil epidemiológico del ICSN donde el Trastorno Afectivo Bipolar, episodio maniaco con síntomas psicóticos hace parte de los 10 diagnósticos más frecuentes con un 6.52% y el Episodio mixto un 3.8% de la población al egreso hospitalario.</p> |
| Fórmula                 | $\frac{\text{N}^{\circ} \text{ de pacientes adultos con diagnóstico confirmado de TAB registrado}}{\text{N}^{\circ} \text{ de pacientes adultos que, según estimaciones de estudios epidemiológicos, se espera que padezcan TAB en la población de referencia}} \times 100$  |
| Descripción de términos | <p>Pacientes adultos: pacientes mayores de 18 años.</p> <p>Diagnóstico confirmado de TAB registrado: constancia escrita del diagnóstico en la Historia Clínica del paciente durante la atención institucional que se evalúa.</p> <p>Historia Clínica del paciente: se considerará la información procedente de la Historia Clínica dentro del sistema electrónico.</p> <p>Estudios epidemiológicos: para realizar las estimaciones de casos esperados se seleccionará el estudio epidemiológico de mejor calidad disponible y que se haya realizado en poblaciones con la mayor similitud sociodemográfica. El número de pacientes esperados se obtendrá en base a estimaciones estandarizadas por edad y sexo. (Estudio nacional de salud mental 2003, Perfil Epidemiológico del ICSN del 2013).</p>  |
| Tipo de indicador       | Proceso  |
| Fuente de datos         | Historia Clínica del paciente.   |

|                |  |
|----------------|--|
| Rango esperado | 80-120%<br><80% Infradiagnóstico<br>>120% Sobrediagnóstico |
|----------------|--|

| Indicador               | Evaluación de riesgo de suicidio en Trastorno Afectivo Bipolar   |
|-------------------------|--|
| Justificación           | Uno de los riesgos más frecuentes que suelen presentarse en pacientes con diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar es el riesgo de suicidio o autolesión, siendo más común que en la mayoría de otros trastornos psiquiátricos; los estudios en autopsias psicológicas sugieren que los suicidios ocurren cuando la Depresión es subdiagnóstica y no recibe el tratamiento adecuado, especialmente en el Trastorno Afectivo Bipolar tipo II, así como cuando no hay un tratamiento de mantenimiento estable a lo largo del tiempo, siendo la causa de abandono y mala adherencia una de las principales causas en la presencia de recaídas. |
| Fórmula                 | $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con evaluación de riesgo de suicidio registrado}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos con diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar registrado}} \times 100$  |
| Descripción de términos | Pacientes adultos: pacientes mayores de 18 años.<br>Evaluación del riesgo de suicidio: registro en la Historia Clínica de la valoración de riesgo estimado, dentro de los datos aportados por el paciente, síntomas dentro de la enfermedad actual, antecedentes personales y familiares, y el uso de una evaluación objetiva como la escala SAD PERSONS<br>Diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar registrado: constancia escrita del diagnóstico en la Historia Clínica del paciente<br>Historia Clínica del paciente: se considerará la información procedente de la Historia Clínica dentro del sistema electrónico.                   |
| Tipo de indicador       | Proceso  |
| Fuente de datos         | Historia Clínica del paciente.   |
| Rango esperado          | 100%   |

| Indicador     | Uso eficiente de moduladores del afecto  |
|---------------|--|
| Justificación | El tratamiento farmacológico del Trastorno Afectivo Bipolar 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. En los casos moderados y graves es frecuente la polifarmacia y debe considerarse el tratamiento a largo plazo más que en la inmediatez del episodio agudo, por ello el psiquiatra elegirá aquel tratamiento que sea eficaz pero evitando el viraje o el empeoramiento del curso clínico global de la enfermedad mediante el uso de moduladores del afecto, que incluyen el Litio, los anticonvulsivantes, Ácido Valproico, Lamotrigina, Carbamazepina y antipsicóticos de segunda generación tipo Quetiapina, Olanzapina, Aripiprazol y Risperidona. Este indicador permite evaluar el uso eficiente de los moduladores del afecto. |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Fórmula                 | $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos con diagnóstico de TAB registrado que son tratados con moduladores del afecto como primera línea}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos con diagnóstico de TAB registrado}} \times 100$   |
| Descripción de términos | <p>Pacientes adultos: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico registrado de TAB e inicio de la indicación de tratamiento farmacológico con moduladores del afecto durante el periodo de tiempo de referencia.</p> <p>Diagnóstico de TAB registrado: constancia escrita en la Historia Clínica del paciente de que se realizó un diagnóstico nuevo de TAB en el periodo de tiempo de referencia. También se contabilizará los nuevos episodios de pacientes con antecedentes de TAB.</p> <p>Historia Clínica del paciente: se considerará la información procedente de la Historia Clínica dentro del sistema electrónico.</p> <p>Indicación de tratamiento: se incluirán todas las nuevas indicaciones de tratamiento farmacológico con moduladores realizadas durante el periodo de tiempo de referencia.</p> <p>Indicación de tratamiento con moduladores del afecto de primera elección: se considera que a un paciente se le ha indicado un tratamiento con moduladores del afecto como primera línea si así consta en la Historia Clínica. No se considerarán los casos en los que el psiquiatra tratante especifique dentro de la Historia Clínica una causa para su no uso, tales como una contraindicación clínica para el uso de un modulador (reacción adversa, enfermedad médica, etc.) o condición específica del tratamiento (washout).</p> |
| Tipo de indicador       | Proceso   |
| Fuente de datos         | Historia Clínica del paciente.  |
| Rango esperado          | 100%  |

| Indicador               | Niveles séricos farmacológicos   |
|-------------------------|--|
| Justificación           | <p>El perfil farmacológico de los moduladores Litio y Ácido Valproico, útiles para el tratamiento de los episodios de Manía y mantenimiento del Trastorno Afectivo Bipolar, permiten la medición sérica de los mismos y el establecimiento de un rango terapéutico óptimo dentro del tratamiento que pueda brindar seguridad frente a la adherencia terapéutica, el riesgo de intoxicación y efectos adversos.</p> <p>Si un paciente toma Litio se consideran terapéuticos niveles entre 0.6 mmol/l y 1.2 mmol/l. Si un paciente está tomando Valproato los niveles plasmáticos terapéuticos se consideran entre 50 y 120 microgramos por mililitro.</p>   |
| Fórmula                 | $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos con niveles séricos de Litio y Ácido Valproico registrados en la historia clínica durante algún momento de su atención}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos en tratamiento para TAB con Litio y Ácido Valproico registrado}} \times 100$   |
| Descripción de términos | <p>Pacientes adultos: pacientes mayores de 18 años.</p> <p>Niveles Séricos de Litio y Ácido Valproico: registro en la historia clínica de resultados paraclínicos que reporten el nivel sérico de los fármacos (Litio y Ácido Valproico) durante el tratamiento con los mismos y que permita conocer su valor terapéutico, adherencia o causa de toxicidad al menos una vez.</p> <p>Diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar registrado: constancia escrita del diagnóstico en la Historia Clínica del paciente</p> <p>Historia Clínica del paciente: se considerará la información procedente de la Historia Clínica dentro del sistema electrónico.</p> |
| Tipo de indicador       | Proceso  |

