

Medicamentos para los trastornos bipolares: una revisión de sus diferencias terapéuticas y farmacológicas.

Parte I: de los antimaníacos a los eutimizantes

J. Tamayo^a, C. Zárate^b, E. Vieta^c y M. Tohen^d

^aDepartamento de Investigaciones Clínicas en Neurociencias de Eli Lilly & Co. Puerto Rico y Cuenca del Caribe.
Cátedra de Psicofarmacología de la Universidad de Puerto Rico. ^bNational Institute of Mental Health. National Institute of Health.
Department of Human Health Services. Bethesda. EE.UU. ^cPrograma de Trastornos Bipolares. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.
IDIBAPS. Barcelona. ^dLilly Research Laboratories. Indianápolis Indiana and McLean Hospital Harvard Medical School. EE.UU.

**Medications for bipolar disorders: a review of their therapeutic and pharmacological differences.
Part I: from antimanics to euthymics**

Resumen

El tratamiento apropiado del trastorno bipolar ha sido tema de debate desde la primera evidencia de la eficacia del litio en el tratamiento de la manía presentada por Schou en 1954. Mucho se ha escrito desde entonces sobre la eficacia y seguridad a corto y largo plazo de los medicamentos utilizados en el control de las diversas fases de este trastorno. Los mismos han demostrado ser sustancialmente diferentes al respecto, por lo que su clasificación genérica como estabilizadores del estado de ánimo debe ser reevaluada.

Esta revisión recoge información sobre tales diferencias y propone una nueva definición de estos medicamentos basada en estudios doble ciego aleatorizados controlados con placebo: 1) antimaníacos para aquellos que han demostrado ser eficaces en el control de episodios maníacos únicamente; 2) estabilizadores parciales para aquellos con eficacia demostrada en el control de episodios maníacos y en la prevención de recurrencias maníacas o aquellos que son eficaces en el control de episodios depresivos y en la prevención de recurrencias depresivas, y 3) eutimizantes para aquellos que utilizados como monoterapia han demostrado ser eficaces en el control de episodios maníacos, mixtos y depresivos y en la prevención de episodios maníacos y depresivos.

Además de una revisión actualizada de la farmacoterapia de los episodios maníacos, episodios mixtos, cicladores rápidos, episodios depresivos y profilaxis de los trastornos bipolares, se presentan también las diferencias en seguridad y características farmacológicas de los medicamentos usados en el trastorno bipolar.

Palabras clave: Eutimizantes. Trastorno bipolar.
Antimaníacos. Estabilizadores parciales.

Summary

Appropriate treatment of bipolar disorder has been the subject of debate since the first evidence of lithium's effectiveness in the treatment of mania, presented by Schou in 1954. A great deal has been written since then on the short and long-term safety and efficacy of the drugs used to control the various phases of this disorder. These medications have proven to be substantially different in this respect, for which reason their generic classification as mood stabilizers should be reevaluated.

This review draws on information about these differences, and proposes a new definition of these medications based on placebo-controlled, randomized, double-blind studies:

1) antimanics for those with demonstrated efficacy in controlling manic episodes only; 2) partial stabilizers for those with demonstrated efficacy in controlling manic episodes and in preventing recurrence of mania, or those that are effective in controlling depressive episodes and preventing recurrence of depression, and 3) euthymics for this which, used as monotherapy, have proven to be effective in controlling manic, mixed, and depressive episodes and in preventing manic and depressive episodes.

In addition to an updated review of the pharmacotherapy of manic episodes, mixed episodes, rapid cyclers, depressive episodes, and prophylaxis of bipolar disorders, we also present the differences in safety and pharmacological characteristics of the drugs used in bipolar disorder.

Key words: Euthymics. Bipolar disorder. Antimanics.
Partial stabilizers.

Correspondencia:

Jorge Tamayo
Eli Lilly Export, S.A. Eli Lilly and Company
Puerto Rico Branch
PO Box 191268, San Juan
Correo electrónico: j.tamayo@lilly.com

INTRODUCCIÓN

Los cambios en el afecto o estado de ánimo constituyen el núcleo sindrómico de los trastornos bipolares (TB). Los episodios maníacos o hipomaníacos son indispensa-

bles para hacer el diagnóstico de un TB, aunque el episodio maniaco se presenta como manifestación única en menos del 10% de los casos¹. Lo usual es observar episodios alternantes de manía (hipomanía), depresión o mixtos, de unos 3 a 6 meses de duración, que recidivan cada 2 años en promedio².

Emil Kraepelin en 1899 fue el primero en agrupar todas las formas de melancolía y manía con un término común, enfermedad maniaco-depresiva. Para él todas las formas tenían una base hereditaria común, eran alternantes entre sí, permitían intervalos libres de síntomas, recurrían y hasta podían presentarse juntas en un mismo episodio³. Además de diferenciar esta entidad de la *dementia praecox*, Kraepelin fue uno de los primeros en señalar que el estrés psicológico puede precipitar los episodios iniciales de manía y que los episodios posteriores ocurren de forma espontánea, sugiriendo la participación de mecanismos neuronales intrínsecos, observación retomada en los trabajos recientes de Robert Post et al., quienes postularon al fenómeno *kindling* observado en pacientes con epilepsia como el mecanismo subyacente a este patrón de curso^{4,6}.

TERAPÉUTICA DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES

En 1886 el litio fue utilizado en la prevención de depresiones recurrentes⁷, pero la primera evidencia de la eficacia del litio en el tratamiento de la manía fue presentada por Schou et al. en 1954 con el tratamiento de 10 pacientes con «excitación psicótica». Esta experiencia se basó en las observaciones que John Cade hiciera en 1949 con animales de laboratorio⁸.

El tratamiento del TB puede disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas al mismo, disminuir la frecuencia, gravedad y consecuencias psicosociales de los episodios afectivos y mejorar el funcionamiento psicosocial en los períodos de eutimia. Sin embargo, se calcula que sólo un tercio de los individuos con TB reciben tratamiento⁹. El manejo incluye una intervención farmacológica (para el control del episodio agudo y como medida profiláctica), la instauración de patrones de actividad diaria e intervención psicoterapéutica individual y grupal^{10,11}.

Estudios recientes de Paul Keck y su grupo de colaboradores han propuesto una línea de trabajo para lograr una nueva definición para los medicamentos hasta entonces llamados estabilizadores del estado de ánimo. Proponen tres grupos: 1) eficacia inspirada en el litio (eficacia en manía aguda, depresión aguda y prevención de episodios depresivos y maniacos); 2) eficacia unifásica (eficacia en al menos una fase de la enfermedad sin exacerbación de la otra), y 3) eficacia comprensiva o completa (en síntomas afectivos, psicóticos, cognoscitivos y prevención de episodios maniacos, mixtos y depresivos)¹². Sin embargo, no se precisan los fármacos que podrían ser incluidos en cada una de las categorías. Además, el énfasis en la fase de mantenimiento está puesto en la prevención de recaídas únicamente y no en la profilaxis de nuevos episodios. Una cosa es evaluar las tasas de discontinuación con un fárma-

co tras la remisión de la manía en pacientes que han respondido a ese fármaco en la fase aguda, y otra muy distinta afirmar que ese mismo fármaco es eficaz para prevenir nuevos episodios en pacientes en remisión.

