

Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte A: Tratamiento integral de los trastornos bipolares en el adulto

Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section 2 A: Comprehensive treatment of the bipolar disorders in adults

Marcelo Cetkovich-Bakmas¹, Andrea Abadi², Sebastián Camino³, Gerardo García Bonetto⁴, Luis Herbst⁵, Eliana Marengo⁶, Fernando Torrente⁷, Tomás Maresca⁸, Julián Bustin⁹, Carlos Morra¹⁰, Ricardo Corral¹¹, Daniel Sotelo¹², Sergio Strejilevich¹³, Julián Pessio¹⁴, Juan José Vilapriño¹⁵, Manuel Vilapriño¹⁶, Gustavo Vázquez¹⁷, Alejo Corrales¹⁸

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i159.367>

Resumen

Este documento corresponde a la segunda parte del Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los trastornos bipolares, enfocada en sintetizar la evidencia actualizada sobre los abordajes terapéuticos de esta patología en los pacientes adultos. Siguiendo la metodología descrita en la primera parte del Consenso, el panel de expertos realizó una exhaustiva revisión de la bibliografía y, como consecuencia de un posterior debate sobre la información disponible, se generó esta sección A del segundo documento que abarca el tratamiento integral de las personas adultas que padecen este trastorno. Durante la etapa de debate y discusión de estas guías, se decidió incorporar algunos puntos que estimamos serán de gran utilidad para el equipo interdisciplinario encargado del manejo de pacientes con trastornos bipolares. En tal sentido, en la sección A

RECIBIDO 12/12/2022 - ACEPTADO 20/02/2022

¹Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

²Directora del Departamento de Psiquiatría infanto-juvenil de INECO. Docente de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

³Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Hospital "Braulio A. Moyano", Buenos Aires, Argentina.

⁴Director GCPS.A. Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

⁵Médico psiquiatra. Buenos Aires, Argentina.

⁶Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA.

⁷Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

⁸Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

⁹Institute of Cognitive and Translational Neurosciences (INCYT), Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

¹⁰Director del posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Argentina.

¹¹Director de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM). Jefe de Docencia e Investigación del Hospital de Salud Mental "J. T. Borda". Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina.

¹²Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

¹³Área, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD.

¹⁴Departamento de Psiquiatría de Instituto de Neurología INECO Cognitiva. Profesor de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

¹⁵Profesor adjunto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO), Director médico de la Clínica Del Prado. Mendoza, Argentina.

¹⁶Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

¹⁷Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canada.

¹⁸Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondiente:

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Lugar de realización del estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica.



de la segunda parte de este documento, se podrán encontrar las recomendaciones generales para el uso de las guías de tratamiento, los niveles de evidencia disponibles para sustentar las recomendaciones, las consideraciones generales del tratamiento de los trastornos bipolares, el fenómeno de pseudorresistencia y adherencia al tratamiento, las consideraciones generales sobre el abordaje psicológico, así como el tratamiento a largo plazo de los trastornos bipolares.

Palabras clave: Trastornos bipolares - Guías basadas en la evidencia - Consenso de expertos - Estabilizadores del ánimo - Litio - Antidepresivos - Antipsicóticos.

Abstract

This document constitutes the second section A of the Third Argentine Consensus on the Management of Bipolar Disorders, focused on synthesizing the most updated evidence on therapeutic approaches for adult patients. The aim of this section (2A) is to provide therapeutic recommendations for managing bipolar disorders in adults. In addition, the scope of this current manuscript outlines recommendations on the use of treatment guidelines, levels of evidence available to support these recommendations, general considerations for the treatment of bipolar disorders, the so-called pseudoresistance and adherence to treatment, general considerations on psychological therapies, as well as long term treatment of bipolar disorders.

Keywords: Bipolar disorders - Evidence base guidelines - Experts consensus - Mood stabilizers - Antidepressants - Antipsychotics.

Consideraciones generales acerca de los Trastornos Bipolares (TB)

Los TB son enfermedades recurrentes, incapacitantes y potencialmente letales que, en forma general, comienzan temprano en la vida. De este modo, su diagnóstico plantea múltiples desafíos en el momento de iniciar el tratamiento de un paciente, tanto en el primer episodio como en los subsiguientes (Thase, 2006).

Los síntomas suelen tener un gran impacto sobre el funcionamiento, el trabajo, las aspiraciones educativas y la calidad de vida de los pacientes, y pueden elevar de un modo sustancial el riesgo de suicidio, especialmente durante los episodios depresivos con o sin características mixtas (Culpepper, 2014).

En este contexto, los episodios iniciales de depresión suelen ser mal diagnosticados, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento y eventualmente aumentar la probabilidad de que las intervenciones farmacoterapéuticas se basen solo en la prescripción de antidepresivos (Thase, 2006).

Es preciso, entonces, establecer que para instaurar un tratamiento efectivo desde el comienzo se debe abordar al paciente de una manera multidimensional, pudiendo contemplar o incluir variadas modalidades terapéuticas, como el tratamiento psicofarmacológico, las psicoterapias individuales y grupales, la psicoeducación, las intervenciones familiares y sociales, la mejora de los hábitos de vida e incluso algunas técnicas somá-

ticas (esto es, la estimulación cerebral profunda, la estimulación magnética transcraneal, la estimulación del nervio vago o el electroshock), teniendo siempre presentes los grados de evidencia de la eficacia de cada una de ellas (McAllister-Williams et al., 2020).

En el momento de organizar inicialmente el abordaje del paciente es necesario contemplar que existe un elevado porcentaje de abandonos del tratamiento, y que este no se circunscribe únicamente a las aproximaciones farmacoterapéuticas sino que también puede hacerse extensivo a todas las modalidades implementadas. Por lo tanto, es preciso reforzar todas aquellas medidas tendientes a consolidar una adecuada adherencia al tratamiento, como es el caso de las entrevistas con los familiares (o, en su defecto, con los cuidadores del paciente) o los monitoreos terapéuticos de fármacos (Chakrabarti, 2016).

En resumen, antes de iniciar el tratamiento de un paciente diagnosticado con TB, es necesario considerar que:

1. Esta enfermedad suele tener un origen multicausal, que incluye aspectos genéticos, epigenéticos, neurobiológicos, psicológicos y ambientales. Por tanto, es necesario instrumentar un tratamiento que contemple e incluya a esta diversidad de factores y que se dirija a corregir o, cuando menos, a reducir el impacto funcional de la inestabilidad de ánimo/humor.

2. La selección de los tratamientos debe fundamentarse en aquellos que dispongan de evidencia, y que resulten eficaces no solo en tratar los episodios agudos sino también en el mantenimiento a largo plazo y en la prevención de recurrencias. De tal forma, es sumamente importante evaluar y considerar tanto el perfil de las comorbilidades clínicas como el perfil de los eventos adversos del tratamiento y las preferencias de los pacientes con el fin último de reducir el riesgo de abandono.
3. Para evaluar las modificaciones del estado del ánimo de manera retrospectiva, se sugiere enfáticamente la utilización de herramientas de registro del estado de ánimo, como los diarios del humor (en inglés, *mood charts*). La desestimación de estos instrumentos puede impactar en la eficacia de las intervenciones terapéuticas e impedir que se alcancen los mejores resultados posibles.
4. Esta patología está vinculada con un elevado índice de comorbilidades médicas –en especial, psiquiátricas–, que se han descrito hasta en el 70 % de los pacientes (Keck et al., 2006). A este respecto, es posible mencionar que debido a la importancia y a la severidad de las manifestaciones sintomáticas del TB, se sugiere abordar generalmente su tratamiento de manera prioritaria por sobre las demás comorbilidades, con excepción de aquellas que, como el abuso de sustancias, puedan ser tratadas de manera simultánea. Asimismo, es de importancia subrayar que muchas de las comorbilidades pueden modificar la historia natural de la enfermedad, su respuesta al tratamiento y su pronóstico. Sin embargo, en ocasiones, el tratamiento del TB suele mejorar las enfermedades comórbidas.
5. Si bien el objetivo ha sido históricamente lograr la estabilidad anímica, conviene aclarar que, con base en el adelanto de las investigaciones y del conocimiento, actualmente la finalidad del tratamiento es la recuperación funcional de los pacientes. Dicho de otro modo, lo deseable es alcanzar, dentro de lo posible, el mismo nivel de funcionamiento previo a la aparición de los síntomas. Por lo tanto, todas las estrategias terapéuticas deben dirigirse a alcanzar esa meta.
6. El tratamiento farmacoterapéutico de la enfermedad puede asociarse a un incremento de manifestaciones clínicas generales, por lo que resulta necesario establecer, desde el inicio, una adecuada supervisión médica acompañada de exámenes periódicos de laboratorio. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que, en ocasiones, los controles

bioquímicos necesarios para realizar los monitoreos de seguridad del tratamiento psicofarmacológico pueden ser específicos para los principios activos de los medicamentos indicados.

7. El tratamiento integral de esta patología generalmente incluye recursos psicoterapéuticos, los que deben contar con evidencia positiva de eficacia en el marco del diagnóstico. Conjuntamente, se pueden incorporar distintas estrategias terapéuticas como los grupos de apoyo y la psicoeducación, entre otras.

Recomendaciones generales para el uso de las guías

1. Evaluación clínica necesaria antes del inicio del tratamiento

Para llevar a cabo las recomendaciones de este Consenso es indispensable una adecuada evaluación psiquiátrica del paciente que conduzca a:

- Establecer o corroborar el diagnóstico de los TB y determinar el tipo.
- Establecer el tipo de episodio afectivo en curso (maníaco, hipomaníaco o depresivo) y la fase en la cual se pone en marcha el tratamiento.
- Definir la gravedad del cuadro, así como sus especificadores. Para esto, es necesario poner particular atención en la pesquisa de signos y síntomas del polo opuesto con el fin de confirmar la presencia de especificador mixto.
- Contextualizar el estado actual en un marco evolutivo, estableciendo antecedentes de viraje, frecuencia, tipo de ciclado y progreso general del cuadro.
- Realizar un análisis detallado de los antecedentes de los tratamientos llevados a cabo, donde se incluya el tipo de respuesta y/o la aparición de efectos adversos.
- Detectar la presencia de comorbilidades, tanto clínicas como psiquiátricas, en especial el abuso de sustancias.
- Evaluar las particularidades del *insight* del paciente, su conciencia respecto de la enfermedad y las características del cumplimiento de los tratamientos con el fin de valorar el grado de adherencia.
- Indicar una evaluación médica y bioquímica completa de acuerdo con las singularidades de cada persona diagnosticada.

2. Inicio del tratamiento

Las recomendaciones de este Consenso deben ser entendidas como esquemas de inicio (es decir, están dirigidas a pacientes que no se encuentran en trata-

miento en el momento de su instauración). En el caso de que ya se encuentren en tratamiento y estén cursando alguno de los episodios enumerados, la primera medida será optimizar el esquema terapéutico (esto es, evaluar si el régimen es acorde con las características del episodio, verificar que las dosis indicadas sean las adecuadas y corroborar que el paciente cumpla con el tratamiento). De lo contrario, se debe proceder a la modificación de ese esquema.

3. Fases evolutivas de los TB

Los TB son patologías crónicas sumamente heterogéneas, tanto en su presentación como en su curso evolutivo. Como se mencionó, antes del inicio de alguno de los tratamientos recomendados en este Consenso, es necesario establecer el tipo de episodio y su momento evolutivo. Estas guías concentran sus recomendaciones en dos fases particulares de la enfermedad: a) los episodios agudos; y b) el tratamiento de mantenimiento.

Pseudorresistencia en los TB

1. Definición

La pseudorresistencia consiste en la aparente falta de respuesta al tratamiento (Fekadu et al., 2018). Por un lado, puede ocurrir porque el diagnóstico es incorrecto, el medicamento prescrito es inapropiado, o bien, la dosis o la duración de su prescripción son insuficientes. Por otra parte, puede estar vinculada con la falta de adherencia. No obstante, también se la ha relacionado con la presencia de eventos medioambientales estresantes, así como con factores farmacocinéticos que afectan la biodisponibilidad del principio activo utilizado (tales como ciertas interacciones que modifican la actividad del citocromo P450). En algunas oportunidades, los efectos adversos farmacológicos enmascaran la respuesta clínica (por ejemplo, apatía por antipsicóticos) o empeoran el curso del desorden bipolar (por ejemplo, inestabilidad anímica en el contexto del hipotiroidismo producido por el uso del litio). Como se verá más adelante, las comorbilidades –tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, pero especialmente las cardiometabólicas– pueden impactar negativamente sobre el curso del TB, generando una aparente falta de respuesta al tratamiento estabilizante del humor.