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| Fuente de datos | Historia Clínica del paciente. |
| Rango esperado  | 100%                           |

| Indicador               | Evaluación de comorbilidades con Abuso de sustancias   |
|-------------------------|--|
| Justificación           | El abuso de sustancias puede jugar un papel importante en la etiología de los trastornos del humor. Padece un trastorno afectivo se asocia a mayor riesgo de abuso y dependencia a sustancias, siendo los pacientes con TAB especialmente vulnerables, con prevalencia de vida del 56% de comorbilidad con consumo de sustancias psicoactivas.   |
| Fórmula                 | $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con evaluación de consumo de sustancias registrada}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos con diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar registrado}} \times 100$   |
| Descripción de términos | <p>Pacientes adultos: pacientes mayores de 18 años.</p> <p>Evaluación del riesgo de consumo de sustancias: registro en la Historia Clínica de ingreso y/o evoluciones de los antecedentes toxicológicos asociados con el abuso, consumo, dependencia, abstinencia o intoxicación por sustancias psicoactivas incluido el alcohol y tabaco.</p> <p>Diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar registrado: constancia escrita del diagnóstico en la Historia Clínica del paciente</p> <p>Historia Clínica del paciente: se considerará la información procedente de la Historia Clínica dentro del sistema electrónico.</p> |
| Tipo de indicador       | Proceso  |
| Fuente de datos         | Historia Clínica del paciente.   |
| Rango esperado          | 100%   |

| Indicador     | Medición de riesgo metabólico en pacientes con diagnóstico de TAB en tratamiento antipsicótico de 2da generación  |
|---------------|---|
| Justificación | Los antipsicóticos de segunda generación, nuevos moduladores en el manejo a largo plazo para el Trastorno Afectivo Bipolar, se asocian a cambios metabólicos por su acción farmacológica que incluyen el sobrepeso, la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Como resultado de estos efectos secundarios, la mortalidad en pacientes con esquizofrenia y TAB es liderada por el síndrome metabólico, la enfermedad coronaria y pasos intermedios, modificando la calidad y expectativas de vida de los pacientes. Este indicador permitirá evaluar la presencia de factores de riesgo metabólicos en pacientes que inicia tratamiento antipsicótico de 2da generación. |
| Fórmula       | $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con evaluación de riesgo metabólico registrado en la historia clínica}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos con diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar registrado que inicia tratamiento antipsicótico de 2da generación}} \times 100$  |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Descripción de términos | <p>Pacientes adultos: pacientes mayores de 18 años.</p> <p>Evaluación de Riesgo metabólico: Se incluirán las mediciones y paraclínicos necesarios para identificar la presencia de Síndrome Metabólico, medición del perímetro abdominal, IMC, glicemia y perfil lipídico completo</p> <p>Diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar registrado: constancia escrita del diagnóstico en la Historia Clínica del paciente</p> <p>Tratamiento antipsicótico de 2da generación: Se considerará los pacientes que inician tratamiento registrado en la historia clínica electrónica con fármacos dentro del grupo de antipsicóticos de segunda generación (Quetiapina, Olanzapina, Risperidona, Aripiprazol, etc.)</p> <p>Historia Clínica del paciente: se considerará la información procedente de la Historia Clínica dentro del sistema electrónico.</p> |
| Tipo de indicador       | Proceso  |
| Fuente de datos         | Historia Clínica del paciente.   |
| Rango esperado          | 100%   |

# 9

## 9. Bibliografía

AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzalez JM, Shirley ER, Thase ME y Sachs GS. Psychosocial treatments for Bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64 (4): 419-426.

A double-blind study of prophylaxis in Bipolar illness. *American Journal of Psychiatry*, 1973; 130: 1006- 1010.

Alpert, J. E. (2006). Drug-drug interactions in psychopharmacology. MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL COMPREHENSIVE CLINICAL PSYCHIATRY

Altamura AC, Russo M, Vismara S y Mundo E. Comparative evaluation of olanzapine efficacy in the maintenance treatment of Bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2004; 24 (4): 454-456.

Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, Keck PE, Jr., Kupka RW, Grunze H, McElroy SL, Sugar CA y Suppes T. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for Bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (4): 450-457.

Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE, Frye MA, Kupka R, McElroy SL, Grunze H, Kitchen CM y Post R. 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): 313-315.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5. (5ta. Ed--) Madrid: Editorial Médica Panamericana.

and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood

anxiety on treatment response in Bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 2007; 104 (1-3): 137- 146.

Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for

Azorin JM y Kaladjian A. An update on the treatment of Bipolar depression. *Expert OpinPharmacother*, 2009.

Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M y 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): 277-286.

Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M y Bush AI. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in Bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biological psychiatry*, 2008; 64 (6): 468-475.

Berk M, Ichim L y Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: A double-blind randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 1999; 14 (6): 343.

Berky M, Wolf C y Kovacs G. Carbamazepine versus lithium in Bipolar affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 174-175.

Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S y Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in Bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol*, 2009; 23 (5): 574-591.

bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 3: The clinical guidelines. *Int J*

bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;19(1):2-58. Available from: <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>

Bowden C, Gö•ü• A, Grunze H, Häggström L, Rybakowski J y 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): 254-262.

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG y Petty F. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania The Depakote Mania Study Group. *JAMA*, 1994; 271: 918-924.

Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham L N, Asghar S A, M H, Montgomery P, Earl N, Smoot T, DeVeaugh-Geiss J y Group LS. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients

Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vagero M y Szensson K. 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): 111-121.

Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, Abi-Saab W, Saltarelli M y Depakote Er Mania SG. 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- 1510.

Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP y Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with Bipolar I disorder: a 6-month, randomized, Placebo controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*, 2010; 71 (2): 130-137.

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: 481-489.

Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Deldar A, Adams DH, Tohen M y Williamson DJ. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of Bipolar I depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006; 67 (7): 1025-1033.

Calabrese J, Shelton M, Rapport D, Youngstrom E, Jackson K, Bilali S, Ganocy S y Findling RL. A 20-month double blind, maintenance trial of Lithium versus divalproex in rapid cycling Bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2005; 161 (11): 2152- 2161.

Calabrese JR, Bowden C, Sachs G, Yatham L, Behnke K, Mehtonen O, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeaugh-Geiss J y Group. LS. 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: 1013-1024.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E y 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; 60 (2): 79-88.

Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET y Leadbetter RA. Lamotrigine in the acute treatment of Bipolar depression: results of five double-blind, placebo- controlled clinical trials. *Bipolar disorders*, 2008; 10 (2): 323- 333.

Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E y Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of Bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 2005; 162 (7): 1351-1360.

Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, Ascher J, Earl N, Greene P y Monaghan E. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis

study of lamotrigine in rapid- cycling Bipolar disorder Lamictal 614 Study Group. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000; 61: 841-850.

Castle D, White C, Chamberlain J, Berk M, Berk L, Lauder S, Murray G, Schweitzer I, Piterman L y Gilbert M. Group-based psychosocial intervention for Bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2010; 196 (5): 383-383.

Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J y de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of Bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Human psychopharmacology*, 2009; 24 (1): 19-28.

Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spineli LM, Goodwin GM y Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple- treatments meta-analysis. *Lancet*, 2011; 378 (9799): 1306-1315.

Cipriani A, Rendell J y Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of Bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 2009; 24 (12): 1729-1738.