Para esta revisión se propone una nueva definición de los medicamentos utilizados en las distintas fases del TB:

1. Proponemos llamar medicamentos *antimaniacos* a aquellos que, utilizados en forma de monoterapia, han demostrado ser eficaces en el control de episodios maniacos, pero sin estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, que demuestren su eficacia en el control de síntomas depresivos o en la profilaxis del TB.
2. Sugerimos llamar *estabilizadores parciales* a aquellos medicamentos con eficacia demostrada en el control de episodios maniacos y en la prevención de recurrencias maniacas, mas no en el control de los episodios depresivos o la prevención de sus recurrencias. También se propone el término para aquellos medicamentos que, en forma inversa, son eficaces en el control de episodios depresivos y en la prevención de recurrencias depresivas, pero no en el control de los episodios maniacos o la prevención de sus recurrencias.
3. Finalmente serán llamados *eutimizantes* aquellos medicamentos utilizados como monoterapia que, en estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, han demostrado ser eficaces en el control de episodios maniacos, mixtos y depresivos, y que además han demostrado ser eficaces en el manejo profiláctico de los pacientes con TB, tanto en la prevención de episodios maniacos como depresivos. En otras palabras, se define un eutimizador como un medicamento con el potencial para ser utilizado como monoterapia en las diversas fases agudas del TB y en su profilaxis.

FARMACOTERAPIA DE LOS EPISODIOS MANÍACOS

Antimaniacos

Los episodios maniacos agudos son frecuentemente de tal gravedad que requieren la hospitalización y el uso de varios medicamentos en forma concomitante. Los antimaniacos, usualmente antipsicóticos, suelen ser administrados con benzodiazepinas y otros medicamentos con el propósito de lograr un control de los síntomas más rápido y de mayor magnitud¹³⁻¹⁶. Prien et al.¹⁷ en un estudio con 2.255 pacientes maniacos demostraron que en las primeras 2 semanas de tratamiento la clorpromazina produjo una más rápida reducción en la agitación, excitación, grandiosidad, hostilidad y desorganización psicótica que el litio, especialmente en aquellos pacientes con marcada hiperactividad. Sin embargo, al cabo de 3 semanas ambos grupos presentaban una eficacia comparable.

El uso de antipsicóticos convencionales como antimaniacos es bastante común y debe evaluarse sobre la base del riesgo de efectos adversos de tipo cardiovascular y

extrapiramidalismo. Un estudio retrospectivo con los registros de 133 pacientes bipolares hospitalizados en una clínica del Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH por sus siglas en inglés) mostró que el 72,2% de ellos habían sido expuestos a antipsicóticos convencionales antes de su admisión. Los autores encontraron que estos pacientes tenían una media de 5,6 tratamientos con antipsicóticos convencionales con una duración promedio en cada intento de 166 días (5,6 meses). Sin embargo, sólo un 12,5% de ellos requirieron un antipsicótico al momento del alta y presentaron más intentos suicidas que aquellos que no recibieron dichos medicamentos (1,34; $p = 0,021$)¹⁸. Este hallazgo es particularmente importante si se tiene en cuenta que los pacientes con TB presentan tasas de incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) mayores a las observadas en los pacientes con esquizofrenia (54,1% frente a 38,3% con 8,9 mg/día y 11,6 mg/día de haloperidol, respectivamente; $p < 0,001$)¹⁹, presentan tasas de discinesia tardía elevadas (22-40%)²⁰ y se han asociado a un mayor riesgo de episodios depresivos y ciclado rápido cuando se usan en pacientes con TB^{21,23}. No obstante, en dos ensayos clínicos recientes en los que se utilizó haloperidol como comparador de olanzapina y risperidona, la incidencia de depresión fue relativamente baja en todos los grupos de tratamiento^{24,25}.

Los antipsicóticos atípicos además de ser igualmente eficaces, parecen ser más seguros que los convencionales en el control de los síntomas maníacos. Un estudio abierto no comparativo, que incluyó 541 pacientes con TB o trastorno esquizoafectivo, mostró una tasa de respuesta en el subgrupo de manía cercana al 70% al cabo de 6 semanas de tratamiento, con una dosis promedio de 3,9 mg/día de risperidona asociada a un eutimizante²⁶. Otro estudio abierto no comparativo del mismo grupo de autores mostró una reducción estadísticamente significativa en la Escala para la manía de Young (YMRS) y la Escala de Hamilton para la depresión (HAMD) en un grupo de 174 pacientes con manía, hipomanía o episodio mixto tratados con risperidona y un eutimizante. La dosis promedio de la risperidona fue de $4,9 \pm 2,9$ mg/día²⁷. En un estudio doble ciego la magnitud del efecto antimaníaco de la risperidona más un eutimizante fue equivalente al observado con el grupo de pacientes que recibieron haloperidol más los mismos eutimizantes. Los SEP fueron menores a los observados en el grupo con haloperidol²⁵. En otro ensayo de diseño similar, Yatham et al.²⁸ encontraron una tasa de respuesta significativamente superior de la risperidona asociada al litio, valproato o carbamazepina respecto a los mismos medicamentos como monoterapia. Aunque debe tenerse en cuenta que por el efecto enzimático inductor de la carbamazepina los niveles plasmáticos de la risperidona pudieron ser mucho menores, restando significación estadística a las diferencias finales en la reducción de los síntomas maníacos.

Por otro lado, si bien un estudio de 4 semanas encontró que la monoterapia con risperidona hasta 6 mg/día fue comparable en eficacia a 10 mg/día de haloperidol y 800-1.200 mg/día de litio, estos datos deben evaluarse con precaución, ya que sólo fueron incluidos 45 pacien-

tes en el estudio, se permitió el uso de hasta 4 mg/día de lorazepam durante las 4 semanas de duración del mismo y los niveles plasmáticos del litio fueron de sólo 0,6 mEq/l¹⁶.

Con respecto a otros antipsicóticos atípicos, en un estudio abierto de 12 semanas de duración, la quetiapina mostró ser eficaz en el control de la manía en adición al litio y a estabilizadores antimaníacos²⁹. Estos hallazgos fueron reproducidos en un ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con placebo³⁰. Además, también se mostró eficaz en la reducción de la intensidad de los episodios maníacos en pacientes cicladores rápidos³¹. La clozapina ha sido utilizada en varios estudios abiertos en forma de monoterapia o asociada a eutimizantes en pacientes refractarios. Si bien las respuestas han sido superiores al 70% en la mayoría de estos estudios, el uso de este agente como antimaníaco de primera opción está limitado por su perfil de efectos adversos y los requerimientos de control sanguíneo³²⁻³⁴. La eficacia de ziprasidona en pacientes con manía fue evaluada en un estudio doble ciego comparado con placebo de 3 semanas de duración con 197 pacientes. Con dosis promedio de 160 mg al día, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la ziprasidona desde el cuarto día de tratamiento³⁵. Finalmente, la monoterapia de aripiprazol ha mostrado resultados positivos en un estudio comparativo con placebo en pacientes maníacos³⁶.

Estabilizadores parciales

Small et al.³⁷ encontraron similares tasas de respuesta con litio y carbamazepina (37 y 36%, respectivamente) al cabo de 8 semanas; sin embargo, el 70% de los pacientes en ambos grupos abandonó el estudio prematuramente debido a la falta de eficacia. Okuma et al.³⁸ compararon la carbamazepina y la clorpromazina en 60 pacientes maníacos durante 6 semanas. Las tasas de respuesta de ambos medicamentos fueron similares (66% carbamazepina y 54% clorpromazina).