2. Adherencia en los TB

La falta de adherencia a la medicación es uno de los mayores retos en el manejo terapéutico de las enfermedades mentales graves, incluidos el TB y la esquizofrenia (Inoue et al., 2021).

La definición más aceptada de adherencia al tratamiento es la propuesta por la OMS, que la especifica como el grado en que la conducta de una persona se corresponde con las recomendaciones del agente de salud (WHO, 2003). Este término puede referirse a la administración de un fármaco, al cambio de un hábito de vida e incluso a la participación activa en el contexto de un tratamiento psicológico. Esta definición implica un compromiso activo por parte del paciente en el tratamiento, lo que la diferencia del mero cumplimiento.

Respecto de los TB, se estima que menos de la mitad de los pacientes adhieren plenamente al tratamiento farmacológico (Levin et al., 2016). Además, la falta de adherencia rara vez es un fenómeno del tipo “todo o nada”, sino que los pacientes habitualmente muestran una adherencia “parcial” o “intermitente” que cambia con el tiempo (Julius et al., 2009; Vieta et al., 2012). En un metaanálisis reciente sobre enfermedades mentales graves –que incluyó 73.250 personas con TB–, la tasa de no adherencia fue del 44 %, algo menor a la de la esquizofrenia (56 %) y a la que se verifica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (50 %) (Semahegn et al., 2020).

Conocer con mayor profundidad las consecuencias de la mala adherencia a la medicación debería motivar a los profesionales a investigarla y combatirla. En este sentido, se la ha asociado no solo con un aumento de las recaídas, del suicidio y de los intentos de suicidio, sino también con un mayor número de internaciones, con un aumento de costos indirectos –principalmente por ausencia laboral–, con problemas de vivienda y hasta con mayores inconvenientes con la ley (Bauer et al., 2019; Levin et al., 2016). La discontinuación abrupta del litio se asocia con más recaídas maníacas y depresivas que la discontinuación gradual y que no haber hecho ningún tratamiento (Baldessarini et al., 1999). Así, los síntomas ocasionados por la interrupción de la administración de los medicamentos podrían, al menos en parte, explicar el aumento de sus apariciones en pacientes no adherentes (Levin et al., 2016).

En ocasiones, suele ser difícil diferenciar la adherencia inadecuada de la falta de respuesta terapéutica (Velligan et al., 2009). La falta de reconocimiento de un escaso cumplimiento del paciente respecto de las pautas sobre su medicación puede conducir al uso de dosis más altas, al cambio de fármacos e inclusive a implementar regímenes de tratamiento cada vez más complejos, lo que, en definitiva, termina por comprometer la adherencia aún más (Bauer et al., 2019).

Debido a que la adherencia es a la vez un fenómeno complejo y un factor cardinal para obtener los

mejores resultados en el tratamiento de los TB, es importante comprender qué aspectos del paciente, del tratamiento, del proveedor de atención médica y/o del contexto socioambiental tienen mayor impacto y, de esta manera, poder diseñar intervenciones adecuadas para cada individuo diagnosticado (Leclerc et al., 2013). En la *Tabla 1* se enumeran algunos de los factores relacionados con la falta de adherencia farmacológica reportados en la mayoría de los estudios.

Existen diversos métodos para detectar la falta de adherencia a la medicación, y cada uno de ellos cuenta con sus propias limitaciones y dificultades. Por un lado, los métodos directos incluyen el recuento de comprimidos remanentes, el uso de pastilleros electrónicos, la determinación de niveles plasmáticos de principios activos (o sus metabolitos) y, finalmente, el retiro de medicamentos en países que cuentan con

sistemas centralizados de farmacias. Por otro lado, los métodos indirectos consisten en reportes de pacientes, uso de cuestionarios autoadministrados y entrevistas, tanto a los individuos diagnosticados como a sus allegados (Leclerc et al., 2013). Sin embargo, la opción más fiable suele ser la combinación del estudio de los niveles plasmáticos (de sustancias tales como el litio, ácido valproico, carbamazepina, etc.) con métodos indirectos (como los reportes mediante diversas escalas o la entrevista con el paciente y las personas cercanas) (Berk et al., 2010).

Mejorar la adherencia es un desafío clínico complejo, no solo debido a la dificultad para identificarla sino también a la cantidad de factores de riesgo que se deben considerar y a los resultados contradictorios que han evidenciado diversos estudios específicamente diseñados para optimizarla (Berk et al., 2010; Loots

Tabla 1. Factores vinculados con la falta de adherencia farmacoterapéutica

| | |
|----------------------------------|---|
| Factores del paciente | Demográficos ^a (varón ^b , joven, soltero, vivir solo). |
| | Relacionados con el TB (edad temprana de inicio ^c , diagnóstico reciente ^c , tendencia a recaída maníaca o episodios mixtos, ciclado rápido). |
| | Escasa conciencia de la enfermedad. |
| | Disfunción cognitiva (principalmente disfunción ejecutiva). |
| | Autoestigma. |
| | Falta de conocimiento sobre el curso de la enfermedad y la necesidad de tratamiento, incluso estando asintomático. |
| | Creencia de no necesitar medicamentos si no presenta síntomas o que el TB no requiere fármacos. |
| | Preocupaciones sobre efectos adversos. |
| | Creencia de que los medicamentos no funcionarán. |
| | Temor a hacerse dependiente de los medicamentos. |
| | Creencia de que no es natural o saludable tomar medicamentos para mantener el ánimo estable. |
| | Comorbilidad con abuso de sustancias (especialmente alcohol), ansiedad y trastorno de la personalidad. |
| Factores del tratamiento | Reacciones adversas a medicamentos (aumento de peso, deterioro cognitivo, síntomas depresivos, sedación, disfunción sexual, fatiga, disfunción cognitiva, efectos adversos motores, efectos adversos hormonales). |
| | Altos costos o dificultad para pagar el tratamiento. |
| | Polifarmacia, esquemas terapéuticos complejos, varias tomas de medicación al día. |
| | Falta de eficacia o empeoramiento de síntomas. |
| | Tipo de medicación (peores tasas de adherencia en antidepresivos y antipsicóticos típicos). |
| Factores del profesional | Mala relación médico-paciente. |
| | Prescripciones poco claras. |
| | Ausencia de toma de decisiones junto al paciente. |
| Factores socioambientales | Bajo soporte social. |
| | Nivel educacional bajo ^c . |
| | Familiares o allegados que desalienten el uso de medicación. |
| | Sistema de salud poco accesible (pocos profesionales, dificultad en el transporte). |

Nota. ^aCuando es significativa, la relación entre factores demográficos y adherencia es débil. ^bResultados contradictorios en algunos estudios y, en otros, las mujeres tienen menos adherencia. ^cResultados contradictorios en algunos estudios (Leclerc et al., 2013; Levin et al., 2016; Prajapati et al., 2021).

et al., 2021). La psicoeducación, las entrevistas motivacionales, los incentivos financieros, las estrategias de tratamiento cognitivo-conductual, las intervenciones familiares y diferentes combinaciones de estas técnicas pueden ser eficaces para mejorar la adherencia farmacoterapéutica en el TB (Levin et al., 2016; Loots et al., 2021).

Las intervenciones más eficaces comprenden técnicas de psicoeducación que tienen en cuenta las creencias y los conocimientos de los pacientes afectados por esta enfermedad, en especial aquellas que son breves y están exclusivamente destinadas a mejorar la adherencia (MacDonald et al., 2016). A continuación se discuten las recomendaciones más importantes vinculadas con esta variable.

- Recordar la importancia y la alta prevalencia de la falta de adherencia.
- Tener en cuenta que los agentes de salud tienden a sobrestimar la adherencia a la medicación (Chauhan et al., 2022; Osterberg y Blaschke, 2005).
- Establecer una buena alianza terapéutica que permita crear con el paciente un ámbito donde se puedan discutir libremente cuestiones relacionadas a la adherencia (Chakrabarti, 2018).
- Reconocer actitudes del paciente hacia la medicación y hacia la enfermedad que puedan atentar contra la adherencia al tratamiento.
- Establecer, junto al paciente, una rutina sobre cómo, cuándo y dónde debe tomar la medicación.
- Incluir a familiares o allegados en el monitoreo de la adherencia al tratamiento.
- Tratar de simplificar lo máximo posible los esquemas de administración de los medicamentos.
- En los pacientes con problemas cognitivos podría ser útil implementar el uso de pastilleros (Leclerc et al., 2013; Levin et al., 2016).

Abordaje psicológico de los TB

En los últimos años se ha expandido la base respecto de la evidencia para la inclusión de intervenciones psicoterapéuticas como parte del tratamiento integral de los TB. En este sentido, desde la publicación del Segundo Consenso Argentino sobre el Tratamiento de los TB (Strejilevich et al., 2010) se incrementó ampliamente el número de estudios controlados y aleatorizados sobre la eficacia de los procedimientos psicológicos vinculados con el tratamiento farmacológico. Además, este crecimiento se ha visto reflejado en la publicación de nuevos metaanálisis que sintetizan la evidencia de estas intervenciones en el abordaje de las diferentes fases de la enfermedad (Oud et al., 2016; MacDonald et al., 2016; Ye et al., 2016; Chiang et al., 2017; Chatterton et al., 2017; Chu et al., 2018; Xuan et al., 2020; Miklowitz et al., 2021; Yilmaz et al., 2022).

En todos los casos, se trata de intervenciones psicológicas concretamente diseñadas para el abordaje del TB y son administradas simultáneamente con el

tratamiento farmacológico de base. Del conjunto de las revisiones se desprende que existe evidencia consistente sobre los efectos beneficiosos de las intervenciones psicológicas específicas para reducir las recurrencias y mejorar la estabilidad de los pacientes a largo plazo. A este respecto, el tratamiento psicológico con base en la psicoeducación y en el desarrollo de estrategias activas de afrontamiento puede considerarse un componente basado en la evidencia que otorga efectos aditivos al tratamiento farmacológico y debe considerarse su indicación toda vez que sea posible. Sin embargo, en el caso de las fases agudas, la evidencia sobre la utilidad de las intervenciones psicoterapéuticas es menos consistente y sus beneficios se focalizan mayormente en la estabilización de la sintomatología residual interepisódica.

En las secciones correspondientes a cada fase del tratamiento se discutirán particularmente los hallazgos de las diferentes revisiones y se formularán las recomendaciones pertinentes.

Niveles de evidencia y de recomendación

Hasta el presente, y con base en los resultados de las investigaciones de las diferentes aproximaciones farmacoterapéuticas utilizadas para el tratamiento del TB, en estas guías se ha consensado una clasificación que justifica su rigor en la evidencia publicada. Por ejemplo, en la *Tabla 2*, se especifica en cada nivel el tamaño mínimo de las muestras de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCT, por sus siglas en inglés) (*ver Tabla 2*).

La clasificación final de las recomendaciones en primera, segunda o tercera línea tiene en cuenta los niveles de evidencia para la eficacia, el aval clínico basado en la experiencia y la clasificación de seguridad,

de tolerancia y el riesgo de potencial viraje anímico relacionado con el tratamiento (ver Tabla 3). De forma adicional, las clasificaciones jerárquicas que se enumeran en las tablas sobre las recomendaciones de primera y segunda línea para la manía aguda, la depresión y el tratamiento de mantenimiento del TB fueron organizadas teniendo en cuenta el impacto de cada tratamiento en las diferentes fases de la enfermedad.

Además, es preciso tener en cuenta que cuando un tratamiento se menciona como monoterapia implica que puede ser utilizado por sí solo o conjuntamente con otras terapias en curso, incluso si no hay estudios específicos que demuestren la eficacia de esa combinación. En esta situación se asume que el tratamiento anterior fue parcialmente efectivo y que la adición de un nuevo agente brindará beneficios de una manera aditiva o sinérgica. En contraste, los agentes enumerados específicamente como terapia combinada pueden no contar con evidencia sobre su eficacia como monoterapia y/o pueden presentar algún problema de seguridad si se los indica como tales (por ejemplo, los antidepresivos), y solo se recomienda su uso combinado con agentes que cuentan con evidencia.

Tratamiento farmacológico longitudinal de los TB

1. Introducción

Hasta el presente, el único que ha demostrado efecti-

vidad como monoterapia en el tratamiento longitudinal de los TB es el farmacológico. Otros tratamientos –como la psicoeducación o el tratamiento electroconvulsivo– han confirmado eficacia, pero como tratamientos adjuntos. En consecuencia, y a la luz del conocimiento y la evidencia actuales, este Consenso refuerza el principio que establece que las intervenciones farmacoterapéuticas longitudinales de los TB deben considerarse como la base del tratamiento de estas patologías.