Citrome L. Asenapine for schizophrenia and Bipolar disorder: a review of the efficacy and

Collins JC y McFarland BH. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with Bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2008; 107 (1-3): 23-28.

Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G y Corominas J. 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: 402-407.

Colom F, Vieta E, Reinares M, Martinez-Aran A, Torrent C, Goikolea JM y Gastó C. Psychoeducation efficacy in Bipolar disorders: Beyond compliance enhancement. *Journal*

Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A y Martinez-Aran A. Group psychoeducation for stabilised Bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 2009; 194 (3): 260-265.

Cookson J, Keck PE, Ketter TA y 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.

Coxhead N. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of Bipolar affective disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 1992; 85: 114-118.

disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*, 2007; 9 (4): 413-425.

disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1087-206.

Dunner DL, Stallone F y Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders: A doubleblind study of prophylaxis of depression in Bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*, 1976; 33: 117-120.

E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in Bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010; 375 (9712): 385-395.

Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, H. S y Hassan M. Quetiapine monotherapy in the treatment of types I and II Bipolar disorders. *British Journal of Psychiatry*, 2001; Suppl 41: s184-s190.

Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition

F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study

Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological

Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stanbrey R, Gracious BL, Reed M y Calabrese JR. 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): 409-417.

Fountoulakis KN y Vieta E. Efficacy and safety of Aripiprazole in the treatment of Bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*, 2009; 8:16.

Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The

Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz H, Fagiolini A, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W y Monk T. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with Bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2005; 62 9: 996-1104.

Frank E, Swartz HA, Mallinger AG, Thase ME, Weaver EV y Kupfer DJ. Adjunctive psychotherapy for Bipolar disorder: effects of changing treatment modality. *Journal of Abnormal Psychology*, 1999; 108: 579-587.

Frankenburg FR y 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: 442-446.

Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD y Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania *American Journal of*

Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, Jr., Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM y Suppes T. Correlates of treatment emergent mania associated with antidepressant treatment in Bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2009; 166 (2): 164-172.

Garfinkel PE, Stancer HC y Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *Journal of affective disorders*, 1980; 2: 279-288.

Geddes JR, Calabrese JR y 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; 194 (1): 4-9.

Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N y Juszczak

Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, Filkowski MM, Hennen J, Sachs GS, Goodwin FK y Baldessarini RJ. 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; 71 (4): 372-380.

Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS y Thase ME. 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- 1355.

González Isasi A, Echeburúa E, Limiñana J y 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: 80-87.

Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al.

Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht R.W, Moller H-J, Kasper S. (2013). The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14, 154–219.

Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, et al. *The World*

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. (2010). Evaluación y tratamiento. guía de práctica clínica de prevención y tratamiento de la conducta suicida. Plan De Calidad Para El Sistema Nacional De Salud Del Ministerio De Sanidad, Política Social E Igualdad. Axencia De Avaliación De Tecnoloxías Sanitarias De Galicia,

Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. (2012). Guía de práctica clínica sobre trastorno bipolar. Asociación Española De Neuropsiquiatría., Núm. 2012

Grupo de Trabajo, G. (2006). Elaboración de guías de práctica clínica en el sistema nacional de salud. manual metodológico. Madrid: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Guideline on the Assessment in Adults , Children and Young People. 2019;

Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA y Group L. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive Bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003; 64: 144-151.

Hiremani RM, Thirthalli J, Tharayil BS y Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bifrontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. *Bipolar Disord*, 2008; 10 (6): 701-707.

Hirschfeld R, Keck P, Kramer P, Karcher M, Canuso C, Eerdeken y Grossman F. Rapid Antimanic effect of Risperidone Monotherapy: A 3 week Multicenter, Double-Blind Placebo Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161: 1057-1065.

Hirschfeld R, Keck P, Kramer P, Karcher M, Canuso C, Eerdeken y Grossman F. Rapid Antimanic effect of Risperidone Monotherapy: A 3 week Multicenter, Double-Blind Placebo Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161: 1057-1065.

Hirschfeld, R. M., Calabrese, J. R., Frye, M. A., Lavori, P. W., Sachs, G., Thase, M. E., & Wagner, K.D. (2007). Defining the clinical course of bipolar disorder: Response, remission, relapse, recurrence, and roughening. *Psychopharmacology Bulletin*, 40(3), 7-14.

international college of neuro-psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for

Johnstone E, Owens D, Lambert M, Crow T, Frith C y Done D. Combination tricyclic antidepressant and lithium maintenance medication in unipolar and Bipolar depressed patients. *J Affect Disord*, 1990; 20 (4): 225-233.

Kane J, Quitkin F y 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- 1069.

Kane J, Quitkin F, Rifkin A, Ramos-Lorenzi J, Saraf K y Howard A. Prophylactic lithium with and without imipramine for Bipolar I patients: a double-blind study [proceedings]. *Psychopharmacology Bulletin*, 1981; 17: 144-145.

Keck P, Orsulak P, Cutler A, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R, McQuade R y Carson W. 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).

Keck PE, Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A y 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: 1651-1658.

Keck PE, Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K y Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute Bipolar mania: a three-week, placebo controlled, double-blind, randomized trial. *American Journal of Psychiatry*, 2003; 160 (4): 741-748.

Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN y Sanchez R. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in Bipolar I

disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68 (10): 1480-1491.

Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, McClintock SM, Tobias KG, Martino C, Mueller M, Bailine SH, Fink M y Petrides G. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry*, 2010; 196: 226-234.

Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, Findling RL y Calabrese JR. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling Bipolar disorder and Cooccurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (1): 113-121.

Kessing L, Hellmund G, Geddes J y 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.

Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M y Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: Double-blind, placebo controlled study. *British Journal of Psychiatry*, 2005; 187: 229-234.

Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M y Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: Double-blind, placebo controlled study. *British Journal of Psychiatry*, 2005; 187: 229-234.

Kleindienst N y Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of Bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology*, 2000; 42

Kleindienst N y Greil W. Lithium in the long-term treatment of Bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 2003; 253 (3): 120-125.

Lam DH, Burbeck R, Wright K y Pilling S. Psychological therapies in Bipolar disorder: the effect of illness history on relapse prevention - a systematic review. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (5): 474-482.

Lam DH, McCrone P, Wright K y Kerr N. Cost-effectiveness of relapse prevention cognitive therapy for Bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2005; 186: 500-506.

Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K y 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: 145-152.

Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, Born C, Sasse J, Bauer H, Walden J, Bauer M y Grunze H. Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling Bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2008; 28 (5): 555-560.

Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI y Post RM. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with Bipolar depression during acute and continuation trials

of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *The American Journal of Psychiatry*, 2006; 163 (2): 232-239.

Licht RW, Gijsman H, Nolen WA y 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; 118 (5): 337-346.

Loo C, Katalinic N, Mitchell PB y Greenberg B. Physical treatments for Bipolar disorder: A review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord*, 2010.

Lusznat RM, Murphy DP y Nunn CM. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *British Journal of Psychiatry*, 1988; 153: 198-204.

Macfadden W, Alphas L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, Kujawa M y Mahmoud R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with Bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (8): 827-839.

Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. *Royal Australian*

Malhi GS, Outhred T, Morris G, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, et al. *Royal*

Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson WH y Sanchez R. 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: 133-144.

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA y 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; 11 (7): 673-686.

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA y Panagides J. Asenapine for long term treatment of Bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*, 2010; 126 (3): 358-365.