Eutimizantes

Varios estudios han mostrado que el litio no es tan rápido en eficacia como los antimaníacos cuando es usado como monoterapia para el control de los episodios maníacos debido a su tiempo de latencia de respuesta. El uso del litio durante los episodios maníacos está sustentado por su efecto profiláctico a largo plazo en pacientes con manía clásica o depresión bipolar y por su eficacia para reducir el riesgo de comportamiento suicida. A pesar de los efectos adversos y las limitaciones de este catión, el litio continúa siendo el patrón estándar con el cual otras alternativas terapéuticas deberían ser comparadas³⁹. Lerer et al.⁴⁰ reportaron que sólo el 29% de los pacientes que recibieron carbamazepina fueron respondedores respecto al 79% de los tratados con litio. La carbamazepina y el valproato han mostrado ser eficaces en el control de los episodios maníacos y en aquellos pacientes refractarios al litio en estudios comparativos y de conversión^{15,23,37,38,41-43}.

Pope et al.⁴² encontraron tasas de respuesta para el valproato del 53% comparadas con el 10% en placebo. Bowden et al.¹⁵ reportaron tasas de respuesta del 48 % para valproato, 49% para litio y 29% para placebo.

El valproato ha sido comparado también con la olanzapina en dos estudios doble ciego en pacientes con manía aguda. En uno de ellos, un estudio de 3 semanas de duración, la monoterapia con olanzapina a dosis iniciales de 15 mg/día mostró un mayor nivel de respuesta que la monoterapia con valproato (750 mg/día al inicio y niveles plasmáticos de 79 µg/ml)⁴⁴. Más del 50 % (54,4%) de los pacientes tratados con olanzapina fueron considerados respondedores comparado con el 42,3 % de aquellos que recibieron valproato. Una reducción mayor o igual al 50 % en la YMRS había sido definida previamente en el protocolo como el nivel de respuesta. La remisión (una puntuación en la YMRS menor o igual a 12 al final del estudio), por otro lado, se presentó en el 47,2 % de los pacientes tratados con olanzapina comparado con el 34,1 % de los tratados con valproato. Este estudio no empleó las dosis de carga sugeridas para el valproato (20 a 30 mg/kg/día)^{23,45}, pero el otro estudio que comparó valproato en dosis de carga y dosis iniciales de olanzapina de sólo 10 mg/día mostró una diferencia en la disminución de síntomas similar a la reportada en el estudio de Tohen et al. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, debido al bajo poder estadístico de una muestra de sólo 121 pacientes, en comparación con los 251 pacientes en el otro estudio⁴⁶.

La olanzapina ha demostrado tener un efecto antimaníaco, y no sólo antipsicótico, en pacientes con manía aguda en un estudio comparativo con haloperidol de 6 semanas de duración. Mientras las tasas de respuesta en pacientes con síntomas psicóticos asociados a la manía fueron similares en ambos grupos de tratamiento, en aquellos sin síntomas psicóticos asociados, la tasa de respuesta fue superior en los que recibieron olanzapina (56,7 % frente a 41,6 % para haloperidol; $p=0,043$)²³. Berk et al.⁴⁶ compararon olanzapina, 10 mg/día con 800 mg/día de litio (niveles plasmáticos promedio de 0,7 mEq/l), en 30 pacientes hospitalizados con manía aguda durante 4 semanas. Aunque no se observaron diferencias significativas en la mejoría de los síntomas maníacos, el tamaño de la muestra no permitió sacar conclusiones sobre la comparación de estos medicamentos. La eficacia de la olanzapina en la manía aguda ha sido demostrada también en dos ensayos con placebo usado como monoterapia^{48,49} y en otro estudio como terapia combinada con otros eutimizantes⁵⁰. Finalmente, un ensayo en pacientes maníacos agitados demostró la utilidad de la olanzapina intramuscular en comparación al placebo y dosis bajas de lorazepam IM⁵¹.

Otros medicamentos

La oxcarbazepina, un derivado de la carbamazepina, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la manía en algunos estudios exploratorios la década de 1980.

Sin embargo, muy pocos estudios se han publicado en los últimos 15 años validando estos resultados⁵².

El topiramato ha sido otro anticonvulsivo evaluado en pequeños estudios con pacientes maníacos, especialmente como terapia coadyuvante. Aunque algunos estudios han sugerido que podría resultar un fármaco eficaz a largo plazo, con la ventaja añadida de inducir cierta pérdida de peso⁵³, un estudio doble ciego previo de 3 semanas de duración con 97 pacientes no reveló diferencia alguna entre el topiramato (256 ó 512 mg/día) y el placebo⁵⁴. La gabapentina (900-3.600 mg/día) mostró por su parte ser inferior al placebo en la reducción de la YMRS en un estudio doble ciego de 10 semanas de duración⁵⁵. Finalmente, la eficacia de la lamotrigina en la manía aguda fue evaluada en un estudio pequeño comparativo con olanzapina y litio (15 pacientes por grupo) por espacio de 4 semanas. No se observaron diferencias entre los tres medicamentos en la magnitud de reducción de la puntuación de la YMRS⁵⁶. En otro estudio doble ciego la monoterapia de la lamotrigina no mostró una respuesta superior a la observada con placebo en la *Mania Rating Scale*⁵⁷.

Un grupo adicional de medicamentos considerados atípicos y con resultados muy variables en eficacia incluye verapamilo^{58,59}, clonazepam⁶⁰, lorazepam⁶¹, clonidina⁶², oxcarbazepina⁵², tiroxina⁶³, gabapentina^{55,64} y topiramato⁵³. También existen medicamentos en diferentes fases de investigación con potencial para ser utilizados como antimaníacos o simplemente como pruebas de conceptos teóricos sobre mecanismos de acción. Entre ellos se cuentan el pramipexole, la mifepristona, el RU486, el riluzole, el felbamato, la memantina, los inhibidores del óxido nítrico, la zonisamida y los inhibidores de la proteínasa C (PKC) (tamoxifeno, briostatina I, LY333531)^{65,66}.

Uso de terapia combinada

Los riesgos de la terapia combinada, tales como interacciones medicamentosas, menor tolerabilidad y mayores costes, exigen evaluar formas alternas de tratamiento que se inclinen por el uso efectivo de la monoterapia como primera elección. El tratamiento combinado con diferentes antimaníacos o eutimizantes continúa siendo aceptado como una alternativa en pacientes refractarios al uso de un solo medicamento o en aquellos con manía mixta o cicladores rápidos.

Resultados favorables en terapia combinada en pacientes con respuesta parcial han sido descritos en algunos estudios doble ciego: olanzapina más litio o valproato^{50,67}, risperidona más litio o valproato^{25,26}, haloperidol más litio o valproato^{25,68}, quetiapina más litio o valproato³⁰ y carbamazepina más litio⁶⁹.

Igualmente, la terapia combinada en pacientes bipolares con respuesta parcial ha demostrado ser eficaz en algunos estudios abiertos: olanzapina más litio, valproato o carbamazepina⁷⁰, risperidona más litio o valproato²⁷, quetiapina más litio o valproato²⁹, topiramato más litio,

carbamazepina o valproato^{53,71}, carbamazepina más litio⁷², litio más valproato^{73,74} y clonazepam más litio^{72,75}.

FARMACOTERAPIA DE LOS EPISODIOS MIXTOS Y CICLADORES RÁPIDOS

Manía mixta o disfórica

La presencia de episodios afectivos mixtos^{76,77} o un patrón de ciclado rápido^{78,79} suelen acompañarse de una pobre respuesta al litio. Aunque las tasas de respuesta en la manía clásica con este catión pueden llegar a ser del 60 al 80 %, las mismas disminuyen significativamente en pacientes con dichas características⁸⁰. El valproato en pacientes con manía mixta, administrado como monoterapia o asociado a otros antimaníacos, ha mostrado tener un espectro más amplio de eficacia que la carbamazepina o el litio⁸¹. Recientes estudios sugieren que la olanzapina puede ser tan eficaz como el valproato en este tipo de pacientes^{44,82}.