2. Concepto clínico-terapéutico del tratamiento longitudinal

En la mayoría de las guías de prácticas clínicas, este apartado es denominado “tratamiento de mantenimiento”, y suele incluirse luego de las recomendaciones para el tratamiento de los episodios maníacos y depresivos. De algún modo, la lógica de este criterio queda sustentada si se entiende que, una vez superado los episodios agudos, el siguiente objetivo del tratamiento es mantener al paciente libre de estos episodios. No obstante, aunque este concepto en sí mismo no es erróneo, resulta limitado respecto de los conocimientos clínicos vigentes y potencialmente puede determinar errores terapéuticos, en especial si se tiene presente que el objetivo principal del tratamiento de los TB es promover y brindar una recuperación funcional a las personas afectadas.

Si bien no existen conocimientos acabados o con-

Tabla 2. Clasificación y definición de los niveles de evidencia

| Nivel | Evidencia |
|-------|---|
| 1 | Metaanálisis con un intervalo de confianza estrecho o estudios clínicos controlados y aleatorizados (RCT), doble ciego (DB) replicados, que incluyen placebo o un control activo como comparador (n ≥ 30 en cada brazo de tratamiento). |
| 2 | Metaanálisis con un intervalo de confianza amplio o RCT, DB replicados con placebo o un control activo como comparador (n ≥ 30 en cada brazo de tratamiento). |
| 3 | Por lo menos con un RCT, DB con placebo o control activo como comparador (n = 10-29 en cada brazo activo de tratamiento) o información administrativa del sistema de salud. |
| 4 | Ensayos clínicos, reportes anecdóticos u opinión de expertos. |

Tabla 3. Clasificación y definición para las líneas terapéuticas por nivel de evidencia

| Línea | Nivel de evidencia |
|----------------|--|
| Primera | Evidencia nivel 1 o nivel 2 sobre eficacia + aval clínico sobre seguridad/tolerancia y ningún riesgo de cambio relacionado con el tratamiento ^a . |
| Segunda | Evidencia nivel 3 o superior sobre eficacia + aval clínico de seguridad/tolerancia y bajo riesgo de cambio relacionado con el tratamiento ^a . |
| Tercera | Evidencia nivel 4 o superior para eficacia + aval clínico para seguridad/tolerancia. |
| No recomendado | Nivel de evidencia 1 por falta de eficacia o evidencia nivel 2 por falta de eficacia + opinión de experto. |

Nota. ^aEl texto específicamente remarcará cuando la sugerencia no cuente con aval clínico para seguridad/tolerancia o riesgo de cambio relacionado con el tratamiento.

cluyentes sobre los mecanismos fisiopatogénicos de los TB, hay cierto consenso respecto de algunos aspectos básicos que revelan fallas de los sistemas cerebrales que regulan la normal fluctuación de sistemas homeostáticos vinculados con la energía, el ánimo, el humor y otros ritmos biológicos (Merikangas et al., 2016; Wirz-Justice, 2006). En efecto, esta hipótesis está respaldada por una serie de elementos clínicos de relevancia terapéutica que se mencionan a continuación: a) el tiempo que las personas afectadas por los TB están expuestas a síntomas anímicos subsindrómicos –en especial depresivos– a lo largo de la evolución de los TB I y II es ampliamente mayor al tiempo en el que experimentan episodios (Judd et al., 2003); b) el predictor clínico de recuperación funcional más potente es el tiempo que transcurre sufriendo síntomas depresivos subsindrómicos (Keck et al., 1998; Burdick et al., 2022); c) aún luego de controlados los episodios, las personas afectadas por TB continúan experimentando fluctuaciones subsindrómicas de su sintomatología (Bonsall et al., 2012); d) el tiempo en el que experimentan estas fluctuaciones anímicas presenta una significativa correlación con el nivel de recuperación funcional alcanzado, mientras que la intensidad de los episodios no (Strejilevich et al., 2013); e) más del 40 % de las personas afectadas por TB presentan disfunciones cognitivas que persisten inclusive luego de controlados los episodios y los síntomas subsindrómicos de la enfermedad (Ehrlich et al., 2022); f) estas disfunciones cognitivas presentan una correlación significativa e independiente respecto del nivel de recuperación funcional alcanzado (Martino et al., 2009); y g) tanto la desregulación de los mecanismos homeostáticos mencionados como las fallas cognitivas encontradas en sujetos afectados por TB estarían presentes previamente al inicio de los episodios anímicos, durante los períodos intercríticos y, potencialmente, aun luego de haber sido controlados (Bonsall et al., 2012; Martino et al., 2015).

En consecuencia, si bien puede resultar sencillo de entender y fácil de monitorear un concepto de trata-

miento de mantenimiento de los TB que solo tenga como objetivo primario evitar nuevos episodios anímicos, esta idea deja de lado los elementos clínicos que han demostrado estar estrechamente correlacionados con el nivel de recuperación funcional alcanzado. Además, el momento de aparición, la prevalencia y el hecho de que la inestabilidad anímica y las fallas cognitivas primarias pueden estar sobrerrepresentados en familiares no afectados ubican a estos elementos más cerca del potencial *core* clínico de los TB, y ocupan un lugar primario y/o precedente respecto de los episodios en la hipotética cadena de eventos fisiopatológicos de estos trastornos.

Por las razones discutidas anteriormente, en este Consenso se utilizará el siguiente concepto clínico terapéutico para el tratamiento farmacológico longitudinal de los TB.

Siguiendo este concepto, en estas guías se ha decidido añadir un nuevo ítem para el análisis de la evidencia sobre el tratamiento longitudinal, que se suma a los de “prevención de manía” y “prevención de depresiones”. En efecto, este ha sido denominado “tratamiento longitudinal integral” y tiene como objetivo sintetizar la evidencia, la experiencia y/o la opinión de los autores en relación a la eficacia de los diferentes tratamientos en la prevención de episodios, pero también en el control de síntomas interepisódicos y la inestabilidad. En este marco, también se ha agregado la valoración del impacto cognitivo/conductual de cada tratamiento como nueva categoría en la valoración de seguridad. Finalmente, se han indexado las recomendaciones para el tratamiento longitudinal, precediendo a aquellas destinadas al tratamiento de los episodios.

2.1 Ventajas y desventajas de este concepto

La asunción de este concepto implica ventajas y desventajas que el profesional de la salud debe conocer. Entre las ventajas, la más importante es que integra aquellos elementos clínicos que, hasta este momento,

- El objetivo final del tratamiento longitudinal de los TB es lograr la recuperación funcional del paciente.
- Los objetivos del tratamiento longitudinal a nivel clínico se fundamentan en modificar el curso de la enfermedad, con el fin de controlar los episodios en un marco de: 1) eutimia (control de los síntomas subsindrómicos); 2) estabilidad (control de las fluctuaciones anímicas interepisódicas); y 3) preservación cognitiva.
- El tratamiento longitudinal debe considerarse como “el tratamiento de los TB” y, por ende, iniciarse desde el mismo momento en el que se arriba al diagnóstico.
- El tratamiento de los episodios agudos debe subordinarse, en su estrategia, al tratamiento longitudinal. En consecuencia, se debe privilegiar en la selección de la terapéutica aquellas estrategias que sean eficaces para el tratamiento del episodio y que, además, presenten evidencia adecuada para el tratamiento longitudinal de los TB.

han mostrado mayor correspondencia con el nivel de recuperación funcional alcanzado durante el tratamiento. Así, el médico es alentado a integrarlos en el balance necesario para planear y monitorear un tratamiento. Por ejemplo, esta concepción permite entender que si el tratamiento de mantenimiento consigue evitar nuevos episodios –pero se incrementa el tiempo que transcurre con síntomas subsindrómicos– probablemente no se logre una recuperación funcional. De la misma manera, un tratamiento que controle los episodios y síntomas –pero, a la vez produzca efectos cognitivos adversos significativos– también tendrá altas probabilidades de no lograr esa recuperación.

Por otra parte, esta forma de concebir el tratamiento longitudinal de los TB implica una actualización conceptual que prepara al profesional para cuando, en un futuro cercano, se puedan incluir herramientas y parámetros de sistemas de monitoreo provenientes del uso de *wereables*, como *smartphones* y otros dispositivos móviles (Insel, 2018). Estas aproximaciones, actualmente en fases de prueba y desarrollo, podrían brindar datos continuos respecto del ánimo y el humor de las personas en tratamiento ya que proporcionarían un monitoreo detallado de los elementos clínicos interepisódicos aquí brevemente discutidos (Faurholt-Jepsen et al., 2015).

Sin embargo, asumir este concepto de tratamiento implica también una serie de desventajas que inexorablemente deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, es necesario aceptar que, en el momento actual, esto implica convivir con una reducción en la cantidad y la calidad de la evidencia disponible respecto del tratamiento continuo de los TB. En los últimos veinte años, la mayoría de los estudios destinados a evaluar la eficacia de los tratamientos en el período intercrítico de esta patología ha utilizado metodologías cuyo objetivo principal fue evaluar el tiempo transcurrido entre episodios, sin tener en cuenta los síntomas subsindrómicos, la inestabilidad del humor y la cognición. En segundo lugar, existen muy pocos datos respecto del impacto de diferentes tratamientos en el nivel de recuperación alcanzado. Finalmente, y como se discute a continuación, para poder utilizar un concepto ampliado de tratamiento longitudinal de los TB, el profesional de la salud debe ampliar también el conjunto de parámetros clínicos con los cuales monitorear los resultados de sus esfuerzos terapéuticos.

3. Inicio y monitoreo del tratamiento longitudinal

3.1 ¿Cuándo se debe comenzar el tratamiento farmacológico longitudinal de los TB?

El tratamiento longitudinal de los TB debe iniciarse tras el diagnóstico de la patología, independientemente de si se realiza durante un episodio agudo o durante un período intercrítico.

3.2. ¿Cuándo suspender el tratamiento farmacológico longitudinal?

Actualmente no se cuenta con tratamientos que determinen una corrección definitiva de los síntomas ocasionados por los TB. Por lo que, al igual que en otras enfermedades crónicas –como la hipertensión arterial o la migraña–, el tratamiento farmacológico debe ser continuo y acompañar al paciente a lo largo de todas las etapas de su vida. Esto implica adaptaciones debidas a las modificaciones generadas por el proceso normal de envejecimiento (por ejemplo, un ajuste de las dosis de los medicamentos antipsicóticos en relación con la normal disminución del *turnover* dopaminérgico determinado por la edad) o por modificaciones generadas durante ciclos vitales tales como el ovulatorio o eventos como el embarazo.

3.3 Parámetros clínicos sugeridos para monitorear la eficacia del tratamiento

En esta guía se considera que el principal objetivo del tratamiento de los TB es permitir que la persona afectada vuelva a presentar un nivel de funcionamiento psicosocial adecuado a sus potencialidades y equivalente al exhibido antes del inicio de la enfermedad. En efecto, esto es, en esencia, la definición de “recuperación funcional”. Habitualmente, el principal parámetro que se utiliza para evaluar la eficacia del tratamiento longitudinal de los TB –tanto en la investigación terapéutica como en el ámbito clínico– es el tiempo transcurrido entre episodios. Por un lado, para probar la eficacia de un tratamiento en la investigación, se utiliza la curva de sobrevida de Kaplan-Meier como metodología estándar, en la cual se evalúa la capacidad para retrasar o evitar un nuevo episodio. Por el otro, en el ámbito clínico, se usa habitualmente un criterio similar al poner como objetivo principal del tratamiento longitudinal la prevención de nuevos episodios anímicos: el potencial sufrimiento, el peligro vital y la destrucción en la red sociolaboral que determinan los episodios maníacos y depresivos justifican sobradamente esto. Sin embargo, al tomar como parámetro principal la prevención de episodios, se deja de lado o se subestima la evaluación del tiempo transcurrido con síntomas, las fluctuaciones subsindrómicas y el funcionamiento cognitivo, variables que han demostrado

ser las que mejor se correlacionan con la recuperación funcional alcanzada a lo largo del tratamiento.

Por esta razón, los estudios observacionales realizados en poblaciones en condiciones de tratamiento usual tienen especial relevancia a la hora de ponderar la evidencia respecto del tratamiento longitudinal de los TB.

En el contexto clínico, una solución accesible es utilizar la técnica de gráfica del ánimo/humor como herramienta clínica estándar en el tratamiento de personas afectadas por TB (Yatham et al., 2018). Esta simple práctica, usada por Kraepelin, consiste en un asentamiento analógico visual que permite anotar fácilmente el tiempo y la intensidad con que un paciente sufre los diversos síntomas de la enfermedad a lo largo de su evolución. La gran ventaja de este sistema –por sobre aquellos que utilizan uno narrativo tradicional– es que permite al profesional acceder “de un solo vistazo” a largos períodos de evolución e integrar diversos parámetros clínicos y terapéuticos. Dicho de otro modo, facilita obtener una visión ampliada de la evolución de los trastornos y ayuda a comprender perceptivamente el resultado del tratamiento.