McIntyrer R, Brecher M, Paulsson B, Huizar K y 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): 573-585.

McIntyrer R, Brecher M, Paulsson B, Huizar K y 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): 573-585.

Miklowitz DJ y Scott J. Psychosocial treatments for Bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord*, 2009; 11 Suppl 2: 110-122.

Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL y Suddath RL. A randomized study of family- focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of Bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60: 904-912.

Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg

Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N y Suddath R. Family- focused treatment of Bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 2000; 48: 582-592.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). DOCUMENTO PROPUESTA DE AJUSTE DE LA POLÍTICA NACIONAL DE SALUD MENTAL PARA COLOMBIA 2014.

Mohan TS, Tharyan P, Alexander J y 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; 11 (2): 126-134.

mood disorders: Bipolar disorder summary. *Med J Aust*. 2018;208(5):219–25.

Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM, Pikalov A, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R y Carlson BX. 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): 679-687.

*Neuropsychopharmacol*. 2017;20(2):180–95.

Nice THE, On G, Assessment THE, Of M, Disorder B, Adults IN, et al. the Nic

of adjunctive gabapentin for Bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006; 67 (3): 473-477.

of *Clinical Psychiatry*, 2003; 64: 01.

Oquendo M, Galfalvy H, Currier D, Grunebaum M, Sher L, Sullivan G, Burke A, Harkavy-Friedman J, Sublette M, Parsey R y Mann J. 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): 1050-1056.

Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E y 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: 149-153.

Posada-Villa, J., Aguilar-Gaxiola, S., MagaAa, C. G., & Gomez, L. C. (2004). Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados preliminares del estudio nacional de salud mental colombia, 2003. *Revista Colombiana De Psiquiatria*, 33(3), 241-262.

Prien RF, Caffey EMJ y 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: 337-341.

Prien RF, Klett CJ y Caffey EM. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *American Journal of Psychiatry*, 1974; 131: 198-203.

Prien RF. NIMH report Five-center study clarifies use of lithium, imipramine for recurrent affective disorders. *Hospital & Community Psychiatry*, 1984; (35): 1097-1098.

*Psychiatry*, 1992; 149: 108-111.

*Psychopharmacol.* 2016;30(6):495–553.

Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S y Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of Bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*, 2010; 68 (2): 156-162.

Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, R R-LJ y Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for Bipolar 1 patients A double-blind study. *Archives of General Psychiatry*, 1981; 38: 902- 907.

R. 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): 40-48.

Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S y 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- 492.

recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J

Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Salamero M y Vieta E. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of Bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*, 2008; 10 (4): 511-519.

Revicki DA, Hirschfeld RM, Ahearn EP, Weisler RH, Palmer C y Keck PE, Jr. Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of Bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *J Affect Disord*, 2005; 86 (2-3): 183-193.

Rosa AR, Fountoulakis KN, Siamouli M, Gonda X y Vieta E. Is Anticonvulsant Treatment of Mania a Class Effect? Data from Randomized Clinical Trials. *CNS Neurosci Ther*, 2009; 17 (3): 167-177.

Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, Mullen J, Brecher M, Devine NA y Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of Bipolar mania: a randomized, double-blind Placebo-controlled study. *Bipolar Disorders*, 2004; 6: 213-233.

Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, Mullen J, Brecher M, Devine NA y Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of Bipolar mania: a randomized, double-blind Placebo-controlled study. *Bipolar Disorders*, 2004; 6: 213-233.

Sachs G, Grossman F, Ghaemi S, Okamoto A y 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).

Sachs G, Grossman F, Ghaemi S, Okamoto A y 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).

Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Impellizzeri C, Kaplita S, Rollin L, Iwamoto T y Aripiprazole Study Group. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with Bipolar I disorder: a 3 week placebo controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 2006; 20 (4): 229-234.

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB y Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for Bipolar depression. *The New England journal of medicine*, 2007; 356 (17): 1711-1722.

Sadock BJ, S. V. (2008). *Clinical psychiatry* (3rd ed.). United States: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer.

safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*, 2009; 63 (12): 1762-1784.

Scott J, Colom F y 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; 10 (1): 123-129.

serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord*, 1993; 28 (4): 221-231.

Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A y Singh H. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *British Journal of Psychiatry*, 1994; 164: 806-810.

Simhandl C, Denk E y Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high

Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V y Sharpley PH. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Archives of General Psychiatry*, 1988; 45: 727-732.

Smith L, Cornelius V, Azorin J, Perugi G, Vieta E, Young A y Bowden C. Valproate for the treatment of acute Bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 2010; 122 (1-2): 1-9.

Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M y 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.

Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M y 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.

Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J y Fieve RR. The use of lithium in affective disorders

Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A y 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): 145-154.

Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 2002; 59: 62-69.

Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M y 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; 166 (4): 476-488.

Suppl 1: 2-10.

Tohen M, Calabrese J, Vieta E, Bowden C, Gonzalez-Pinto A, Lin D, Xu W y Corya S. Effect of comorbid

Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou J, C y Bowden CL. Randomized, placebo controlled trial of Olanzapine as maintenancetherapy in patients with Bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*, 2006; 163: 247-256.

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate C, Bowden C, Sachs G, Kupfer D, Ghaemi S, Feldman P, Risser R, Evans A y JR C. Relapse prevention in Bipolar I disorder: 18 month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabilizer alone. *British Journal of Psychiatry*, 2004; 184: 337- 345.

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CAJ, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Kupfer D, Baker R, Risser R, Keeter E, Feldman P, Tollefson G y A. B. 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: 62-69.

Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR y Bowden CL. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of

Bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*, 2005; 162 (7): 1281-1290.

Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson G y Breier A. Efficacy of olanzapine in acute Bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 2000; 59 (1): 91.

Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson G y Breier A. Efficacy of olanzapine in acute Bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 2000; 59 (1): 91.

Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E y Baker RW. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*, 2003; 160 (7): 1263-1271.

Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E y Baker RW. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*, 2003; 160 (7): 1263-1271.

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN y Daniel DG. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania Olanzapine HGEH Study Group. *American Journal of Psychiatry*, 1999; (156).

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN y Daniel DG. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania Olanzapine HGEH Study Group. *American Journal of Psychiatry*, 1999; (156).

Toro O. AC, Ángela María Agudelo G. AM, Gallo Rodríguez G. MA, Restrepo P. TF, Soto O. M., Tamayo A, López J. CA. (2012). Polaridad predominante en pacientes bipolares tipo I. estudio en una población aislada con alta prevalencia de trastornos de ánimo. *Revista Colombiana De Psiquiatría*, 41(4)

Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in

Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, Molina O, Bernardo M y Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in Bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 2008; 23 (1): 53-56.

Van Lieshout RJ y MacQueen GM. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute Bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry*, 2010; 196: 266-273.

Versiani M, Cheniaux E y Landeira-Fernandez J. Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *J Ect*, 2010.

Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou- Gharbia N, Swanink R y Iwamoto T. Effectiveness of Aripiprazole v haloperidol in acute Bipolar mania: Double blind, randomised, comparative 12 week trial. *British Journal of Psychiatry*, 2005; 187: 235-242.

Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W y Bolder SG. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with Bipolar I or II depression and a rapid cycling

Vieta E, Goldberg J, Mullen J, Vågerö M y Paulsson B. Quetiapine in the treatment of acute mania: target dose for efficacious treatment. *J Affect Disord*, 2007; 100 (Suppl 1): 23-31.