Cicladores rápidos

Sobre los cicladores rápidos se ha calculado que el litio no es eficaz en la reducción del número de episodios hasta en el 82 % de este tipo de pacientes⁸³. Se han reportado algunos resultados satisfactorios con carbamazepina sola o en asociación al litio⁸⁴⁻⁸⁷, valproato^{15,88}, risperidona⁸⁹, olanzapina^{24,44,48,49,90} y quetiapina³¹. Con respecto a la lamotrigina, un estudio doble ciego comparativo con placebo, que mostró la superioridad de ese medicamento sobre el placebo en pacientes cicladores rápidos al cabo de 26 semanas de tratamiento ($p = 0,037$), no logró demostrar una diferencia significativa en cicladores rápidos con TB I ($p = 0,427$) cuando éstos fueron analizados en forma independiente⁹¹. En aquellos pacientes con una función tiroidea disminuida, la l-tiroxina (0,025 a 0,5 mg/día) o la liotironina han demostrado ser eficaces en asociación a los anticonvulsivos o al litio^{92,94}.

FARMACOTERAPIA DE LOS EPISODIOS DEPRESIVOS

En los episodios depresivos es imprescindible la reducción o suspensión del antipsicótico convencional en caso de estarse administrando concomitantemente, ya que esta sola medida puede conducir a la disminución de los síntomas depresivos⁹⁵. Las guías de tratamiento sugeridas por consensos de expertos o los algoritmos de tratamiento proponen optimizar las dosis del eutimizante (si el paciente lo venía recibiendo en forma profiláctica)^{10,96}.

Estabilizadores parciales

Aunque algunos estudios sugieren que el topiramato (50-300 mg/día) puede ser tan eficaz como el bupropión (100-400 mg/día) como un medicamento coadyuvante al

eutimizante⁹⁷, el único anticonvulsivo que ha mostrado hasta el momento resultados consistentes en el control de la depresión bipolar tipo I como monoterapia es la lamotrigina. Calabrese et al.⁹⁸ lograron observar tasas de respuesta superiores al 50% con 200 mg/día de lamotrigina frente a placebo según la HAMD ($p = 0,085$).

Eutimizantes

Aunque se han descrito algunos casos de respuesta satisfactoria con carbamazepina⁹⁹ o valproato¹⁰⁰ y especialmente con su combinación¹⁰¹⁻¹⁰⁴ en pacientes con depresión bipolar, el litio ha demostrado ser más eficaz que éstos en pacientes bipolares que no están recibiendo antidepresivos. Sin embargo, la respuesta al litio continúa siendo inferior a la observada con imipramina^{105,106}, de tal manera que muchos pacientes suelen requerir la adición de un antidepresivo al tratamiento profiláctico que venían recibiendo. Un estudio reciente sugiere una tasa de respuesta superior a la observada con placebo tras la administración de olanzapina como monoterapia en un grupo de pacientes con depresión bipolar (48,2 % frente a 36,1%; $p < 0,003$); sin embargo, la magnitud de la respuesta es aún mayor en el grupo de pacientes que reciben la combinación de olanzapina y fluoxetina (64,8%; $p < 0,001$ frente a placebo)¹⁰⁷.

Adición de antidepresivos

La adición de un antidepresivo es propuesta como la segunda opción de tratamiento en caso de respuesta parcial a la optimización de las dosis de eutimizante⁹⁶. Sin embargo, el uso de los antidepresivos tricíclicos (ADT) en pacientes con depresión bipolar representa un riesgo potencial de cambio de polaridad, especialmente si se administran como monoterapia¹⁰⁸⁻¹¹². La incidencia de cambio de polaridad es menor cuando se utilizan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina, paroxetina, sertralina [3,7% frente a 11,2 % con ADT])^{104,113-115}, el bupropión¹¹⁶⁻¹¹⁸, la trancipromina (y otros inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO])¹¹⁹⁻¹²² o la venlafaxina¹²³, aunque un estudio reciente encontró tasas de viaje relativamente elevadas con este último fármaco¹²⁴.

Pacientes refractarios

En caso de refractariedad a la adición de un antidepresivo, los IMAO a altas dosis o la terapia electroconvulsiva (TEC) se consideran como primera alternativa. En algunos casos es necesaria la adición de un eutimizante. La TEC puede administrarse teniendo en cuenta que el litio o los anticonvulsivos deben ser suspendidos previamente para luego reiniciarlos¹²⁵. Una alternativa de combinación se presenta con el uso de hormonas tiroideas. En un estudio reciente, una respuesta antidepresiva adecuada se relacionó con un índice más alto de ti-

roxina libre y con bajos niveles de hormona tiroestimulante (TSH)¹²⁶. Se recomienda la combinación de hormonas tiroideas con un antidepresivo por espacio de 6 a 12 meses si el tratamiento inicial (4 a 11 semanas) es efectivo⁶³.

FARMACOTERAPIA PROFILÁCTICA DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES

El Harvard-McLean First-Episode Mania Study¹²⁷, que incluyó 166 pacientes hospitalizados, mostró que la mayoría de ellos exhibían una remisión de los síntomas después de su primer episodio maníaco, pero sólo el 34,9% de ellos alcanzaba su nivel premórbido de funcionamiento en los 2 años siguientes de seguimiento. El tratamiento profiláctico comenzado de manera temprana reduce la morbilidad a largo plazo.

Litio

Un estudio abierto de 6 años de duración con 88 pacientes maniacodepresivos constituye la primera evidencia de la acción profiláctica del litio⁸. El número promedio de episodios por año cayó en un 87% ($p < 0,001$). Los mismos autores corroboraron luego, en un estudio comparativo con placebo, doble ciego, aleatorizado, que todos los 45 pacientes que recibieron litio se mantuvieron sin recurrencias al cabo de 6 meses frente a 21 de los 39 pacientes tratados con placebo ($p < 0,01$)¹²⁸. Hasta 1990 se habían publicado 12 estudios con placebo controlados que evaluaron el valor profiláctico del litio. Cuando la tasa combinada de recurrencias de estos estudios fue estimada se encontró que las mismas estaban presentes en el 80% de los que recibieron placebo y en el 35% de los que recibieron litio².

Sin embargo, estudios más recientes muestran que, si bien un 50 a 80% de los pacientes obtienen algún nivel de respuesta con el litio, sólo la mitad de ellos permanece libre de recurrencias a los 2 años de seguimiento¹²⁹⁻¹³². Un metaanálisis reciente de nueve estudios aleatorizados ($n = 825$) que comparaban litio con placebo por espacio de 12 a 24 meses indica que el litio reduce el riesgo de recurrencias en un 42% (IC: 30 a 52%)¹³³. La pobre respuesta profiláctica del litio es particularmente común en pacientes con episodios afectivos mixtos^{76,77}, en cicladores rápidos^{78,79}, en aquellos con una transición continua de un episodio depresivo a uno maníaco sin un período de eutimia entre ellos, historia familiar de TB negativa¹³⁴, más de tres episodios afectivos¹³⁵, consumo concomitante de sustancias de abuso¹³⁶, TB secundario a condiciones médicas generales¹³⁷ o presentación o exacerbación de otras patologías como acné, psoriasis, disfunción cognitiva, insuficiencia renal o tiroidea^{14,101,103,138}.