Por las razones expuestas, estas guías recomiendan fuertemente a los profesionales de la salud utilizar la técnica del gráfico del humor (*mood chart*) para el seguimiento cotidiano del tratamiento longitudinal de los TB.

En la actualidad, existe una amplia variedad de modelos de *mood charts* que pueden utilizarse de un modo verdaderamente satisfactorio.

3.4. Parámetros de seguridad para monitorear la eficacia del tratamiento longitudinal

Continuando con la metodología utilizada en el Consenso de 2010, y luego de haber sido replicada por otras guías, en este Consenso se emplea un esquema visual destinado a integrar la evidencia de eficacia y seguridad con el objetivo de facilitar su valoración por parte de los profesionales de la salud (Strejilevich et al., 2010a). Para tal fin, los potenciales efectos adversos de los diferentes tratamientos farmacológicos fueron divididos en: a) corto y largo plazo; y b) generales, extrapiramidales y metabólicos. Además, como novedad, en esta guía se incluye una ponderación de los efectos cognitivos y conductuales de los regímenes farmacoterapéuticos. Finalmente, se incorporó en esta integración de datos el nivel de seguridad de cada tratamiento en mujeres en edad reproductiva.

4. Tratamiento farmacológico longitudinal: análisis de la evidencia y de los niveles de recomendación

A la hora de evaluar la efectividad de un tratamiento que potencialmente deberá sostenerse por decenas de años, resulta crítico establecer tanto su eficacia como su seguridad. De este modo, con el fin de determinar los niveles de recomendación para el tratamiento longitudinal en este Consenso, se han sopesado estas dos variables críticas para cada tratamiento.

Al igual que en otros consensos, en estas guías se ha incorporado un orden jerárquico para establecer prioridades dentro de cada nivel de recomendación (Yatham et al., 2018). De este modo, aquellos fármacos analizados primero presentan un nivel jerárquico más alto de recomendación. No obstante, un tratamiento que presente nivel 1 de evidencia respecto de su eficacia para el tratamiento longitudinal puede ser considerado con nivel 2 de recomendación en virtud de su nivel de seguridad a largo plazo.

4.1. ¿Cuáles son los criterios que se deben tener en cuenta en el momento de elegir un fármaco para iniciar el tratamiento longitudinal?

Si el diagnóstico de TB se realiza durante un período intercrítico, el médico deberá elegir aquella opción terapéutica que posea mejor evidencia de eficacia para el tratamiento longitudinal integral y mayor seguridad en el largo plazo. En el caso de que el paciente sea una mujer joven en edad reproductiva, en la evaluación de seguridad deben incluirse los criterios *ad hoc* comprendidos en este Consenso.

Si el diagnóstico se realiza durante un episodio agudo, el tratamiento debe subordinarse, en la medida de lo posible, a las directivas generales para el tratamiento longitudinal. Esto implica que se debe priorizar la elección de aquellos fármacos que combinen evidencia para el tratamiento del episodio con la mejor evidencia para el tratamiento longitudinal.

El segundo elemento que el médico debe tener en cuenta a la hora de elegir un fármaco durante el tratamiento de un episodio agudo es su seguridad a largo plazo. De esta manera, si se está sopesando la elección de dos tratamientos (A y B, por ejemplo) con efectividad similar para el tratamiento del episodio agudo y para el tratamiento longitudinal, pero A tiene un buen perfil de efectos adversos de corto plazo y menor seguridad en el largo plazo, y B no tan bueno en el corto plazo, pero mayor seguridad que A en el largo plazo, B debería ser el tratamiento elegido. Esto es así

porque, más allá de la evidencia, la respuesta individual sigue siendo heterogénea y, en general, a nivel clínico, se respeta la regla implícita que establece que “el tratamiento que funciona no se cambia”. En otras palabras, si el médico eligiera A y el hipotético paciente respondiese favorablemente, tanto en el tratamiento del episodio como en el longitudinal, este debería continuarse a pesar de que, de haberse elegido B y el paciente haber respondido igualmente bien, hubiese tenido la posibilidad de soportar una carga menor de efectos adversos en el largo plazo (Coryell, 2009).

4.2. Litio

Actualmente, este Consenso considera que el litio es la primera opción para el tratamiento de los TB, tanto para la población general como para mujeres en edad reproductiva.

La cantidad y la calidad de la evidencia respecto del tratamiento longitudinal de los TB con litio en monoterapia lo pone por encima de las demás opciones terapéuticas disponibles (Tondo et al., 1998a; Miura et al., 2014; Kishi et al., 2021; Gomes et al., 2022). Por otra parte, pese a que, como todo tratamiento, presenta riesgos y efectos adversos significativos en el largo plazo –como su capacidad de producir hipotiroidismo y glomerulonefritis intersticial–, su nivel de seguridad metabólica (Gomes da Costa et al., 2022), cognitiva (Burdick et al., 2020), conductual (Szmulewicz et al., 2016) y confort a largo plazo, es mayor al de otras opciones terapéuticas.

Nivel de recomendación: I en población general.

Nivel de recomendación: I en mujeres en edad reproductiva.

Adicionalmente, existe evidencia consistente que muestra que el tratamiento con litio está asociado a un menor riesgo de muerte por suicidio (Smith y Cipriani, 2017). Esto sería independiente del efecto sobre las fluctuaciones anímicas e incluso se extendería a trastornos anímicos no bipolares (Tondo et al., 2020). Asimismo, una serie de datos coincidentes señalan que la exposición al litio –tanto si forma parte de un tratamiento como a aquel ingerido pasivamente en el agua o alimentos– estaría vinculado con un menor riesgo de padecer demencias tipo Alzheimer (Velosa et al., 2020).

Por estas razones, el litio debe ser considerado, en general, como la primera opción farmacoterapéutica. Es importante que el médico recuerde esto al inicio del tratamiento ya que, de resultar eficaz, la elección

de otra opción para el tratamiento longitudinal determinará el compromiso de continuarlo por un largo plazo y, consecuentemente, generar un costo mayor de efectos adversos que el que se hubiese obtenido al escoger el litio. Este concepto adquiere aún mayor relevancia en el caso del tratamiento de mujeres jóvenes en edad reproductiva, ya que el litio es el tratamiento considerado de mayor seguridad teratogénica.

Finalmente, un elemento importante para considerar al litio como primera elección en el tratamiento longitudinal de los TB es su relación costo/efectividad. A la mayor eficacia y seguridad del litio respecto de otras opciones terapéuticas se suma su menor costo: al momento de la elaboración de este Consenso, un tratamiento con litio con 900 mg/día presenta un costo 30 % menor al de un tratamiento con 200 mg/día de lamotrigina y 50 % menor al de uno con 300 mg/día de quetiapina.

Pocas razones pueden determinar que el litio no sea elegido como primera opción de tratamiento tales como: a) enfermedad renal severa o riesgo significativo de padecerla; y b) psoriasis severa.

4.2.1. Niveles de evidencia

Este Consenso considera que el litio es el único tratamiento que alcanza nivel 1 de evidencia respecto del tratamiento longitudinal integral. Los argumentos que sustentan este criterio se enumeran a continuación.

- Si bien la evidencia disponible respecto de la eficacia del litio sobre el control longitudinal de síntomas subsindrómicos es escasa, resulta significativamente mayor a la de todos los otros tratamientos disponibles. Como ejemplo, un estudio que comparó el litio con quetiapina en el tratamiento de mantenimiento luego del primer episodio maníaco encontró que, al año de seguimiento, el primero resultó más eficaz que la segunda en el control de síntomas maníacos y depresivos. Además, el nivel de recuperación funcional alcanzado fue notablemente mayor entre los pacientes tratados con litio que aquellos tratados con quetiapina (Berk et al., 2017).
- El litio presenta evidencia de mayor calidad que otras opciones terapéuticas porque su eficacia ha sido demostrada con diseños que no incluyen muestras enriquecidas y, en consecuencia, estos esquemas no se ven alterados por sesgos que afectan la validez interna de los resultados. Por ejemplo, en el estudio que probó la eficacia de quetiapina en la prevención de episodios en TB, los pacientes que ingresaron habían respondido a este principio

activo durante el tratamiento del episodio agudo, mientras que aquellos que no lo hicieron (es decir, aproximadamente el 50 %) fueron descartados. Por tanto, cuando estos pacientes entraron a la fase de seguimiento, unos fueron aleatorizados a continuar con el tratamiento con el que habían sido tratados exitosamente durante su último episodio, mientras que a los demás se les discontinuó rápidamente quetiapina y luego se les administró litio. No obstante, este último resultó equipotente a quetiapina (Weisler et al., 2011).

- c. A diferencia de otras opciones terapéuticas, la información acerca del litio proviene de estudios longitudinales observacionales de decenas de años de duración, tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos. Recientemente, una revisión de estos estudios encontró que en ocho de los nueve seguimientos identificados –que incluyeron más de 1.400 pacientes– el tratamiento longitudinal con litio en monoterapia estuvo asociado con mejores resultados que valproato, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, carbamazepina y varios antipsicóticos típicos y atípicos (Kessing et al., 2018).
- d. Existen estudios realizados con diseño en espejo y basados en técnicas de *mood charts* que permiten observar cambios significativos en el curso evolutivo de los TB durante el tratamiento con litio, con un nivel de calidad no disponible para otros tratamientos (Baastrup y Schou, 1967).
- e. Finalmente, un reanálisis de los estudios longitudinales de litio versus placebo y olanzapina –con una técnica destinada a evaluar la eficacia entre episodios– mostró que el litio disminuía la carga de síntomas depresivos intercríticos, mientras que lamotrigina y olanzapina no lo hacían (Tohen et al., 2018) (ver Tabla 4).

4.3. Lamotrigina

Este Consenso considera que lamotrigina tiene un nivel de recomendación 1 tanto para la población general

como para mujeres en edad reproductiva y que está por debajo del litio en su nivel de jerarquía. Si bien el nivel global de evidencia es inferior al de quetiapina, su nivel de seguridad y confort en el tratamiento longitudinal es claramente superior. Por otra parte, junto al litio, es una de las opciones terapéuticas de mayor seguridad para el tratamiento durante el embarazo.

Nivel de recomendación: I en población general.

Nivel de recomendación: I en mujeres en edad reproductiva.

4.3.1. Niveles de evidencia

Lamotrigina presenta nivel de evidencia 2 en el tratamiento longitudinal integral. Dos grandes ensayos controlados y aleatorizados de 18 meses de duración con este principio activo como monoterapia (50 y 200 mg/día) retrasaron significativamente el tiempo de intervención para un nuevo episodio de manía, hipomanía, depresión o episodios mixtos (Bowden et al., 2003; Calabrese et al., 2003). El hecho de que lamotrigina resultase eficaz en la prevención de episodios maníacos reviste un interés especial ya que, a diferencia de otros fármacos anticonvulsivantes usados en el tratamiento de los TB (como valproato y carbamazepina), lamotrigina tiene evidencia negativa en el tratamiento de la manía aguda (Glaxo Smith Kline, 2003, data on file). Análisis conjuntos de estos ensayos mostraron que lamotrigina sería más eficaz en la prevención de episodios depresivos que el litio y menos eficaz que este en la prevención de episodios maníacos. Los estudios de lamotrigina deben considerarse como “parcialmente enriquecidos” ya que, en su diseño, la fase *run-in* no fue incluida con el objetivo de aumentar la señal de la molécula en estudio sino de sortear la necesidad de titular lentamente este principio activo y evitar la aparición de reacciones cutáneas agudas en algunos pacientes (Goldsmith et al., 2004) (ver Tabla 5).

Tabla 4. Resumen de evidencia para el litio

| Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|-----|-----|----|---|
| Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| ● | ● | ● | ● | ● | ◐ | ++ | ++ | + | + | + |

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

Tabla 5. Resumen de evidencia para lamotrigina

| Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|-----|-----|----|---|
| Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| ● | ● | ● | ■ | ● | n/a | + | + | - | ++ | + |

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.4. Quetiapina

En este Consenso se considera que quetiapina tiene nivel 1 de recomendación (siguiendo en orden jerárquico al litio y lamotrigina) y nivel 2 en mujeres en edad reproductiva, dado que puede aumentar el riesgo de desarrollar diabetes gestacional. Quetiapina no ha podido demostrar mayor eficacia que el litio (Berk et al., 2017; Weiss et al., 2011) y presenta un menor nivel de seguridad metabólico (Gomes da Costa et al., 2022; Suppes et al., 2013) y cognitivo (Szmulewicz et al., 2016) respecto de este último. Si bien quetiapina –a diferencia de lamotrigina– tiene una cantidad mayor de estudios y su evidencia se extiende al tratamiento de los episodios maníacos, su mayor carga de efectos adversos metabólicos y cognitivos a largo plazo la colocan por debajo de ella.