Vieta E, Manuel GJ, Martínez-Arán A, Comes M, Verger K, Masramon X, Sanchez- Moreno J y Colom

Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD y Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol*, 2010; 24 (4): 547-558.

Vieta E, Suppes T, Eggers I, Persson I, Paulsson B y 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): 251-263.

Weisler RH, Kalali AH y 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: 478-484.

Weisler RH, Keck PE, Swann AC, Cutler AJ, Jetter TA y 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: 323-330.

Weiss RD, Griffin ML, Jaffee WB, Bender RE, Graff FS, Gallop RJ y Fitzmaurice GM. A "community- friendly" version of integrated group therapy for patients with Bipolar disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*, 2009; 104 (3): 212-219.

Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, Greenfield SF, Najavits LM, Daley DC, Doreau HR y Hennen JA. 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): 100-107.

with Bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60: 392-400.

Yatham L, Paulsoon B, Mullen J y 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. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL y 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: 1216-1223.

Yatham L, Paulsson B, Mullen J y 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. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL y Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-S y 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.

Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E y 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: 141-147.

Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E y 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: 141-147.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170.

Yildiz A, Vieta E, Leucht S y Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: metaanalysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 2011; 36 (2): 375- 389.

Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, Spiller NH, Torbeyns AF y Sanchez R. 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): 40-48.

Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, Spiller NH, Torbeyns AF y Sanchez

Zaretsky A, Lancee W, Miller C, Harris A y Parikh SV. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in Bipolar disorder? *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*, 2008; 53 (7): 441-448.

# 10

## 10. Anexos

### 10.1 Criterios diagnósticos CIE 10 y DSM -5

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CIE 10

##### Criterios CIE 10 para Trastorno Afectivo Bipolar

Trastorno caracterizado por la presencia de episodios reiterados (es decir, al menos dos) en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del enfermo están profundamente alterados, de forma que en ocasiones la alteración consiste en una exaltación del estado de ánimo y un aumento de la vitalidad y del nivel de actividad (manía o hipomanía) y en otras, en una disminución del estado de ánimo y un descenso de la vitalidad y de la actividad (Depresión). Lo característico es que se produzca una recuperación completa entre los episodios aislados. A diferencia de otros Trastornos del humor (afectivos) la incidencia en ambos sexos es aproximadamente la misma. Dado que los enfermos que sufren únicamente episodios repetidos de manía son relativamente escasos y de características muy parecidas (antecedentes familiares, personalidad premórbida, edad de comienzo y pronóstico a largo plazo) al resto de los enfermos que tienen al menos episodios ocasionales de Depresión, estos enfermos se clasifican como otro Trastorno Bipolar (F31.8).

Los episodios de manía comienzan normalmente de manera brusca y se prolongan durante un período de tiempo que oscila entre dos semanas y cuatro a cinco meses (la duración mediana es de cuatro meses). Las depresiones tienden a durar más (su duración mediana es de seis meses), aunque rara vez se prolongan más de un año, excepto en personas de edad avanzada. Ambos tipos de episodios sobrevienen a menudo a raíz de acontecimientos estresantes u otros traumas psicológicos, aunque su presencia o ausencia no es esencial para el diagnóstico. El primer episodio puede presentarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud. La frecuencia de los episodios y la forma de las recaídas y remisiones pueden ser muy variables, aunque las remisiones tienden a ser más cortas y las depresiones más frecuentes y prolongadas al sobrepasar la edad media de la vida.

Incluye:

Trastorno maníaco-depresivo.

Psicosis maníaco-depresiva.

Reacción maníaco-depresiva.

## 10.2 Criterios diagnósticos DSM 5

### Criterios para el episodio maníaco

#### Criterios DSM-5 para Trastorno Afectivo Bipolar

- A.** Un período bien definido de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistentes de la actividad o la energía dirigida a un objetivo que dura como mínimo y está presente la mayor parte del día casi todos los días (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).
- B.** Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía existen tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
- (1) Autoestima exagerada o grandiosidad
  - (2) Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
  - (3) Más hablador de lo habitual presión para mantener la conversación
  - (4) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
  - (5) Facilidad de distracción (p. ej., la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes) según se informa o se observa.
  - (6) Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora
- Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de tener consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a hacer comprar, juergas o indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes)
- C.** La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos
- D.** El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de unas sustancias (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

**Nota:** Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado completamente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.

**Nota:** Los criterios A-D constituyen un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de Trastorno Bipolar I.

### Crterios para el episodio hipomaniaco

**A.** Un perodo bien definido de estado de animo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable y aumento anormal y persistente de la actividad o la energa que dura como mnimo 4 das consecutivos y est presente la mayor parte del da casi todos los das.

**B.** Durante el periodo de alteracin del estado de animo y aumento de la energa y actividad, han persistido tres (o ms) de los siguientes (cuatro si el estado de animo es slo irritable) y representa un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:

- (1) Aumento de la autoestima o grandiosidad
- (2) Disminucin de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras slo 3 horas de sueo)
- (3) Ms hablador de lo habitual o presin para mantener la conversacin
- (4) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad
- (5) Facilidad de distraccin (p. ej., la atencin cambia demasiado fcilmente a estmulos externos poco importantes o irrelevantes) segn se informa o se observa
- (6) Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitacin psicomotora

Participacin excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de tener consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a hacer comprar, juergas o indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes)

**C.** El episodio est asociado a un cambio inequvoco del funcionamiento que no es caracterstico del individuo cuando no presenta sntomas.

**D.** La alteracin del estado de animo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.

**E.** El episodio no es suficientemente grave para causar una alteracin importante del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalizacin. Si existen caractersticas psicóticas, el episodio es, por definicin, maniaco

**F.** El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiolgicos de una sustancia. (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad mdica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Un episodio hipomaniaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicacin, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado completamente sndrómico ms all del efecto fisiolgico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio hipomaniaco. Sin embargo, se recomienda precaucin porque uno o dos sntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, el nerviosismo o agitacin despus del uso de antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnstico de un episodio hipomaniaco, ni indica necesariamente una diatesis bipolar.

### Crterios para el diagnstico de F30.x Trastorno Bipolar I. Procedimiento de Codificacin y Registro

A. Se ha cumplido los criterios al menos para un episodio maniaco (Criterios A-D, antes citados).

B. La aparicin del episodio maniaco y de depresin mayor no se explica mejor por la presencia de un Trastorno esquizoafectivo, Esquizofrenia, un Trastorno esquizofreniforme, un Trastorno delirante u otros Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos especificados o no especificados.

Codificar el estado del episodio actual o ms reciente

- .1 Leve/moderado/grave sin sntomas psicóticos
- .2 Grave con caractersticas psicóticas
- .3 En remisin parcial/en remisin total

Especificar si:

Con Ansiedad, caractersticas mixtas, ciclos rpidos, caractersticas melanclicas, caractersticas atpicas, con caractersticas psicóticas congruentes con el estado de animo, con catatonía, con inicio en el periparto, con patrón estacional.