Rybakowsky et al.¹³⁹ investigaron las tasas de recurrencias de pacientes bipolares que recibieron al menos 10 años de monoterapia con litio desde la década de 1960. Aunque en el primer año de terapia el 80% de los pacientes permanecieron libres de recurrencias, al cabo de

los 10 años sólo el 30% mantenían el control. Para Scott y Pope¹⁴⁰ no basta con identificar la prevalencia de las recurrencias en un tratamiento a largo plazo. En su estudio transversal incluyeron 78 pacientes con TB y evaluaron el patrón de adherencia a los tratamientos prescritos. Un 50% de ellos reportaron algún grado de no adherencia en los pasados 2 años y el 32% reportaron una adherencia parcial (definida como no tomar el 30% o más de la medicación prescrita) en el último mes antes de la evaluación. Un análisis de regresión logística demostró que estos sujetos con adherencia parcial se caracterizaban en forma significativa respecto a los adherentes a la terapia por tener antecedentes de no adherencia a otros tratamientos, pobre introspección sobre la gravedad de la enfermedad, menor tiempo en tratamiento con un eutimizante, mayor temor a los efectos adversos y niveles subterapéuticos de los eutimizantes. En el estudio de Colom et al.¹⁴¹ la comorbilidad con trastornos de la personalidad y con abuso de sustancias fue el factor más importante para un mal cumplimiento.

Carbamazepina y valproato

La posible disminución del efecto profiláctico con el tiempo (aunque diferente al placebo) no es sólo observada con el litio. Un estudio naturalístico prospectivo a 5 años evaluó el riesgo de recurrencias con litio, carbamazepina y valproato en 82 pacientes con TB. Las tasas fueron similares: 37% al año y 73% a los 5 años. Sólo un 17% de los pacientes estaban completamente eutímicos al final del estudio¹⁴².

En un estudio de 2 años y medio de duración, Greil et al.¹⁴³ encontraron que el número de hospitalizaciones y de recurrencias era similar con carbamazepina y valproato en un grupo de 114 pacientes con TB I; sin embargo, los pacientes con carbamazepina mostraron mejores tasas de cumplimiento y tolerabilidad y mejores niveles de profilaxis cuando los síntomas psicóticos eran incongruentes con el episodio afectivo. Lambert y Venaud¹⁴⁴ encontraron que el litio y el valproato fueron igualmente eficaces; sin embargo, el valproato ayudó a prevenir mejor la reaparición de episodios maníacos que depresivos.

Aunque existen varios estudios que documentan la eficacia del divalproato en los pacientes agudos y en aquellos con manía mixta o cicladores rápidos, se requieren más estudios doble ciego para evaluar su eficacia a largo plazo^{145,146}. El estudio de Bowden et al.¹⁴⁷ comparó la eficacia del valproato con el litio en un estudio controlado con placebo de 52 semanas de duración y 372 pacientes con episodio reciente de manía. En forma significativa, los pacientes tratados con valproato continuaron en tratamiento por más tiempo que aquellos tratados con litio (198 ± 152 días frente a 152 ± 148 días, respectivamente; $p = 0,02$) y mostraron una tendencia de mayor duración en tratamiento que el grupo con placebo (165 ± 140 días; $p = 0,08$). Pero una revisión reciente de Cochrane de este estudio identificó varias limitaciones metodológicas: el

análisis primario de tiempo de ocurrencia de un episodio afectivo no fue diferente entre los grupos de tratamiento, observándose sólo una tendencia a favor del divalproato con respecto al litio. Un reanálisis de los datos del mencionado estudio no reveló ninguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en el número de pacientes que dejaron el estudio por causa de una recurrencia. Los autores concluyen que actualmente no existe evidencia para justificar las altas tasas de conversión de litio a valproato que se observan en la práctica clínica¹⁴⁸.

El estudio BALANCE, diseñado en 2001 por la Stanley Foundation¹⁴⁹, pretende evaluar las diferencias entre el valproato y el litio en calidad de profilácticos con una fase de mantenimiento de 2 años de duración y una muestra calculada en 3.000 sujetos de estudio. Más información puede obtenerse en: <http://www.psychiatry.ox.ac.uk/balance>.

Olanzapina

La olanzapina fue evaluada en un estudio abierto de extensión de 47 semanas que secundó a dos estudios doble ciego comparando olanzapina y placebo en pacientes con manía aguda¹⁵⁰. Un total de 113 pacientes participaron en la fase de extensión. La duración promedio del tratamiento con olanzapina fue de 6,6 meses con una dosis modal promedio de 13,9 mg/día. El 88,3% de los pacientes experimentaron una remisión de los síntomas maníacos durante ese período (YMRS $\leq$ 12), y el 25,5 % presentaron recurrencias (YMRS $\geq$ 15). La tasa de hospitalizaciones se redujo de 2,3 a 1,5 admisiones por 1.000 pacientes/día (número de admisiones/número de días fuera del hospital).

Otro estudio de extensión permite comparar el efecto a largo plazo de la olanzapina con valproato en pacientes con un episodio previo de manía¹⁵¹. La tasa de remisión al cabo de 1 año de tratamiento fue del 45,5% para el valproato y del 56,8% para la olanzapina ($p = 0,098$). El tiempo para alcanzar la remisión fue en promedio de 62 días para el valproato y de 14 días para el grupo en olanzapina ($p = 0,047$).

Finalmente, un estudio doble ciego reciente con 431 pacientes con TB I fue llevado a cabo para comparar el litio y la olanzapina en términos de eficacia y seguridad en la prevención de recurrencias en un período de 52 semanas. Los pacientes con olanzapina presentaron menos recurrencias maníacas que los que recibieron litio (14,3% frente a 28%, respectivamente; $p < 0,001$), pero sin diferencias en la prevención de recurrencias depresivas (16,1% frente a 15,4%, respectivamente; $p = 0,895$)¹⁵².

Terapia combinada

Para aquellos pacientes que presentan una recaída recibiendo monoterapia con litio, la terapia combinada puede ofrecer una mejor alternativa^{153,154}. El litio más la carbamazepina permiten mantener al paciente eutímico durante más tiempo que la administración separada de

los mismos (179 días frente a 89 y 66 días, respectivamente; $p < 0,05$)¹⁵⁵. La olanzapina más litio o valproato permiten mantener a los pacientes libres de síntomas maníacos durante más tiempo (YMRS $\leq$ 12) que el litio o el valproato solos (325 frente a 63 días; $p = 0,005$)⁴⁹. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que en este estudio sólo se incluyeron pacientes que en la fase de manía aguda respondieron a la combinación de olanzapina más litio o valproato y que tenían antecedentes de pobre respuesta al litio o al valproato.

Profilaxis antidepresiva

Finalmente, el tiempo de duración de la terapia con el antidepresivo después de un episodio depresivo bipolar es aún materia de debate, aunque nadie duda de la importancia de mantener por largo tiempo el uso del eutimizante. Pocos estudios han evaluado el efecto preventivo y la seguridad de la terapia de mantenimiento a largo plazo con antidepresivos más eutimizantes o estabilizadores depresivos.

Un estudio doble ciego de 10 semanas de duración con 64 pacientes con depresión bipolar empleó una fase de continuación simple ciego por espacio de 1 año con terapia combinada en aquellos sujetos respondedores. Treinta y siete por ciento de los pacientes respondieron a la terapia en la fase aguda, mientras el 14% presentaron un cambio de polaridad a manía o hipomanía. Cuarenta y dos pacientes continuaron en la fase de mantenimiento y el 33% de ellos presentaron cambios de polaridad¹⁵⁶. Erabi et al.¹⁵⁷ reportaron recientemente que el mantenimiento del antidepresivo durante más de 1 año de terapia combinada con eutimizantes podría ayudar a prevenir en forma significativa las recurrencias depresivas de pacientes con depresión bipolar. Esto, sin embargo, debe ser cuidadosamente analizado, ya que este estudio fue realizado en forma retrospectiva con tan sólo 32 casos consecutivos inicialmente hospitalizados.