Nivel de recomendación: 1 en población general.

Nivel de recomendación: 2 en mujeres en edad reproductiva.

4.4.1. Niveles de evidencia

En este Consenso, quetiapina en monoterapia tiene nivel 3 de evidencia para el tratamiento longitudinal integral y nivel 1 para la prevención de episodios maníacos y depresivos. Este criterio de calificación está justificado por el hecho de que la evidencia de quetiapina en el tratamiento longitudinal se limita a un estudio de menos de 6 meses de duración y con una muestra altamente enriquecida, en donde se comparó esta sustancia versus litio y placebo. Si bien quetiapi-

na resultó más eficaz que el placebo en la prevención de episodios maníacos y depresivos, no superó al litio, pese al enriquecimiento de la muestra (Weiss et al., 2011). Por otra parte, un estudio con una población no enriquecida –que comparó litio versus quetiapina en el tratamiento longitudinal tras un primer episodio maníaco– mostró una clara superioridad del litio tanto para los síntomas maníacos y depresivos como para el nivel de recuperación funcional alcanzado (Berk et al., 2017). Si bien dos estudios de diseño enriquecido –que evaluaron la eficacia de quetiapina versus placebo como terapia adjunta al litio o valproato en el tratamiento de mantenimiento– encontraron una diferencia significativa en la prevención de episodios en aquellos pacientes que continuaron con quetiapina, esto no determinó una ventaja en su nivel de funcionamiento (Suppes et al., 2013) (ver Tabla 6).

4.5. Valproato

Para este Consenso, valproato presenta un nivel de recomendación 1 para el tratamiento longitudinal en la población general, ubicándose jerárquicamente por detrás del litio, lamotrigina y quetiapina. Sin embargo, presenta un nivel 4 de recomendación para el tratamiento longitudinal de mujeres diagnosticadas con TB y en edad reproductiva debido a sus graves efectos adversos teratogénicos y sobre el balance hormonal femenino.

Nivel de recomendación: 1 en población general.

Nivel de recomendación: 4 en mujeres en edad reproductiva.

Tabla 6. Resumen de evidencia para quetiapina

| Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|------|-----|----|----|
| Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| ● | ● | ● | ● | ● | ■ | ++ | ++++ | ++ | ++ | ++ |

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.5.1. Niveles de evidencia

Se ha determinado que el valproato tiene nivel de evidencia 3 para el tratamiento longitudinal integral, nivel 1 para la prevención de episodios maníacos y nivel 2 para la prevención de depresiones. Este juzgamiento de los niveles de evidencia puede resultar particularmente controversial (Yatham et al., 2018) ya que, si bien junto al litio, valproato es otro medicamento que ha sido probado en un estudio de mantenimiento con un diseño no enriquecido, al igual que el litio, no se diferenció del placebo. Posteriormente, la eficacia del valproato en mantenimiento ha sido probada en otros estudios de menor magnitud –que, a su vez, fueron metaanalizados por dos estudios– y se encontró que este fármaco es superior al placebo en la prevención de episodios de los TB: NNT = 8 (Cipriani et al., 2013); y NNT = 6 (Yee et al., 2021). En uno de ellos, la efectividad sobre la prevención de manías fue superior a la prevención de depresiones (Cipriani et al., 2013); en el otro, fue similar para ambos tipos de episodios (Yee et al., 2021). Además, un estudio observacional, académico, dedicado a comprobar la eficacia del tratamiento junto con el litio encontró que la combinación resultó menos eficaz que el litio en monoterapia en la prevención de episodios maníacos y especialmente en la prevención de episodios depresivos (Geddes et al., 2010) (ver Tabla 7).

4.6. Carbamazepina

Este Consenso considera que carbamazepina presenta nivel 1 de recomendación para la población general de sujetos masculinos y nivel 2 de recomendación para mujeres en edad reproductiva. Se lo considera jerárquicamente al mismo nivel que el valproato, aunque se admite que existe más experiencia práctica con este último principio activo. Una serie de observaciones clínicas no probadas adecuadamente recomiendan el uso de carbamazepina en aquellos pacientes que no han respondido al litio y presentan sintomatología atípica (por ejemplo, impulsividad marcada). Sus múltiples interacciones medicamentosas pueden determinar que el nivel de recomendación sea menor en aquellos pacientes polimedicados.

Nivel de recomendación: 1 en población general.

Nivel de recomendación: 2 en mujeres en edad reproductiva.

4.6.1. Niveles de evidencia

Carbamazepina fue el segundo fármaco que presentó evidencia positiva para el tratamiento longitudinal de los TB luego del litio, y su eficacia fue una de las fuentes de inspiración para la influyente hipótesis del *kindling* (Post et al., 1992). El hecho de que los primeros trabajos se hayan realizado en Japón y que los posteriores no hayan resultado de interés para la industria –dado que carbamazepina perdió tempranamente su patente– propició que los estudios de mantenimiento hayan sido mayormente académicos y con metodologías que dificultan las comparaciones con otros principios activos. Sin embargo, en una revisión reciente, Grunze y colaboradores destacan que, de todos modos, los datos disponibles que incluyen estudios controlados y aleatorizados contra placebo y litio son suficientes para categorizar a carbamazepina como un estabilizador del ánimo “clase A”; es decir, como una droga eficaz en el tratamiento de la manía y su prevención y que, al mismo tiempo, no causa depresión. Más aún, estos autores consideran que la evidencia de carbamazepina es superior a la del valproato (Grunze et al., 2021) (ver Tabla 8).

4.7. Aripiprazol

Nivel de recomendación: 2 en sujetos masculinos.

Nivel de recomendación: 2 en mujeres en edad reproductiva.

Este Consenso considera que aripiprazol presenta nivel de recomendación 2 tanto para la población general como para mujeres en edad reproductiva. Esto queda justificado por el hecho de que, en el estudio de mantenimiento, aripiprazol no fue más efectivo que el placebo en la prevención de depresiones. Por otro lado, si

Tabla 7. Resumen de evidencia para valproato

| Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|-----|-----|----|------|
| Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| ● | ● | ● | ● | ● | ● | +++ | +++ | + | ++ | ++++ |

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

Tabla 8. Resumen de evidencia para carbamazepina

| Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|-----|-----|----|-----|
| Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| ● | ● | ● | ● | ● | ● | +++ | ++ | - | ++ | +++ |

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

bien su seguridad respecto de los efectos adversos metabólicos en el largo plazo podría ser mayor que la de quetiapina, su mayor capacidad de producir síntomas extrapiramidales y apatía compensan esa ventaja.

4.7.1. Niveles de evidencia

En este Consenso se considera que aripiprazol presenta grado de evidencia 3 para el tratamiento longitudinal integral, grado 1 para la prevención de manía y no presenta evidencia para la prevención de depresiones. En el estudio que permitió la aprobación del aripiprazol por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de mantenimiento del TB I, este antipsicótico resultó más eficaz que el placebo para prevenir episodios maníacos; sin embargo, no mostró el mismo perfil farmacoterapéutico para los episodios depresivos, aun cuando los pacientes hubiesen tenido un último episodio maníaco tratado exitosamente con aripiprazol. A esta limitación de su eficacia se suma que estos estudios fueron realizados en un plazo de seguimiento de 6 meses (es decir, un período de tiempo inadecuadamente corto para establecer mayores certezas respecto de su eficacia en el tratamiento longitudinal de los TB) (Keck et al., 2006; Keck et al., 2007) (ver Tabla 9).

4.8. Olanzapina

En esta guía se considera que olanzapina presenta un nivel 3 de recomendación tanto para la población general como para mujeres en edad reproductiva. Estos hechos están fundamentados en su bajo nivel de seguridad metabólica y sus desfavorables efectos cognitivos y conductuales en el largo plazo.

Nivel de recomendación: 3 en población general.

Nivel de recomendación: 3 en mujeres en edad reproductiva.

4.8.1. Niveles de evidencia

En este Consenso se considera que olanzapina presenta grado 2 de evidencia para el tratamiento longitudinal integral, grado 1 para la prevención de manía y grado 2 para la prevención de depresiones. A este respecto, es necesario entender que, si bien olanzapina tiene una cantidad de evidencia adecuada para la prevención de episodios, los estudios han sido realizados con un diseño altamente enriquecido (Tohen et al., 2005; Tohen et al., 2006). En un reanálisis –que utilizó la técnica MOAT del estudio de mantenimiento de olanzapina versus litio– se encontró que los pacientes en tratamiento con olanzapina pasaron más tiempo bajo síntomas de depresión que aquellos tratados con litio (Tohen et al., 2016) (ver Tabla 10).

4.9. Lurasidona como tratamiento adjunto

Nivel de recomendación: 3 en población general.

Nivel de recomendación: 3 en mujeres en edad reproductiva.

4.9.1. Niveles de evidencia

Para este Consenso, lurasidona presenta nivel 4 de evidencia tanto en el tratamiento longitudinal integral como en la prevención de episodios maníacos y depresivos.

Tabla 9. Resumen de evidencia para aripiprazol

| Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|-----|-----|-----|----|
| Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| ● | ● | ■ | ● | ■ | ● | ++ | +++ | +++ | +++ | ++ |

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

Tabla 10. Resumen de la evidencia para olanzapina

| Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|------|-----|-----|-----|
| Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| ● | ● | ● | ● | ● | ● | +++ | ++++ | +++ | +++ | +++ |

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

Lurasidona ha demostrado eficacia en el tratamiento de los episodios depresivos y mixtos; no obstante, no ha sido ensayada en el tratamiento del episodio maníaco. Aunque se han iniciado estudios controlados y aleatorizados de mantenimiento con lurasidona en monoterapia, al momento de la elaboración de este Consenso sus resultados no están disponibles. Reportes respecto de pacientes que continuaron con lurasidona como medicamento adjunto tras el tratamiento de un episodio depresivo muestran que este principio activo podría mejorar el control de los síntomas y los episodios depresivos (Pikalov et al., 2017). Sin embargo, en el ensayo controlado y aleatorizado que evaluó su eficacia como tratamiento adjunto al litio o a valproato, lurasidona no se diferenció significativamente del placebo (Calabrese et al., 2017) (ver Tabla 11).

4.10. Medicamentos con evidencia nivel 4 en el tratamiento longitudinal de los TB

Existen algunos medicamentos con evidencia para el tratamiento de los episodios maníacos, depresivos y mixtos; sin embargo, no tienen evidencia experimental adecuada para el tratamiento longitudinal de los TB en monoterapia. De todos modos, algunos de ellos suelen ser habitualmente utilizados en el tratamiento y cuentan con el aval de la experiencia clínica, por lo que son considerados con nivel 3 de recomendación y nivel 4 de evidencia para el tratamiento longitudinal de los TB.

4.10.1. Cariprazina

Este principio activo tiene nivel 1 de recomendación y evidencia para el tratamiento longitudinal de los TB

y evidencia nivel 2 para el tratamiento de episodios maníacos, depresivos y mixtos en estudios de corto plazo (Calabrese et al., 2015; Early et al., 2020; McIntyre et al., 2020). Sin embargo, hasta el momento, no se dispone de datos respecto de estudios a largo plazo, aunque de la experiencia de su uso se desprende que podría cumplir un papel importante en el tratamiento de mantenimiento como medicamento adjunto a fármacos con nivel 1 de recomendación para el tratamiento longitudinal. La cariprazina presenta mayor seguridad metabólica y cognitiva en relación a otros antipsicóticos, pero un riesgo elevado de extrapiramidalismo (especialmente acatisia).

4.10.2. Clozapina

Clozapina carece de evidencia nivel 1 para el tratamiento de los TB. Sin embargo, existe un extendido consenso de la utilidad de este medicamento en casos resistentes a tratamientos con primer nivel de recomendación (Armitage et al., 2004; Fehr et al., 2005). Su elevado riesgo metabólico y sedación son los mayores factores limitantes de su uso.

4.10.3. Modafinilo

Modafinilo presenta nivel 3 de recomendación para el tratamiento longitudinal integral y nivel 1 de evidencia para el tratamiento de episodios depresivos (Szmulewicz et al., 2017). Un estudio abierto de 6 meses de duración encontró que el uso de este medicamento como tratamiento adjunto sería efectivo en el control de síntomas depresivos intercríticos (Ketter et al., 2016).