Especificar (para el episodio actual o el ms reciente):

Para CIE-10 Especificaciones de gravedad/psicosis/remisin

Con sntomas catatnicos De inicio en el posparto

| Criterios para el diagnóstico de F31.8 Trastorno Bipolar II [296.89] |   |
|--|---|
| <b>A.</b>  | Se ha cumplido los criterios al menos para un episodio hipomaniaco (Criterios A-F, antes citados) al menos para un episodio depresivo mayor   |
| <b>B.</b>  | Nunca ha habido un episodio maniaco   |
| <b>C.</b>  | La aparición del episodio hipomaniaco o de depresión mayor no se explican mejor por la presencia de un Trastorno esquizoafectivo, Esquizofrenia, un Trastorno esquizofreniforme, un Trastorno delirante u otros Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos especificados o no especificados. |
| <b>D.</b>  | Los síntomas de depresión o de incertidumbre causados por la alternancia frecuente de periodos de depresión e hipomanía provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.  |

## 10.3 Apoyo diagnóstico

| Escala  | Características principales  | Ítems  | Puntuación  |
|---|--|--|---|
| <p>Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)</p> <p>Colom et al., Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la escala de Young. Med clín (Barc) 2002;119:366-371.</p> | <p>Heteroaplicada</p> <p>Se usa para Episodios de Manía y Mixtos</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Euforia</li> <li>2. Aumento de la actividad motora, energía</li> <li>3. Interés sexual</li> <li>4. Sueño</li> <li>5. Irritabilidad</li> <li>6. Discurso (ritmo y cantidad)</li> <li>7. Trastorno del lenguaje y del pensamiento Trastornos del humor</li> <li>8. Contenido del pensamiento</li> <li>9. Conducta alterada- agresiva</li> <li>10. Apariencia</li> <li>11. Insight. Conciencia de sí mismo</li> </ol> <p>Duración de la entrevista: 15-30 minutos</p> | <p>Marco de referencial temporal: 48 horas</p> <p>Puntuación ítems. 0-4 o 0-8 (ítems 5, 6, 8 y 9)</p> <p>Puntuación máxima. 60</p> <p>Puntuación:</p> <p>≤ 6: compatible con la eutimia</p> <p>7-20. compatible con episodio mixto</p> <p>&gt; 20. compatible con episodio maniaco</p> <p>-a mayor puntuación mayor gravedad del cuadro</p> <p>maniaco, si puntua: 20 es leve</p> <p>26 es moderado</p> <p>38 es severo</p> |

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| <p>Escala clínica administrada para Manía (CARS-M) (EVMAC)</p> <p>Livianos L. et al., Adaptación de la escala para la valoración de la manía por clínicos (EVMAC). Actas Esp Psiquiatr 2000; 28: 169-177.</p>   | <p>Heteroaplicada<br/>Se usa para Episodios de manía y psicosis</p> | <p>El clínico usa también información de otras fuentes como enfermera o familiares.</p> <p>Consta de 15 ítems que se agrupan en 2 subescalas: Manía (ítems 1-10) y síntomas psicóticos y desorganización (ítems 11-15)</p> <p>Se realiza en 30 minutos</p>  | <p>Marco de referencia temporal: la última semana Puntuación ítems de 0-5 excepto el ítem conciencia de enfermedad que puntúa de 0-4</p> <p>Máxima puntuación: 74 Los puntos de corte recomendados para la versión española:</p> <p>0-7: no existe manía o manía cuestionable<br/>8-15: sintomatología maníaca leve<br/>16-25: sintomatología maníaca moderada<br/>≥ 26: sintomatología maníaca grave</p> <p>Subescala psicosis/desorganización. No existen puntos de corte; a mayor puntuación, mayor gravedad.</p> |
| <p>Escalas de Bech- Rafaelsen de Melancolía (MES) y Manía (MAS)</p> <p>Vieta E. et al., Validity and reliability of the Spanish versions of the Bech-Rafaelsen's mania and melancholia scales for Bipolar disorders. Acta Psychiatr Scand. 2008 Mar;117(3): 207-15.</p> | <p>Heteroaplicada<br/>Se usa para Episodios de Manía</p>            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estado de ánimo elevado</li> <li>2. Actividad verbal (presión del habla)</li> <li>3. Contacto social incrementado (intrusividad)</li> <li>4. Actividad motora incrementada</li> <li>5. Alteraciones del sueño</li> <li>6. Actividad social (distrabilidad)</li> <li>7. Hostilidad</li> <li>8. Actividad sexual incrementada</li> <li>9. Autoestima incrementada</li> <li>10. Fuga de ideas</li> <li>11. Nivel de ruido</li> </ol> | <p>Puntuación máxima 44 Cada ítem puntúa 0-4 Referencia temporal. 3 días previos</p> <p>Puntos de corte: 0-5 sin manía<br/>6-14 hipomanía 15 manía leve ,<br/>21 manía moderada<br/>29 manía marcada<br/>33 manía severa<br/>44 manía extrema</p>  |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <p>Escala de la Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada (CGI-BP-M). Vieta .E., et al. Escala sencilla de evaluación del curso del Trastorno Bipolar: CGI-BP-M. Actas Esp Psiquiatr 2002; 30:301-304.</p> | <p>Heteroaplicada, Evalúa la gravedad del episodio actual y curso a corto y largo plazo</p> | <p>Tres subescalas compuestas por un único ítem, evalúa la gravedad en:<br/>Depresión Manía<br/>General: referida a la gravedad longitudinal de la enfermedad</p>  | <p>Puntuar: de 1-7 (1, normal; 7, muy grave)</p>  |
| <p>Escala de Hamilton para Depresión (HDRS)</p> <p>Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafila A. a new validation of the Hamilton rating Scale for Depression. J Psychiatry Res 1988; 22:21-8</p>                                      | <p>Heteroaplicada<br/>Se usa para Episodios Depresivos y Mixtos.</p>                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Humor deprimido (tristeza, Depresión, desamparo, inutilidad)</li> <li>2. Sensación de culpabilidad</li> <li>3. Suicidio</li> <li>4. Insomnio precoz</li> <li>5. Insomnio medio</li> <li>6. Insomnio tardío</li> <li>7. Trabajo y actividades</li> <li>8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)</li> <li>9. Agitación</li> <li>10. Ansiedad psíquica</li> <li>11. Ansiedad somática</li> <li>12. Síntomas somáticos gastrointestinales</li> <li>13. Síntomas somáticos generales</li> <li>14. Síntomas genitales</li> <li>15. Hipocondría</li> <li>16. Pérdida de Peso</li> <li>17. Insight (conciencia de enfermedad)</li> <li>18. Variación diurna</li> <li>19. Despersonalización y desrealización</li> <li>20. síntomas paranoides</li> <li>21. síntomas obsesivo-compulsivos.</li> </ol> | <p>Se puntúa 0-4 o 0-2 cada ítem<br/>Máxima puntuación 50 en la versión de 17 ítems<br/>El punto de corte de 7 indica remisión clínica 0-7: sin Depresión<br/>8-13: Depresión leve<br/>14-18: Depresión moderada<br/>19-22: Depresión severa 23 o + : Depresión muy severa.</p> |
| <p>Inventario de Depresión de Beck (BDI)</p> <p>Beck, A.T., et al. (1961) An inventory for measuring depression. Archives og General Psychiatry, 4,561-571</p>   | <p>Autoadministrada<br/>Se usa para Episodios Depresivos.</p>                               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estado de ánimo</li> <li>2. Pesimismo</li> <li>3. Sentimientos de fracaso</li> <li>4. Insatisfacción</li> <li>5. Sentimientos de culpa</li> <li>6. Sentimientos de castigo</li> <li>7. Odio a sí mismo</li> <li>8. Autoacusación de mis debilidades y errores</li> <li>9. Impulsos suicidas</li> <li>10. Períodos de llanto</li> <li>11. Irritabilidad</li> <li>12. Aislamiento social</li> </ol>  | <p>Puntuación 0-3<br/>Máxima puntuación 63<br/>0-9. no Depresión/normalidad<br/>10-16 Depresión leve<br/>17-21 Depresión moderada<br/>22-29 Depresión severa 30 + Depresión muy severa.</p>   |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>13. Indecisión</li> <li>14. Imagen corporal</li> <li>15. Capacidad laboral</li> <li>16. Trastornos del sueño</li> <li>17. Cansancio</li> <li>18. Pérdida de apetito</li> <li>19. Pérdida de peso</li> <li>20. Hipocondría</li> <li>21. Libido</li> </ul>   |   |
| <p>Escala de Depresión Montgomery Asberg (MADRS)</p> <p>Lobo A, et al. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. Med clin. 2002; 118.493-9</p>   | <p>Heteropolicada</p> <p>Se usa para Episodios Depresivos</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Tristeza aparente</li> <li>2. Tristeza expresada</li> <li>3. Tensión interior</li> <li>4. Sueño reducido</li> <li>5. Disminución del apetito</li> <li>6. Dificultades de concentración</li> <li>7. Laxitud.Abulia</li> <li>8. Incapacidad para sentir</li> <li>9. Pensamientos pesimistas</li> <li>10. Ideación suicida.</li> </ul> | <p>Puntuación 0,2,4,6 (o 1,3,5)</p> <p>Puntuación máxima de 60</p> <p>se han sugerido puntos de corte</p> <p>0-8: sin Depresión/recuperado</p> <p>9-17 Depresión leve</p> <p>18-34 Depresión moderada</p> <p>≥ 35 Depresión grave</p>   |
| <p>Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM)</p> <p>Torrens Mental., Validity of the Spanish versions of Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM-IV) and the Structures Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV). Am J Psychiatry 2004;161:1231-1237.</p> | <p>Heteroaplicado</p> <p>Se usa para evaluar comorbilidad psiquiátrica en pacientes con consumo alcohol y otras sustancias psicoactivas</p> | <p>La entrevista dirige a los investigadores hacia las preguntas pertinentes en función de las respuestas que dan los sujetos; por tanto, a cada sujeto sólo se le administra un subgrupo de preguntas de la PRISM.</p> <p>Tiempo de administración 2 horas</p>   | <p>Cada pregunta se codifica:</p> <p>1 (el sujeto responde “no”),2 (respuesta subumbral), 3 (el sujeto presenta una experiencia que iguala la definición y el nivel requerido de intensidad/gravedad/, frecuencia y duración) o 4 (la respuesta indica intoxicación /abstinencia)</p> |
| <p>Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)</p>   | <p>Heteroaplicada Entrevista diagnóstica sobre los principales Trastornos del Eje I</p>   | <p>Módulo Episodio Depresivo, Manía e Hipomanía</p> <p>Ver <a href="http://www.fundacionforo.com/pdfs/mini.pdf">http://www.fundacionforo.com/pdfs/mini.pdf</a></p>  |   |
| <p>Escala SAD PERSONS</p>   | <p>Heteroaplicada Evaluación del riesgo de suicidio</p>   | <p>10 ítems que evalúan la presencia de factores de riesgo para suicidio</p> <p>Ver <a href="http://www.guiasalud.es/egpc/conducta_suicida/completa/imagenes/pdfs/tabla8.pdf">http://www.guiasalud.es/egpc/conducta_suicida/completa/imagenes/pdfs/tabla8.pdf</a></p>   | <p>0-2 Bajo riesgo</p> <p>3-4 Riesgo moderado</p> <p>5-6 Riesgo alto</p> <p>7-10 Requiere ingreso hospitalario.</p>   |