Altshuler et al.¹⁵⁸ mostraron en un estudio comparativo que un grupo de 19 sujetos con terapia combinada durante 52 semanas lograba mantenerse libre de nuevos episodios depresivos por más tiempo que el grupo de los 25 sujetos que tenían una discontinuación más temprana del antidepresivo (65% frente a 32%). Sin embargo, el estudio de Quitkin et al.¹¹⁰ había mostrado mucho antes que la adición de imipramina a la terapia profiláctica con litio no disminuía el riesgo de futuros episodios depresivos y podía doblar el riesgo de episodios maníacos.

Por otro lado, los antipsicóticos típicos pueden incrementar el riesgo de episodios depresivos cuando son utilizados en la fase de mantenimiento. En un estudio con 93 pacientes refractarios al litio, la administración de flupentixol decanoato condujo a una mayor tasa de episodios depresivos por año que en el período previo a su administración (20% frente a 12%)¹⁵⁹.

Con respecto a la lamotrigina, este medicamento fue eficaz en la prevención de nuevos episodios depresivos en forma estadísticamente significativa en un estudio de

18 meses de seguimiento. El 57% de los pacientes tratados con lamotrigina no requirieron una intervención adicional para la depresión comparados con el 51 % de aquellos tratados con litio y el 40% de los tratados con placebo¹⁶⁰. Sin embargo, un estudio previo no logró demostrar diferencias con el litio en el análisis de supervivencia (entendido como tiempo de intervención para un nuevo episodio depresivo) de más de 70 semanas de seguimiento en pacientes con un episodio de depresión bipolar previo ($p=0,355$), si bien sólo el grupo de lamotrigina fue superior al placebo ($p=0,015$)⁹¹.

EFFECTOS ADVERSOS COMUNES DE LOS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR

La presencia de efectos adversos es una de las primeras causas de discontinuación de terapia y pobre adherencia en los pacientes con TB¹²⁷. La **tabla 1** ofrece una síntesis de los efectos adversos más comunes con los medicamentos para el control y prevención del TB, la **tabla 2** presenta las interacciones farmacológicas de mayor riesgo y la **tabla 3** hace referencia a las características farmacocinéticas que en este grupo de medicamentos tienen mayor relevancia por el estrecho índice terapéutico observado con el litio.

CONCLUSIONES

Esta revisión propone una nueva definición de los medicamentos utilizados en el tratamiento del TB basada en estudios doble ciego aleatorizados controlados con placebo.

Se propone el término de *antimaníacos* para aquellos que han demostrado ser eficaces en el control de episodios maníacos únicamente. A pesar del alto riesgo de efectos adversos de tipo extrapiramidal y cardiovascular, los antipsicóticos clásicos como la clorpromazina y el haloperidol han sido utilizados ampliamente como antimaníacos. Algunos estudios de gran poder estadístico demuestran que estos medicamentos pueden ser eficaces en el control de los episodios maníacos sin la necesidad de utilizar un eutimizante en forma concomitante. En cuanto a los antipsicóticos atípicos, la risperidona y la quetiapina han sido estudiados en varios protocolos abiertos y controlados, la mayoría de ellos en combinación con un eutimizante. Los resultados demuestran que estos antipsicóticos pueden ser prometedores en el control de los episodios maníacos, en forma de monoterapia, con una menor incidencia de SEP que los convencionales. Los nuevos antipsicóticos como la ziprasidona y la aripiprazol cuentan con, al menos, un estudio positivo como monoterapia y pudieran ser considerados luego como alternativas de primera elección en cierto tipo de pacientes. En el caso de la clozapina, si bien ha sido utilizada en varios estudios abiertos en forma de monoterapia o asociada a eutimizantes en pacientes refractarios, el uso de este agente como antimaníaco de primera opción está li-

mitado por su perfil de efectos adversos y los requerimientos de control sanguíneo.

Los estabilizadores parciales serían aquellos con eficacia demostrada en el control de episodios maníacos y en la prevención de recurrencias maníacas o aquellos que son eficaces en el control de episodios depresivos y en la prevención de recurrencias depresivas. La carbamazepina ha demostrado ser eficaz en algunos estudios en el control de los episodios maníacos, usualmente asociada a otro antimaníaco o a un eutimizante. De igual manera su combinación con litio ha demostrado ser más eficaz que la administración de litio como monoterapia en la prevención de nuevos episodios maníacos. Con respecto a la lamotrigina, este medicamento es eficaz en el control de episodios depresivos y en la prevención de nuevos episodios depresivos.

Los *eutimizantes* serían aquellos que, utilizados como monoterapia, han demostrado ser eficaces en el control de episodios maníacos, mixtos y depresivos y en la prevención de episodios maníacos y depresivos. El litio no es tan rápido en eficacia como los antimaníacos cuando es usado como monoterapia para el control de los episodios maníacos y su uso está justificado en estos períodos por su efecto profiláctico y por su eficacia para reducir el riesgo de comportamiento suicida. Sin embargo, exhibe tasas de respuesta similares a las de otros eutimizantes, especialmente en casos de manía clásica. El valproato parece ser igual de eficaz al litio en el control de la manía aguda y representa una eficaz alternativa en pacientes no respondedores al catión o en aquellos con características mixtas o cicladores rápidos. La olanzapina, igualmente, se compara en magnitud de respuesta al litio y al valproato en manía aguda, aunque con una rapidez de acción similar a la de los antimaníacos.

La presencia de episodios afectivos mixtos o un patrón de ciclado rápido suelen acompañarse de una pobre respuesta al litio. El valproato y la olanzapina en pacientes con manía mixta, administrados como monoterapia o asociados a otros antimaníacos, han mostrado ser eficaces en este tipo de pacientes. En cuanto a los cicladores rápidos, respuestas favorables han sido descritas en forma consistente con valproato, olanzapina y lamotrigina.

En pacientes con depresiones bipolares los eutimizantes han demostrado variables niveles de eficacia. Sin embargo, muchas veces es necesaria la adición de un antidepresivo para alcanzar las respuestas de tratamiento apropiadas.

En cuanto al valor profiláctico del litio, estudios previos a 1990 reportan tasas de recurrencias promedio de sólo un 35% en el primer año de tratamiento, pero estudios posteriores muestran que sólo la mitad de los pacientes permanece libre de recurrencias a los 2 años de seguimiento. La eficacia del divalproato como profiláctico requiere de más estudios para establecer su valor en esta fase del tratamiento del TB. Por ahora no es posible asegurar que el divalproato sea superior al litio en la prevención de nuevos episodios maníacos o depresivos. El estudio BALANCE, diseñado en 2001 por la Stanley Foundation, podría ayudar a clarificar si existen o no diferencias entre el valproato y el litio en calidad de profi-

TABLA 1. Efectos adversos más comúnmente observados con los medicamentos usados en el tratamiento del TB