Tabla 11. Resumen de la evidencia para lurasidona como tratamiento adjunto

| Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|-----|-----|----|----|
| Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| ● | ● | ● | N/A | ● | ● | ++ | +++ | +++ | ++ | !? |

Nota. Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

4.10.4. Pramipexol

Pramipexol presenta nivel 3 de recomendación para el tratamiento longitudinal integral y nivel 1 de evidencia para el tratamiento de episodios depresivos (Szmulewicz et al., 2017; Tundo et al., 2019). Una revisión abocada al estudio de los efectos del pramipexol en el TB encontró que la conocida efectividad en los episodios depresivos se podría extender al tratamiento a largo plazo en combinación con otro fármaco (De'll'Osso et al., 2013), aunque con ciertos problemas en su tolerabilidad. Un análisis retrospectivo de pacientes bipolares tratados en forma prolongada con pramipexol (es decir, en promedio, por 9 meses) encontró que su uso podría ser seguro y generar efectos aditivos en el control de síntomas depresivos (El-Mallakh et al., 2010) (ver Tabla 12).

5. ¿Cómo y cuándo se debe considerar que el tratamiento longitudinal está resultando efectivo?

Para responder esta pregunta, es necesario recordar que el objetivo del tratamiento longitudinal es modificar el curso de la enfermedad, con el fin de moderar los episodios, en un marco de control de síntomas subsindrómicos, estabilidad y preservación cognitiva. Por lo tanto, lo primero que se debe definir es si el tratamiento está modificando de manera positiva el curso de la enfermedad, hecho que, en la práctica médica, puede resultar una tarea verdaderamente compleja. Los TB son sumamente heterogéneos en su evolución: mientras que un paciente puede tener un patrón que implique uno o dos episodios al año, otro puede presentar episodios cada dos o tres años. Por otro lado, algunas personas pueden sufrir episodios de gravedad y no presentar síntomas y mantenerse estables entre episodios; sin embargo, otras pueden exhibir epis-

dios de leves a moderados y sufrir una importante carga de síntomas subsindrómicos y alta inestabilidad del humor entre ellos (Martino et al., 2016). Por lo tanto, el profesional de la salud debe considerar la evolución previa al tratamiento longitudinal para definir la eficacia del tratamiento en curso, lo que resalta una vez más la conveniencia de usar la técnica de gráfico del humor o mood charts.

No obstante, cuando el tratamiento longitudinal se inicia luego de un primer episodio, el análisis mencionado no es viable ya que el paciente no posee un patrón evolutivo previo para realizar una correcta contrastación. En efecto, en estos casos, el médico debe contemplar esta situación y, en la medida de no presentarse nuevos episodios, privilegiar el manejo de la sintomatología subsindrómica y la inestabilidad del humor, ya que la ausencia de nuevos episodios podría deberse simplemente al perfil evolutivo de la enfermedad en esa persona en particular.

5.1. ¿Cuánto tiempo es necesario esperar para poder evaluar la eficacia del tratamiento longitudinal?

Hasta el presente no se ha establecido con precisión cuál es el tiempo mínimo de espera para definir si el tratamiento longitudinal está resultando efectivo. La experiencia clínica indica que, mientras que en algunos pacientes se puede observar rápidamente un cambio en su patrón evolutivo, otros, por el contrario, experimentan cambios progresivos que requieren más de un año para hacerse significativos.

La mayoría de los estudios aleatorizados y controlados que evaluaron los fármacos para el tratamiento de mantenimiento de los TB fueron realizados en períodos de seguimiento que no superan el año. Dicho de otro modo, la evidencia con la que se dispone actualmente respecto de estos medicamentos está limi-

Tabla 12. Resumen para medicamentos con evidencia nivel 4 en el tratamiento longitudinal de los TB

| | Tratamiento longitudinal | | | Tratamiento episodios | | | Seguridad | | | | |
|-----|--------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------|--------|-----------|------|-----|-----|-----|
| | Integral | Prevención manías | Prevención depresiones | Maníaco | Depresivo | Mixtos | Grales. | MTB | SEP | CC | ♀ |
| CPZ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ◐ | ++ | +++ | +++ | ++ | ?? |
| CZP | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | +++ | ++++ | + | +++ | +++ |
| MDF | ■ | N/A | ■ | N/A | ● | N/A | + | - | - | - | ?? |
| PMX | ■ | N/A | ■ | N/A | ● | N/A | ++ | - | - | ++ | ?? |

Nota. CPZ: cariprazina; CZP: clozapina; MDF: modafinilo; PMX: pramipexol; Grales.: efectos adversos generales; MTB: efectos adversos metabólicos; SEP: síntomas extrapiramidales; CC: efectos adversos cognitivos y conductuales; ♀: efectos adversos teratogénicos o de la mujer.

tada a esta ventana temporal y, por ende, se desconoce si una exposición más prolongada podría aumentar su eficacia o, en cambio, limitarla. El litio configura una excepción a esto último, ya que cuenta con datos provenientes de estudios observacionales realizados durante períodos prolongados (Baastrup y Schou, 1967; Kessing et al., 2018). En estos estudios, se puede observar que algunos pacientes presentan mejorías que se hacen evidentes más allá del primer año de exposición a este principio activo.

5.2. ¿Qué otros factores, además del fármaco elegido, pueden incidir en la eficacia del tratamiento longitudinal?

5.2.1. Nivel de cumplimiento del tratamiento

Como todo tratamiento médico, el primer factor que debe chequearse es el nivel de cumplimiento terapéutico. En este sentido, se calcula que menos del 40 % de las personas afectadas por TB tienen un adecuado cumplimiento del tratamiento (Colom et al., 2000) y cerca del 40 % se automedica (Strejilevich et al., 2013). Por esta razón es conveniente que, una vez que se ha iniciado el tratamiento longitudinal, se promueva el proceso psicoeducativo.

5.2.2. Manejo del nivel de hormonas tiroideas durante el tratamiento longitudinal

Los niveles de hormonas tiroideas deben ser monitoreados a lo largo del tratamiento longitudinal de los TB, especialmente en aquellos pacientes que están en tratamiento con litio. Este monitoreo no debe ser considerado solamente como el control de un efecto adverso sino más bien como el de una variable de importancia en el control de estos desórdenes. Un estudio longitudinal encontró que los niveles de tirotrófina (TSH) superiores a 2.4 μ IU/ml se asociaban a un riesgo mayor de sufrir recaídas depresivas (Frye et al., 2009). Además, un estudio aleatorizado y controlado de excelente diseño encontró que la prescripción de T4 resultó eficaz en el control de pacientes con ciclado rápido (Walshaw et al., 2018). Finalmente, otro estudio encontró que personas en tratamiento por TB con niveles anormalmente altos de TSH –pero niveles normales de hormonas T3 y T4– presentaban un rendimiento cognitivo significativamente menor que aquellas con niveles de TSH menores a 4 μ IU/ml (Martino y Strejilevich, 2015).

5.2.3. Fenómenos de discontinuación

Para evaluar la eficacia del tratamiento longitudinal, el

médico debe contemplar no solo los medicamentos de reciente prescripción sino también aquellos que eventualmente hayan sido retirados durante el proceso. En este contexto, un caso específico lo constituyen los medicamentos antidepresivos, ya que un porcentaje significativo de pacientes son diagnosticados con TB luego de haber recibido el diagnóstico de depresión mayor. En otras palabras, estas personas se encuentran bajo tratamiento con fármacos antidepresivos, y el inicio del tratamiento longitudinal de los TB no solo implica indicar un fármaco adecuado para esta patología sino también retirar los primeros, muchos de los cuales pueden generar fenómenos de discontinuación, incluso meses después de haberlos suprimido (Fava y Cosci, 2019). Por último, es necesario mencionar que los medicamentos antidepresivos pueden modificar de modo negativo el curso de la enfermedad, independientemente de la eficacia que pueda tener el tratamiento iniciado.

5.3 ¿Qué hacer ante la falta de respuesta en el tratamiento farmacológico longitudinal?

Una vez que se establece que el tratamiento longitudinal no está resultando eficaz, el médico puede tomar dos decisiones: a) cambiar de medicamento; o b) agregar un segundo medicamento. Si el fármaco que no resulta eficaz es alguno de los que tiene nivel 1 de recomendación y el paciente lo tolera adecuadamente, la estrategia se debería fundamentar en adjuntar un segundo fármaco con nivel 1 de recomendación para el tratamiento longitudinal. Esta aproximación farmacoterapéutica se basa en que una adecuada cantidad de evidencia muestra que la combinación de estos principios activos (litio, lamotrigina, valproato, quetiapina) determina una eficacia superior respecto del tratamiento en monoterapia. No obstante, el profesional de la salud debe ser consciente de que el incremento en la eficacia exhibido por el tratamiento combinado no resulta suficientemente considerable para utilizarlo desde el inicio. Por ejemplo, el estudio BALANCE (Geddes et al., 2010), diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento combinado entre litio y valproato, encontró que el tratamiento en monoterapia con litio determinaba un riesgo de recaídas –de todo tipo– del 59 %, con valproato del 69 % y, con la combinación, del 54 %. Sin embargo, cuando se examinaron los resultados en la prevención de episodios depresivos, el riesgo con litio en monoterapia fue del 32 %, con valproato del 46 %, y con la combinación del 36 % (es decir, incluso superior a la del litio en monoterapia).

La elección del fármaco para combinar dependerá, lógicamente, del principio activo en uso y de las particularidades de cada caso. Por ejemplo, en una persona en tratamiento con litio en monoterapia –que luego de un tiempo de exposición, cumplimiento y niveles adecuados de hormona tiroidea– no logra controlar los episodios o la sintomatología depresiva subsindrómica, la elección adecuada para la combinación sería lamotrigina. Si, en cambio, no se logra un control adecuado de la sintomatología maníaca, la elección adecuada sería: a) valproato, si se trata de un paciente masculino; o b) quetiapina o aripiprazol, si se trata de una mujer joven en edad reproductiva.

Por otro lado, si el paciente se encuentra en tratamiento con un fármaco que está por debajo de otros en los niveles de recomendación (por ejemplo, aripiprazol u olanzapina), la conducta del médico debería ser cambiar este medicamento por uno de mayor nivel de recomendación comparativo (por ejemplo, litio).

Abordaje psicosocial en el tratamiento de mantenimiento de los TB

Tres metaanálisis recientes han evaluado los efectos de diversos tratamientos sobre la reducción de recurrencias (Chatterton et al., 2017; Miklowitz et al., 2021; Oud et al., 2016), y otros dos metaanálisis, los resultados de la terapia cognitivo-conductual en particular (Ye et al., 2016; Chiang et al., 2017).

En conjunto, existe evidencia acumulada suficiente de que los tratamientos psicoterapéuticos adjuntos a la farmacoterapia –es decir, aquellos estructurados y diseñados de manera específica para el tratamiento del TB– son eficaces para reducir las recurrencias de nuevos episodios en el corto plazo, y probablemente en el largo plazo también. El metaanálisis más reciente (Miklowitz et al., 2021) muestra que la combinación de psicoterapia específica con farmacoterapia se asocia con una reducción más efectiva de las recurrencias en comparación con la farmacoterapia y el tratamiento usual (OR = 0.56; IC 95 % = 0.43-0.74). Con respecto a la adherencia farmacoterapéutica, los resultados del metaanálisis de MacDonald y colaboradores de 2016 arrojaron evidencia sólida de que las intervenciones pueden mejorarla (OR = 2.27; IC 95 % = 1.45-3.56). El efecto observado fue equivalente a un aumento del doble en las probabilidades de adherencia en el grupo de intervención con respecto al grupo control. Los estudios con un seguimiento de dos años informaron efectos positivos y duraderos en la adherencia.

En cuanto a las modalidades de tratamiento, en primer lugar, la psicoeducación en diferentes formatos y, en segundo lugar, la terapia cognitivo-conduc-

tual cuentan con la mayor evidencia en lo que respecta al número de estudios y resultados positivos. Estos dos abordajes, por su parte, comparten varios componentes activos que explicarían su efectividad y que, por lo tanto, formarían el núcleo de las intervenciones psicoterapéuticas basadas en la evidencia para la prevención de las recurrencias en el tratamiento del TB, y son: a) la provisión de información sobre la enfermedad y el tratamiento; b) el refuerzo de la adherencia; c) la identificación de prodromos; d) el mantenimiento de ritmos regulares; y e) la práctica de habilidades para el manejo de la enfermedad y sus consecuencias.