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Entrevista Clínica Estructurada para los Diagnósticos del Eje I y II del DSM-IV (SCID I y II)  | Entrevista estructurada heteroaplicada para los Trastornos del Eje I del DSM IV | Ver <a href="http://www.edc.gsph.pitt.edu/REVAMP/documents/01%20Data%20Collection%20Forms/04%20Individual%20Forms%20(All)/SCID%20-%20Full%20Interview.pdf">http://www.edc.gsph.pitt.edu/REVAMP/documents/01%20Data%20Collection%20Forms/04%20Individual%20Forms%20(All)/SCID%20-%20Full%20Interview.pdf</a> |  |
| <p>Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN)</p> <p>Vázquez-Barquero JL, Gaite L, Artal J, et al, (1994) Desarrollo y verificación de la versión española de la entrevista psiquiátrica “Sistema SCAN”. Actas Luso Españolas Psiquiatría, Neurología y Ciencias Afines;22:109-120</p> | Heteroaplicada Entrevista semiestructurada                                      | Abarca los Trastornos somatomorfos, disociativos, de Ansiedad, depresivos y Bipolares, los Trastornos de alimentación, el sueño, los relacionados por consumo de alcohol y otras sustancias, los Trastornos psicóticos y las alteraciones cognitivas, así como alteraciones del lenguaje y conducta.        |  |
| <p>Cuestionario de Trastornos del Humor (Mood Disorder Questionnaire, MDQ) Sánchez-Moreno J et al, Adaptation and validation of the Spanish version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) for the detection of Bipolar disorder. Bipolar Disord 2008 May; 10 (3): 400-12</p>                                | Autoaplicado Diagnóstico del TAB  | 5 minutos Promueve el insight frente al diagnóstico y tratamiento   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. “Si” A siete o más de las 13 preguntas en la pregunta 1;</li> <li>2. “Si” A la pregunta 2;</li> <li>3. “Moderado” o “Serio” a la pregunta 3</li> </ol> |

(Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar., 2012)

## 10.4 Medicamentos en trastorno afectivo bipolar

|       |   |  |
|-------|---|--|
| Litio | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletas 300 mg</li> <li>• Tabletas 450 mg Liberación Sostenida</li> <li>• Dosis de inicio 300 mg 3 veces al día, hasta 1200 mg al día</li> <li>• Entre los 900 y 1200 mg al día generalmente se logran niveles plasmáticos entre los 0.6 y 1 mEq/L</li> </ul> | <p><b>Gastrointestinales:</b> Náuseas, diarrea, vómito</p> <p><b>Neurológicos:</b> Temblor y Parkinsonismo son los más comunes. Ataxia y disartria pueden suceder en caso de intoxicación. <b>Endocrinológicos:</b> Aumento de peso, alteraciones tiroideas (Hipotiroidismo 7-10%)</p> <p><b>Renales:</b> Poliuria y polidipsia secundaria</p> |
|-------|---|--|