Medicamento	Efecto adverso	Frecuencia	Mecanismo	Tratamiento	Opciones terapéuticas
Litio	Polidipsia y poliuria	35,9%	Diabetes insípida nefrogénica	Reducir NP a la mitad + amilorida y suplementos de K ⁺	Carbamazepina, divalproato, olanzapina
	Disfunción cognoscitiva	28,2%	Anticolinérgico	NP menores de 0,68 mEq/l	Olanzapina
	Aumento de peso (2 a 12 kilos)	18,9%	Retención de fluidos, aumento del apetito, hipotiroidismo	Dieta y ejercicio, diuréticos no tiazídicos	Adición de topiramato como segunda opción
	Temblor	15%	Antidopaminérgico	b-bloqueantes	Carbamazepina, divalproato, olanzapina
	Hipotiroidismo	5-35%	Anticuerpos antirreceptores tiroideos	Suspensión y administración de tiroxina	Carbamazepina, divalproato, olanzapina
	Malformaciones congénitas	4-12%*	Organotoxicidad	Prevenir administración (riesgo/beneficio)	AP convencionales, primer trimestre, olanzapina?
Oxcarbazepina	Mareo, ataxia, diplopía, somnolencia	30-50%	Enlentecimiento de la conducción neuronal	Reducción de dosis	Litio
	Anemia aplásica, agranulocitosis	0,5/100.000**	Reacción idiosincrásica	Suspensión inmediata	Otro eutimizante (excepto CBZ)
	Bloqueo aurículoventricular		Bloqueo de canales rápidos de Na ⁺	Suspensión inmediata	Otro eutimizante (excepto CBZ)
	Erupción cutánea	10%	Reacción idiosincrásica	Suspensión inmediata	Olanzapina, litio
	Hepatotoxicidad	10-15%	Reacción idiosincrásica	Suspensión inmediata	Litio, olanzapina?
	Hiponatremia	23%	Efecto anti-diurético	Reducción de dosis, corrección electrolítica	Olanzapina, divalproato
	Trombocitopenia	10%	Reacción idiosincrásica	Suspensión inmediata	Olanzapina, litio
	Retardo del crecimiento fetal	5,3%	Deficiencia de la epóxido hidrolasa	Prevenir administración	AP convencionales primer trimestre, olanzapina?
	Malformaciones congénitas (cardíacas, vertebrales, esofágicas, hipoplasias)	5,2-5,7%	Defectos del tubo neural, carencia de ácido fólico	Prevenir administración (riesgo/beneficio), ácido fólico?	AP convencionales primer trimestre, olanzapina?
	Náuseas	23%	?	Reducción de dosis (titulación)	Olanzapina
Divalproato	Somnolencia	19%	Efecto gabaérgico	Reducción de dosis (titulación)	Litio
	Temblor, ataxia, vértigo	16%	Efecto gabaérgico	Reducción de dosis (titulación)	Olanzapina
	Incremento de peso	12-44%	Aumento del apetito	Dieta y ejercicio	Topiramato como segunda opción
	Alopecia	2,6-12%	Reacción idiosincrásica	Suplemento de zinc	Otro eutimizante
	Hepatopatía	1/600 en niños	Necrosis y esteatosis idiosincrásica	Suspensión inmediata	Litio, olanzapina
	Síndrome de ovario poliquístico	0-11%	Hiperandrogenismo?	Controvertido; podría requerir suspensión y tratamiento hormonal	Litio, olanzapina
	Pancreatitis	Raro	Reacción idiosincrásica	Suspensión inmediata	Olanzapina, litio
	Malformaciones congénitas (cardíacas, vertebrales) y retardo del crecimiento	7-11%	Defectos del tubo neural por radicales libres	Prevenir administración (riesgo/beneficio), ácido fólico, selenio?	AP convencionales, primer trimestre, olanzapina
	Mareo, ataxia, diplopía, somnolencia	14-38%	Enlentecimiento de la conducción neuronal	Reducción de dosis	Litio
	Agitación, ansiedad, confusión, manía, psicosis	?	Bloqueo receptores NMDA	Reducción de dosis	Olanzapina
Lamotrigina	Malformaciones congénitas	1,8%	Defectos del tubo neural	Prevenir administración (riesgo/beneficio), ácido fólico	
	Erupción cutánea severa	10%	Reacción idiosincrásica	Suspensión inmediata	Olanzapina, litio
	Somnolencia	15-46%	Efecto anti-H ₁	Reducción de dosis, administración vespertina	Litio
	Elevación transitoria de transaminasas hepáticas	< 4%	?	Normalización espontánea en las primeras 6 semanas	Litio en caso de persistencia
	Aumento de peso	25%	Aumento del apetito (varios mecanismos postulados)	Dieta, ejercicio, anti-H ₂ (nizatidina)	Adición de topiramato como segunda opción

NP: niveles plasmáticos; AP: antipsicóticos; CBZ: carbamazepina; BZD: benzodiazepina. *Frente a 2 a 4% en controles. **Frente a 0,2/100.000 en controles^{2,161-164}.

TABLA 2. Interacciones farmacológicas de mayor riesgo observadas con los medicamentos

Medicamento	Interacción	Mecanismo	Opciones terapéuticas
Litio	AINE	Disminución del aclaramiento renal	Salicilatos
	Diuréticos tiazídicos	Disminución de la reabsorción de Na ⁺ en túbulo renales	Espironolactona
	a-metildopa, b-bloqueantes, metronidazol, IECA, baja ingesta de sodio	Aumento de los niveles plasmáticos del litio por retención renal	Bloqueantes de canales de calcio (pueden disminuir los niveles de litio)
	Haloperidol (neurotoxicidad o extrapiramidalismo)	Efecto antidopaminérgico sumatorio con el del haloperidol	Antipsicóticos atípicos
Oxcarbazepina	Fenobarbital, fenitoína, teofilina	Inducción metabólica de OxCBZ	Incrementar dosis de OxCBZ
	Medicamentos metabolizados por CYP3A4	Inhibición metabólica	Reducir dosis (evitar prolongadores del intervalo QTc)
	Anticonceptivos, haloperidol, anticonvulsivos, ADT	Inducción metabólica por OxCBZ	Incrementar dosis de otros medicamentos
Divalproato	Medicamentos metabolizados por CYP3A4	Inducción o inhibición metabólica	Incrementar o reducir
Lamotrigina	CBZ, fenobarbital, primidona	Inducción metabólica de LTG	Incrementar dosis
Olanzapina	Divalproato	Inhibición metabólica	Reducir dosis de LTG
	Cigarrillo	Inducción metabólica	
	Carbamazepina	Inducción metabólica	Incrementar dosis de OLZ
	Medicamentos metabolizados por CYP1A2	Inhibición metabólica leve	Inusual ajuste de dosis de los otros medicamentos

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ADT: antidepresivos tricíclicos; OxCBZ: oxcarbazepina; LTG: lamotrigina; OLZ: olanzapina^{165,166}.

lácticos. En cuanto a la olanzapina, varios estudios de extensión abiertos permiten apreciar tasas de mantenimiento de remisión superiores al placebo y similares a las observadas en otros estudios con litio y divalproato. Sin embargo, en una comparación doble ciego con litio se acompañó de un menor número de recurrencias maníacas que el litio, aunque sin diferencias en la prevención de recurrencias depresivas donde ambos medicamentos fueron muy eficaces.

Finalmente, el *tratamiento combinado* con diferentes antimaníacos o eutimizantes continúa siendo aceptado como una alternativa en pacientes refractarios al uso de

un solo medicamento o en aquellos con manía mixta o cicladores rápidos o que presentan una recaída recibiendo monoterapia con litio. La combinación entre litio y valproato, litio y carbamazepina, olanzapina y litio u olanzapina y valproato han sido evaluadas en varios estudios a largo plazo, permitiendo concluir que las mismas son superiores a la monoterapia con cualquier eutimizante. Sin embargo, son necesarios más estudios para descartar el uso de la monoterapia de eutimizantes como la forma ideal de mantenimiento del TB, lo cual supondría menores costes, mayores probabilidades de cumplimiento y menores efectos secundarios.