Finalmente, en lo que respecta al formato de las intervenciones psicoterapéuticas, existen disparidades en cuanto a la evidencia. El metaanálisis de Oud y colaboradores de 2016 favorece el formato de administración individual, mientras que el de Miklowitz y colaboradores de 2021 sugiere que los formatos grupales y familiares podrían ser más efectivos. Más allá de la efectividad, desde el punto de vista de su eficiencia, las intervenciones basadas en esquemas grupales podrían presentar ventajas sobre las individuales. Asimismo, el formato grupal ha mostrado beneficios sostenidos en dos estudios en el largo plazo (Buizza et al., 2019; Colom et al., 2009). La opción familiar, por su parte, podría resultar la más conveniente en el caso de adolescentes y adultos jóvenes convivientes, sobre todo cuando existen dificultades en la adaptación o en la comunicación familiar. De cualquier modo, cuando las opciones grupales o familiares no son viables, la psicoeducación individual y la terapia cognitivo-conductual constituyen alternativas con evidencia favorable. A continuación se resumen las recomendaciones para el abordaje psicoterapéutico del TB en la fase de mantenimiento.

Junto con las estrategias psicoterapéuticas dirigidas a la estabilización y la remisión sintomática, en el campo de las intervenciones psicosociales se ha evaluado el uso de herramientas de remediación cognitiva para mejorar los déficits cognitivos asociados al curso del TB. Esta aproximación involucra el entrenamiento directo de las funciones cognitivas, así como la adquisición de estrategias compensatorias y su aplicación en circunstancias de la vida cotidiana. Hasta el momento de la generación de este Consenso, no existe un metaanálisis sobre este abordaje. Sin embargo, una revisión sistemática reciente (Miskowiak et al., 2022) identificó seis ensayos aleatorizados y controlados: dos de ellos registraron efectos positivos en las medidas cognitivas primarias y, los otros cuatro,

- Cuando el paciente se encuentra estable, iniciar el programa de psicoeducación, con énfasis en las prácticas activas de habilidades para el manejo de la enfermedad (estrategias para la adherencia farmacológica, identificación de prodromos, mantenimiento de ritmos regulares y manejo del estrés como componentes nucleares), además de la provisión de información.
- La psicoeducación grupal presenta ventajas en cuanto a la eficiencia, la socialización y los efectos a largo plazo.
- Considerar la psicoeducación familiar (incluido el paciente) en el caso de adolescentes y adultos jóvenes convivientes, sobre todo cuando existen problemas de adaptación, sobrecarga y/o comunicación familiar.
- En los casos donde la opción grupal no fuera posible por cuestiones operativas (es decir, no se cuenta con el número suficiente de pacientes, el espacio físico no es el adecuado o los profesionales no están entrenados en el manejo de grupos) considerar como opciones válidas la psicoeducación individual con práctica de habilidades de manejo de la enfermedad o la terapia cognitivo-conductual para el TB.

en las medidas cognitivas secundarias. Un único estudio evidenció mejorías funcionales en la vida diaria, mientras que otros dos mostraron solo mejorías subjetivas. En fin, la literatura es verdaderamente limitada aún y no es posible sacar conclusiones sobre su eficacia. En consecuencia, se recomienda la indicación de remediación cognitiva únicamente en pacientes que muestren déficit cognitivo notorio, una vez que se hayan considerado y descartado otros factores que puedan explicar este déficit.

Conflicto de intereses: los autores declaran haber recibido honorarios como consultores, investigadores o conferencistas con el siguiente detalle, Andrea Abadi de Tecnofarma-Asofarma-Raffo; Julián Bustin de Megalabs; Sebastián Camino no refiere; Marcelo Cetkovich-Bakmas, de Abbott, Janssen-Cilag, Pfizer, Raffo, Tecnofarma, Novo-Nordisk, Gador, Lundbeck y GSK; Ricardo Corral Speaker o consultor de Lilly, Novartis, GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Indeco, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Servier, Bagó, Sanofy Aventis, Pharmastar, Chobet, Baliarda, Lunbeck, Teva y Casasco; Alejo Corrales de Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco y honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aharus, Dinamarca; Gerardo Garcia Bonetto de Janssen, Lunbeck, Pfizer, Boehringer, Sunovion, Otsuka, Baliarda, Teva y Sunovion. Luis Herbst de Janssen, Astra, Raffo y Gador; Eliana Marengo de Elea; Tomás Maresca de Lilly, Gador, Abbott, Pfizer, Casasco y Novo Nordisk; Carlos Morra de Abbot, Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, Bristol Myers Squibb, Astrazeneca, Pfizer, GSK, Servier, Lunbeck, Boeringer Ingelheim, Lilly, Novartis, GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Bagó, Chobet, Baliarda, Lunbeck y Teva; Juan Pessio no refiere; Daniel Sotelo de Janssen, GSK y Baliarda; Sergio Streljevich de Baliardia, Elea, TEVA, GSK, Janssen; Fernando Torrente no refiere; Gustavo Vázquez de AbbVie,

Allergan, CANMAT, Elea/Phoenix, Eurofarma, Gador, Janssen, Lundbeck, NeonMind Biosciences, Tecnofarma, Raffo, Otsuka, Psicofarma y Sunovion, y subvenciones para investigación de CAN-BIND, CIHR, PCH, KHSC y Queen's University; Juan José Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador, Pfizer, Pharmadorf y Bago; Manuel Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador y Montpellier.

Agradecimientos: los autores agradecen especialmente a la Mgtr. Amalia Beatriz Dellamea y al Dr. Diego Canseco, por sus aportes como editores científicos.

Referencias bibliográficas

- Armitage, R., Cole, D., Suppes, T., & Ozcan, M. E. (2004). Effects of clozapine on sleep in bipolar and schizoaffective disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 28(7), 1065–1070. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.048>
- Baastrup, P. C., & Schou, M. (1967). Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Archives of general psychiatry*, 16(2), 162–172. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1967.01730200030005>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Viguera, A. C. (1999). Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar disorders*, 1(1), 17–24. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.1999.10106.x>
- Bauer, M., Glenn, T., Alda, M., Bauer, R., Grof, P., Marsh, W., Monteith, S., Munoz, R., Rasgon, N., Sagduyu, K., & Whybrow, P. C. (2019). Trajectories of adherence to mood stabilizers in patients with bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0154-z>
- Berk, L., Hallam, K. T., Colom, F., Vieta, E., Hasty, M., Macneil, C., & Berk, M. (2010). Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. In *Human Psychopharmacology* (Vol. 25, Issue 1, pp. 1–16). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/hup.1081>
- Berk, M., Daglas, R., Dandash, O., Yücel, M., Henry, L., Hallam, K., Macneil, C., Hasty, M., Pantelis, C., Murphy, B. P., Kader, L., Damodaran, S., Wong, M. T. H., Conus, P., Ratheesh, A., McGorry, P. D., & Cotton, S. M. (2017). Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 210(6), 413–421. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186833>
- Bonsall, M. B., Wallace-Hadrill, S. M., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., & Holmes, E. A. (2012). Nonlinear time-series approaches in characterizing mood stability and mood instability in bipolar disorder. *Proceedings. Biological sciences*, 279(1730), 916–924. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.1246>

- Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., Yatham, L. N., Asghar, S. A., Hompland, M., Montgomery, P., Earl, N., Smoot, T. M., DeVeugh-Geiss, J., & Lamictal 606 Study Group (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 60(4), 392–400. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.392>
- Buizza, C., Candini, V., Ferrari, C., Ghilardi, A., Saviotti, F. M., Turrina, C., Nobili, G., Sabaudo, M., & de Girolamo, G. (2019). The Long-Term Effectiveness of Psychoeducation for Bipolar Disorders in Mental Health Services. A 4-Year Follow-Up Study. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00873>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Russo, M., Alda, M., Alliey-Rodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W., Bertram, H., Calabrese, J. R., Calkin, C., Conroy, C., Coryell, W., DeModena, A., Feeder, S., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., Gao, K., Garnham, J., ... Kelsoe, J. R. (2020). The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1743–1749. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0683-2>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Yocum, A. K., Altimus, C. M., Andreassen, O. A., Aubin, V., Belzeaux, R., Berk, M., Biernacka, J. M., Blumberg, H. P., Cleare, A. J., Diaz-Byrd, C., Dubertret, C., Etain, B., Eyler, L. T., Forester, B. P., Fullerton, J. M., Frye, M. A., Gard, S., Godin, O., ... McClinnis, M. G. (2022). Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative. *Bipolar disorders*, 24(7), 709–719. <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
- Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G., Yatham, L. N., Behnke, K., Mehtonen, O. P., Montgomery, P., Ascher, J., Paska, W., Earl, N., DeVeugh-Geiss, J., & Lamictal 605 Study Group (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(9), 1013–1024. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0906>
- Calabrese, J. R., Keck, P. E., Jr, Starace, A., Lu, K., Ruth, A., Laszlovszky, I., Németh, G., & Durgam, S. (2015). Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(3), 284–292. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>
- Calabrese, J. R., Pikalov, A., Streicher, C., Cucchiaro, J., Mao, Y., & Loebel, A. (2017). Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(9), 865–876. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.013>
- Chakrabarti, S. (2016). Treatment-adherence in bipolar disorder: A patient-centred approach. *World journal of psychiatry*, 6(4), 399–409. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i4.399>
- Chakrabarti, S. (2018). Treatment alliance and adherence in bipolar disorder. *World Journal of Psychiatry*, 8(5), 114–124. <https://doi.org/10.5498/wjp.v8.i5.114>
- Chatterton, M. L., Stockings, E., Berk, M., Barendregt, J. J., Carter, R., & Mihalopoulos, C. (2017). Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: Network meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 210(5), 333–341. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.195321>
- Chauhan, N., Chakrabarti, S., & Grover, S. (2022). Identifying Poor Adherence in Outpatients with Bipolar Disorder: A Comparison of Different Measures. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 13(1), 12–22. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736155>
- Chiang, K.-J., Tsai, J.-C., Liu, D., Lin, C.-H., Chiu, H.-L., & Chou, K.-R. (2017). Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 12(5), e0176849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176849>
- Chu, C.-S., Stubbs, B., Chen, T.-Y., Tang, C.-H., Li, D.-J., Yang, W.-C., Wu, C.-K., Carvalho, A. F., Vieta, E., Miklowitz, D. J., Tseng, P.-T., & Lin, P.-Y. (2018). The effectiveness of adjunct mindfulness-based intervention in treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 225, 234–245. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.025>
- Cipriani, A., Reid, K., Young, A. H., Macritchie, K., & Geddes, J. (2013). Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(10), CD003196. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003196.pub2>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Benabarre, A., & Gastó, C. (2000). Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(8), 549–555. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0802>
- Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., & Martínez-Arán, A. (2009). Group psychoeducation for stabilized Bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 260–265. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040485>
- Coryell, W. (2009). Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar disorders*, 11 Suppl 2, 77–83. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00712.x>
- Culpepper, L. (2014). The diagnosis and treatment of bipolar disorder: decision-making in primary care. *The primary care companion for CNS disorders*, 16(3), PCC.13r01609. <https://doi.org/10.4088/PCC.13r01609>
- Dell'Osso, B., & Ketter, T. A. (2013). Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. *International clinical psychopharmacology*, 28(6), 297–304. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283639015>
- Earley, W. R., Burgess, M. V., Khan, B., Rekeada, L., Suppes, T., Tohen, M., & Calabrese, J. R. (2020). Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Bipolar disorders*, 22(4), 372–384. <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
- Ehrlich, T. J., Ryan, K. A., Burdick, K. E., Langenecker, S. A., McClinnis, M. G., & Marshall, D. F. (2022). Cognitive subgroups and their longitudinal trajectories in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(3), 240–250. <https://doi.org/10.1111/acps.13460>
- El-Mallakh, R. S., Penagaluri, P., Kantamneni, A., Gao, Y., & Roberts, R. J. (2010). Long-term use of pramipexole in bipolar depression: a naturalistic retrospective chart review. *The Psychiatric quarterly*, 81(3), 207–213. <https://doi.org/10.1007/s11266-010-9130-6>
- Faurholt-Jepsen, M., Vinberg, M., Frost, M., Christensen, E. M., Bardram, J. E., & Kessing, L. V. (2015). Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17(7), 715–728. <https://doi.org/10.1111/bdi.12332>
- Fava, G. A., & Cosci, F. (2019). Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs. *The Journal of clinical psychiatry*, 80(6), 19com12794. <https://doi.org/10.4088/JCP.19com12794>
- Fekadu, A., Donocik, J. G., & Cleare, A. J. (2018). Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1679-x>
- Fehr, B. S., Ozcan, M. E., & Suppes, T. (2005). Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255(1), 10–14. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0528-8>
- Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Rendell, J., Azorin, J. M., Cipriani, A., Ostacher, M. J., Morriss, R., Alder, N., & Juszczak, E. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, 375(9712), 385–395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61828-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61828-6)
- Goldsmith, D. R., Wagstaff, A. J., Ibbotson, T., & Perry, C. M. (2004). Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS drugs*, 18(1), 63–67. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418010-00007>
- Gomes, F. A., Brietzke, E., Bauer, M., & Post, R. M. (2022). A call for improving lithium literacy among clinicians and patients. *International journal of bipolar disorders*, 10(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00250-y>