|                 |   |  |
|-----------------|---|--|
|                 |   | <p>son los efectos renales más frecuentes por antagonismo sobre la hormona antidiurética. La ingesta prolongada por alrededor de 10 años se ha asociado a fibrosis intersticial y en ocasiones falla renal secundaria.</p> <p><b>Cardiacos:</b> Cambios electrocardiográficos similares a la hipocalcemia, arritmias, bloqueos y síncope secundarios.</p>  |
| Ácido Valproico | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas de 125, 250 mg y 500 mg</li> <li>• Suspensión 500 mg/5ml</li> <li>• Dosis inicial entre los 250 y 750 mg día divididos en 3 tomas</li> <li>• Dosis entre los 1200 mg y 1500 mg día divididas, suelen relacionarse con niveles terapéuticos entre los 50 y 100 mcg/mL</li> </ul> | <p><b>Gastrointestinales:</b> Son los efectos adversos más comunes, náuseas, vómito, epigastralgia y diarrea generalmente en el primer mes de tratamiento y más frecuente en los casos de titulación rápida de la dosis.</p> <p><b>Hepatotoxicidad:</b> Existen pocos casos de hepatotoxicidad fatal. Debe sospecharse en caso de dolor abdominal, náuseas, vómito, letargia, anorexia y edemas. Es más infrecuente la presencia de pancreatitis, potencialmente fatal.</p> <p><b>Otros:</b> Aumento de peso, alopecia, e hiponatremia leve a moderada, síndrome de ovario poliquístico y acné.</p>  |
| Carbamazepina   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletas de 200 y 400 mg</li> <li>• Se considera como dosis antimaniaca 1200 mg día, aunque puede variar de manera considerable</li> <li>• Dosis de inicio 200 mg noche, hasta lograr entre 800 y 1200 mg día</li> <li>• Solución al 2%</li> </ul>                                       | <p><b>Gastrointestinales:</b> Náuseas, vómito y diarrea. Generalmente son leves. Hepatitis con elevación de las transaminasas y colestasis, pueden presentarse en las primeras semanas de tratamiento. La elevación persistente de las transaminasas por encima de 3 veces el nivel normal indica la necesidad de discontinuar.</p> <p><b>Neurológicos:</b> Efectos adversos más frecuentes, principalmente somnolencia, mareo y ataxia. Disminuyen con el incremento lento de la dosis.</p> <p><b>Discrasias sanguíneas:</b> No se relacionan con la dosis. Las discrasias severas (anemia aplástica y agranulocitosis) se presentan en 1 por cada 125.000 pacientes.</p> |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| Lamotrigina | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletas 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200mg</li> <li>• Dosis entre 200-400 mg/día han mostrado un aumento en la eficacia</li> </ul>   | <p>Es un medicamento bien tolerado. Los principales efectos adversos son mareo, somnolencia, cefalea, visión borrosa y náuseas, generalmente leves.</p> <p>La aparición de rash es frecuente y puede ser severo. Alrededor de 8% de los pacientes presenta un rash maculopapular en los primeros 4 meses que, aunque puede ser benigno, puede ser parte de los primeros signos de un Síndrome de Stevens-Johnson. La dosis de inicio y la velocidad de aumento incrementan la posibilidad de reacciones dermatológicas, así como el uso concomitante de Ácido Valproico.</p> |
| Quetiapina  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletas de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg</li> <li>• Dosis de 300 mg se recomiendan en Depresión Bipolar, mientras que en caso de Manía se requieren dosis más altas de hasta 800 mg día.</li> </ul>                              | <p>Los efectos adversos más frecuentes son la somnolencia, hipotensión postural y mareo, generalmente transitorios y susceptibles a un incremento gradual de la dosis.</p> <p>Se asocia además con un aumento de peso variable y una elevación transitoria de las transaminasas.</p>   |
| Olanzapina  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletas de 5 y 10 mg</li> <li>• Dosis entre 5 y 20 mg día</li> <li>• Existen tabletas orodispersables</li> </ul>   | <p>Los efectos adversos más frecuentes son la somnolencia, boca seca, mareo, constipación, dispepsia, aumento del apetito, acatisia y temblor. El aumento del apetito se ve claramente relacionado con un aumento de peso frecuente y mayor que el presentado con otros antipsicóticos atípicos.</p>   |
| Risperidona | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletas de 1mg, 2 mg y 3 mg</li> <li>• Dosis inicial entre 1mg y 2mg en la noche que puede aumentarse hasta 4 mg día</li> <li>• Dosis alrededor de los 6 mg día se asocia con un aumento considerable de los efectos adversos</li> </ul> | <p>El aumento de peso, las náuseas, vómito, disfunción sexual, y elevación de los niveles de prolactina son efectos adversos frecuentes. La presencia de efectos extrapiramidales es dosis dependiente y disminuye con una titulación lenta.</p>   |

(Sadock BJ, 2008)

## 10.5 Interacciones de Carbamazepina

| Interacciones farmacológicas Carbamazepina           |  |
|--|--|
| Mecanismo principal                                  | Potente inductor del metabolismo hepático, Inducción prominente de CYP3A4  |
| Fármacos que disminuyen los niveles de Carbamazepina | Fenitoína<br>Fenobarbital<br>Primidona   |
| Fármacos que aumentan los niveles de Carbamazepina   | Macrólidos<br>Isoniazida<br>Fluoxetina<br>Verapamilo<br>Diltiazem<br>Danazol   |
| Metabolismo inducido por la Carbamazepina            | Anticonceptivos orales<br>Carbamazepina<br>Corticoesteroides<br>Hormonas tiroideas<br>Warfarina<br>Ciclosporina<br>Fenitoína<br>Etosuccimida<br>Ácido Valproico<br>Lamotrigina<br>Tetraciclinas<br>Doxicilina<br>Teofilina<br>Metadona<br>Benzodiazepinas<br>Antidepresivos tricíclicos<br>Antipsicóticos<br>Metilfenidato<br>Modafinil<br>Primidona |
| Hiponatremia   | Diuréticos tiazidas<br>Furosemida  |

(Alpert, 2006)

## 10.6 Factores de riesgo de suicidio

| Principales Factores de Riesgo de Suicidio  |  |
|---|--|
| <b>Factores Individuales</b><br>Psicológicos<br>Intentos previos de suicidio e ideación<br>Suicida<br>Edad<br>Sexo<br>Factores genéticos y biológicos<br>Enfermedad física o discapacidad | <b>Factores familiares o contextuales</b><br>Historia familiar previa de suicidio<br>Eventos vitales estresantes<br>Factores sociofamiliares y ambientales<br>Exposición (efecto “contagio”)                       |
| <b>Sexo</b>   | Los hombres cometen suicidio 4 veces más que las mujeres en todas las edades, casi en todas las culturas<br>Las mujeres realizan intentos de suicidio, 4 veces más que los hombres, casi en todas las culturas.    |
| <b>Edad</b>   | Adolescentes y adultos jóvenes (15-24 años)<br>Edad geriátrica (<75 años)  |
| <b>Estado civil</b>   | Solteros<br>Divorciados<br>Viudos  |
| <b>Situación laboral y económica</b>  | Desempleo<br>Crisis económicas   |
| <b>Religión</b>   | Ausencia de creencias religiosas y ciertas creencias religiosas  |
| <b>Trastornos mentales</b>  | Depresión<br>TAB<br>Trastornos psicóticos<br>Trastorno por abuso de alcohol/sustancias<br>Trastornos de Ansiedad<br>Trastornos de la conducta alimentaria<br>Trastornos de la personalidad, impulsividad, agresión |

(Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida, 2010)