- Gomes-da-Costa, S., Marx, W., Corponi, F., Anmella, G., Murru, A., Pons-Cabrera, M. T., Giménez-Palomo, A., Gutiérrez-Arango, F., Llach, C. D., Fico, G., Kotzalidis, G. D., Verdolini, N., Valentí, M., Berk, M., Vieta, E., & Pacchiarotti, I. (2022). Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 134, 104266. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.011>
- Grunze, A., Amann, B. L., & Grunze, H. (2021). Efficacy of Carbamazepine and Its Derivatives in the Treatment of Bipolar Disorder. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 433. <https://doi.org/10.3390/medicina57050433>
- Inoue, T., Sano, H., Kojima, Y., Yamada, S., & Shirakawa, O. (2021). Real-world treatment patterns and adherence to oral medication among patients with bipolar disorders: A retrospective, observational study using a healthcare claims database. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 821–833. <https://doi.org/10.2147/NDT.S299005>
- Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Maser, J., Coryell, W., Solomon, D., Endicott, J., & Keller, M. (2003). Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 6(2), 127–137. <https://doi.org/10.1017/S1461145703003341>
- Julius, R., Novitsky, M., & Dubin, W. (2009). Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract.*, 15(1), 34–44.
- Keck, P. E., Jr, Calabrese, J. R., McIntyre, R. S., McQuade, R. D., Carson, W. H., Eudicone, J. M., Carlson, B. X., Marcus, R. N., Sanchez, R., & Aripiprazole Study Group (2007). Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(10), 1480–1491. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1003>
- Keck, P. E., Jr, Calabrese, J. R., McQuade, R. D., Carson, W. H., Carlson, B. X., Rollin, L. M., Marcus, R. N., Sanchez, R., & Aripiprazole Study Group (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(4), 626–637. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0414>
- Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Strakowski, S. M., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., Bourne, M. L., & Haggard, P. (1998b). 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 646–652. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.646>
- Kessing, L. V., Bauer, M., Nolen, W. A., Severus, E., Goodwin, G. M., & Geddes, J. (2018). Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. *Bipolar disorders*, 10.1111/bdi.12623. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bdi.12623>
- Ketter, T. A., Amchin, J., Frye, M. A., & Gross, N. (2016). Long-term safety and efficacy of armodafinil in bipolar depression: A 6-month open-label extension study. *Journal of affective disorders*, 197, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.050>
- Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Mishima, K., & Iwata, N. (2021). Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Molecular psychiatry*, 26(8), 4146–4157. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00946-6>
- Leclerc, E., Mansur, R. B., & Brietzke, E. (2013). Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. *Journal of affective disorders*, 149(1–3), 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.036>
- Levin, J. B., Krivenko, A., Howland, M., Schlachet, R., & Sajatovic, M. (2016). Medication Adherence in Patients with Bipolar Disorder: A Comprehensive Review. In *CNS Drugs* (Vol. 30, Issue 9, pp. 819–835). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0368-x>
- Loots, E., Goossens, E., Vanwesemael, T., Morrens, M., van Rompaey, B., & Dilles, T. (2021). Interventions to improve medication adherence in patients with schizophrenia or bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 18, Issue 19. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910213>
- MacDonald, L., Chapman, S., Syrett, M., Bowskill, R., & Horne, R. (2016). Improving Medication adherence in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *Journal of affective disorders*, 194, 202–221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.002>
- Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2015). Subclinical hypothyroidism and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 61, 166–167. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.016>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *Journal of affective disorders*, 116(1–2), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Martino, D. J., Samamé, C., Ibañez, A., & Strejilevich, S. A. (2015). Neurocognitive functioning in the pre-morbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry research*, 226(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.044>
- Martino, D. J., Samamé, C., Marengo, E., Igoa, A., & Strejilevich, S. A. (2016). A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. *Psychiatry research*, 235, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.012>
- McAllister-Williams, R. H., Sousa, S., Kumar, A., Greco, T., Bunker, M. T., Aaronson, S. T., Conway, C. R., & Rush, A. J. (2020). The effects of vagus nerve stimulation on the course and outcomes of patients with bipolar disorder in a treatment-resistant depressive episode: a 5-year prospective registry. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-0178-4>
- McElroy, S. L., Weisler, R. H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., Agambaram, V., Merideth, C., Nordenhem, A., Young, A. H., & EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 163–174. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04942gre>
- McIntyre, R. S., Suppes, T., Earley, W., Patel, M., & Stahl, S. M. (2020). Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies. *CNS spectrums*, 25(4), 502–510. <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
- Merikangas, K. R., Swendsen, J., Hickie, I. B., Cui, L., Shou, H., Merikangas, A. K., Zhang, J., Lamers, F., Crainiceanu, C., Volkow, N. D., & Zepurnikov, V. (2019). Real-time Mobile Monitoring of the Dynamic Associations Among Motor Activity, Energy, Mood, and Sleep in Adults With Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, 76(2), 190–198. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3546>
- Miklowitz, D. J., Efthimiou, O., Furukawa, T. A., Scott, J., McLaren, R., Geddes, J. R., & Cipriani, A. (2021). Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 141–150. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2993>
- Miskowiak, K. W., Seeberg, I., Jensen, M. B., Balanzá-Martínez, V., del Mar Bonnin, C., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., Dols, A., Douglas, K., Gallagher, P., Hasler, G., Lafer, B., Lewandowski, K. E., López-Jaramillo, C., Martínez-Aran, A., McIntyre, R. S., Porter, R. J., Purdon, S. E., Schaffer, A., ... Vieta, E. (2022). Randomised controlled cognition trials in remitted patients with mood disorders published between 2015 and 2021: A systematic review by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar disorders*, 24(4), 354–374. <https://doi.org/10.1111/bdi.13193>
- Miura, T., Noma, H., Furukawa, T. A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., Salanti, G., Motomura, K., Shimano-Katsuki, S., Leucht, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., & Kanba, S. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 1(5), 351–359. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70314-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1)
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to Medication. *The New England Journal of Medicine*; 353(5):487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>

- Oud, M., Mayo-Wilson, E., Braidwood, R., Schulte, P., Jones, S. H., Morriss, R., Kupka, R., Cuijpers, P., & Kendall, T. (2016). Psychological interventions for adults with bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 208(3), 213–222. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.157123>
- Pikalov, A., Tsai, J., Mao, Y., Silva, R., Cucchiaro, J., & Loebel, A. (2017). Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: safety and effectiveness over 2 years of treatment. *International journal of bipolar disorders*, 5(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0075-7>
- Post, R. M., Susan, R., & Weiss, B. (1992). Sensitization, kindling, and carbamazepine: an update on their implications for the course of affective illness. *Pharmacopsychiatry*, 25(1), 41–43. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014386>
- Prajapati, A. R., Dima, A., Mosa, G., Scott, S., Song, F., Wilson, J., & Bhattacharya, D. (2021). Mapping modifiable determinants of medication adherence in bipolar disorder (BD) to the theoretical domains framework (TDF): A systematic review. In *Psychological Medicine* (Vol. 51, Issue 7, pp. 1082–1098). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001446>
- Semahegn, A., Torpey, K., Manu, A., Assefa, N., Tesfaye, G., & Ankomah, A. (2020). Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-020-1274-3>
- Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar disorders*, 19(7), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bdi.12543>
- Strejilevich, S. A., Martino, D. J., Murru, A., Teitelbaum, J., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A., & Colom, F. (2013). Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 194–202. <https://doi.org/10.1111/acps.12065>
- Strejilevich, S. A., Sarmiento, M. J., Scápola, M., Gil, L., Martino, D. J., Gil, J. F., & Gómez-Restrepo, C. (2013). Complementary and alternative medicines usage in bipolar patients from Argentina and Colombia: associations with satisfaction and adherence to treatment. *Journal of affective disorders*, 149(1-3), 393–397. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.029>
- Strejilevich, S., Vázquez, G., García Boneto, G., Zaratiegui, R., Vilapriño, J. J., Herbst, L., Silva, A., Lupo, C., & Cetkovich-Bakmas, M. (2010). [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 21 Suppl II Consenso, 3–55. <https://doi.org/10.1267/science.040579197>
- Suppes, T., Vieta, E., Gustafsson, U., & Ekholm, B. (2013). Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depression and anxiety*, 30(11), 1089–1098. <https://doi.org/10.1002/da.22136>
- Szmulewicz, A. G., Angriman, F., Samamé, C., Ferraris, A., Vigo, D., & Strejilevich, S. A. (2017). Dopaminergic agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(6), 527–538. <https://doi.org/10.1111/acps.12712>
- Szmulewicz, A., Samamé, C., Caravotta, P., Martino, D. J., Igoa, A., Hidalgo-Mazzei, D., Colom, F., & Strejilevich, S. A. (2016). Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0047-3>
- Thase M. E. (2006). Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Development and psychopathology*, 18(4), 1213–1230. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060585>
- Tohen, M., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Banov, M. D., Detke, H. C., Risser, R., Baker, R. W., Chou, J. C., & Bowden, C. L. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *The American journal of psychiatry*, 163(2), 247–256. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.247>
- Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Yatham, L. N., Oerlinghausen, B. M., Koukopoulos, A., Cassano, G. B., Grunze, H., Licht, R. W., Dell'Osso, L., Evans, A. R., Risser, R., Baker, R. W., Crane, H., Dossenbach, M. R., & Bowden, C. L. (2005). Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *The American journal of psychiatry*, 162(7), 1281–1290. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1281>
- Tohen, M., Mintz, J., & Bowden, C. L. (2016). Analysis of bipolar maintenance treatment with lithium versus olanzapine utilizing Multi-state Outcome Analysis of Treatments (MOAT). *Bipolar disorders*, 18(3), 282–287. <https://doi.org/10.1111/bdi.12383>
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., & Floris, G. (1998). Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 638–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.155.5.638>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2021). Prevention of suicidal behavior in Bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 23(1), 14–23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>
- Tundo, A., de Filippis, R., & De Crescenzo, F. (2019). Pramipexole in the treatment of unipolar and bipolar depression. A systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(2), 116–125. <https://doi.org/10.1111/acps.13055>
- Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. P., & Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness (2009). The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *The Journal of clinical psychiatry*, 70 Suppl 4, 1–48.
- Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., Berk, M., Kapczinski, F., & de Azevedo Cardoso, T. (2020). Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(6), 510–521. <https://doi.org/10.1111/acps.13153>
- Vieta, E., Azorin, J. M., Bauer, M., Frangou, S., Perugi, G., Martinez, G., & Schreiner, A. (2012). Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *Journal of affective disorders*, 143(1-3), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.041>
- Walshaw, P. D., Gyulai, L., Bauer, M., Bauer, M. S., Calimlim, B., Sugar, C. A., & Whybrow, P. C. (2018). Adjuvant thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar disorders*, 20(7), 594–603. <https://doi.org/10.1111/bdi.12657>
- Weisler, R. H., Nolen, W. A., Neijber, A., Hellqvist, A., Paulsson, B., & Trial 144 Study Investigators (2011). Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of clinical psychiatry*, 72(11), 1452–1464. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06878>
- Wirz-Justice A. (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *International clinical psychopharmacology*, 21 Suppl 1, S11–S15. <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000195660.37267.cf>
- World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization.
- Xuan, R., Li, X., Qiao, Y., Guo, Q., Liu, X., Deng, W., Hu, Q., Wang, K., & Zhang, L. (2020). Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 290, 113116. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113116>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). 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 disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>

Ye, B.-Y., Jiang, Z.-Y., Li, X., Cao, B., Cao, L.-P., Lin, Y., Xu, G.-Y., & Miao, G.-D. (2016). Effectiveness of cognitive behavioral therapy in treating bipolar disorder: An updated meta-analysis with randomized controlled trials. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(8), 351–361.

<https://doi.org/10.1111/pcn.12399>

Yee, C. S., Vázquez, G. H., Hawken, E. R., Biorac, A., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2021). Long-Term Treatment of Bipolar Disorder with Valproate: Updated Systematic Review and Meta-analyses. *Harvard review of psychiatry*, 29(3), 188–195. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000292>

Yilmaz, S., Huguet, A., Kisely, S., Rao, S., Wang, J., Baur, K., Price, M., O'Mahen, H., & Wright, K. (2022). Do psychological interventions reduce symptoms of depression for patients with Bipolar I or II Disorder? A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 301.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.112>

volver al índice