TABLA 3. Características farmacológicas de los medicamentos usados en el tratamiento del TB

Medicamento	Vida media (horas)	Principal vía metabólica	Rango de dosis o NP diarios en fase aguda	NP en mantenimiento	Rangos de dosis mantenimiento (mg/día)
Litio	14,30	Ninguna	0,8-1,5 mEq/l	0,6-1,2 mEq/l	600-2.100
Oxcarbazepina (más metabolito 10-hidroxi)	2 (9)	CYP 3A4 (hidroxilación)	No establecido	80 mM/l	900-1.200
Carbamazepina	3 días (20 h)*	CYP 3A4 y CYP 2C8	400 mg/día (6-8 mg/kg/día)	8 y 10 mg/ml**	600-1.200 (14-16 mg/kg/día)
Valproato	8-17	CYP3A4 (b-oxidación) y glucuronidación	20-30 mg/kg	45-120 µg/ml	500-1.500
Lamotrigina	15-70	CYP3A4 y glucuronidación	No establecido	No establecido	50-400
Olanzapina	33	Glucuronidación CYP1A2 (~30%) CYP2D6 (<10%)	≥15 mg	No requeridos	10-20

NP: niveles plasmáticos. * Por autoinducción enzimática. ** Controvertido (se basa en estudios de epilepsia)¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlson G, Goodwin F. The stages of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:221-8.
2. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
3. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;57:5-13.
4. Post RM, Weiss SRB, Chuang DM. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparison with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:23S-35.
5. Post RM, editor. Mechanisms underlying the evolution of affective disorders: implications for long-term treatment. In *Severe Depressive Disord* 1993:23-65.
6. Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? *Epilepsy Res* 2002;50:203-19.
7. Lange C. Bidrag til urinsyrediatesens klinik. *Hospital Stidende* 1886;5:1-15, also p. 21-38, 45-63, 69-83.
8. Bastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent: its effect against recurrent depression and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967;16:162-72.
9. Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Long-term lithium and mortality. *Lancet* 1990;335:1347.
10. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder, 2.^a ed. Washington: APA, 2002.
11. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in remitted bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* (en prensa).
12. Keck P, McElroy S. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord* 2003;73:163-9.
13. Kane JM. The role of neuroleptics in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988;49(Suppl 11):12-4.
14. Chouinard G. Clonazepam in treatment of bipolar psychotic patients after discontinuation of neuroleptics [letter]. *Am J Psychiatry* 1989;146:1642.
15. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271:918-24.
16. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:176-80.
17. Prien R, Caffey E, Klett C. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania: report of the veterans administration and national institute of mental health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:146-53.
18. Brotman MA, Fergus EL, Post RM, Leverich GS. High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2000;61:68-72.
19. Cavazzoni P, Berg PH, Baker RW, Millikan M, Evans AR, Wei H, et al. Increased rates of EPS in mood disorders: myth or reality? Presented as a poster at the XII World Congress of Psychiatry (WPA). Yokohama, Japan: Aug 24-29, 2002.
20. Hunt N, Silverstone T. Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder: a catchment area study. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:45-50.
21. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1980;13:156-67.
22. Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ, McHarg AM, Smith AH, Hopwood SE. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986;148:723-5.
23. McElroy SL, Keck PE Jr, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:142-6.
24. Tohen M, Zhang F, Feldman P, Evans A, Breier A. Olanzapine frente a haloperidol treatment of acute mania. New Orleans: APA, May 5-10, 2001.
25. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159:1146-54.
26. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martínez G. Group for the study of risperidone in affective disorders (GSRAD). Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:818-25. Erratum in: *J Clin Psychiatry* 2002;63:79.
27. Vieta E, Herráiz M, Parramon G, Goikolea JM, Fernández A, Benabarre A. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicentre, open study in Spain. *J Affect Disord* 2002;72:15-9.
28. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:141-7. Erratum in: *Br J Psychiatry* 2003;182:369.
29. Sajatovic M, Brescan DW, Pérez DE, DiGiovanni SK, Hat-tab H, Ray JB, et al. Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2001;62:728-32.
30. Sachs GS, Mullen JA, Devine NA, Sweitzer DE. Quetiapine versus placebo as adjunct to mood stabilizer for the treatment of acute bipolar mania. 3rd European Stanley Foundation Conference on Bipolar Disorder. September 12-14, 2002, Freiburg, Germany: *Bipol Disord* 2002;4 (Suppl 1):133.
31. Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martínez-Arán A, Corbella B, et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002;4:335-40.
32. Zarate CA Jr, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995;56:411-7.
33. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:109-12.
34. Hummel B, Dittmann S, Forsthoef A, Matzner N, Amann B, Grunze H. Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. A case series. *Neuropsychobiology* 2002;45(Suppl 1):37-42.
35. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):741-8.

36. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G. Aripidazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003;160(9):1651-8.
37. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 915-21.
38. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979;66:211-7.
39. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:59-75.
40. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987;48:89-93.
41. Post RM, Berrettini W, Uhde TW, Kellner C. Selective response to the anticonvulsant carbamazepine in manic-depressive illness: a case study. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:178-85.
42. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-8.
43. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lessem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149:108-11.
44. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-7.
45. Hirschfeld RM, Allen MH, McEvoy JP, Keck PE Jr, Russell JM. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:815-8.
46. Zajecka JM, Meredith C, Swann AC. Divalproex sodium vs olanzapine for the treatment of mania in bipolar disorder: effects on body weight change and related outcomes. Presented at the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP); December 10-14, 2000; San Juan, Puerto Rico.
47. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:339-43.
48. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:702-9.
49. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-9.
50. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:62-9.
51. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:389-97.
52. Dietrich DE, Kropp S, Emrich HM. Oxcarbazepine in affective and schizoaffective disorders. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:242-50.
53. Vieta E, Torrent C, García-Ribas G, Gilabert A, García-Pares G, Rodríguez A, et al. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:431-5.
54. Calabrese JR. Topiramate versus placebo in mania. Presented at the 153rd annual meeting of the American Psychiatric Association; Chicago, Illinois: May 13-18, 2000.
55. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. *Bipolar Disord* 2000;2(3 Pt 2): 249-55.
56. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(Suppl 4): S119-23.
57. Bowden CL, Karren NU. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3: 1513-9.
58. Bratman AW. Verapamil treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1983;66.
59. Giannini AJ, Houser WL Jr, Loiselle RH, Giannini MC, Price WA. Antimanic effects of verapamil. *Am J Psychiatry* 1984;141:1602-3.
60. Chouinard G. The use of benzodiazepines in the treatment of manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(Suppl 11):15-20.
61. Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, Meterissian G. Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:403-8.
62. Tudorache B, Diaciov S. The effect of clonidine in the treatment of acute mania. *Rom J Neurol Psychiatry* 1991; 29:209-13.
63. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JR. The Expert Consensus Guideline Series: Medication treatment of bipolar disorder 2000. A Postgraduate Medicine Special Report, 2000; p.1-47.
64. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kimmel SE. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 3):5-9.
65. Watson DG, Watterson JM, Lenos RH. Sodium valproate down-regulates the myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) in immortalized hippocampal cells: a property of protein kinase C-mediated mood stabilizers. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:307-16.
66. Manji HK, Zarate CA. Molecular and cellular mechanisms underlying mood stabilization in bipolar disorder: implications for the development of improved therapeutics. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 1):S1-7.
67. Tohen M, Jacobs TG, Meyers TM, Risser RC, Keeter EL, Breier PD. Efficacy of olanzapine combined with mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. Presented at: APA 2000 Annual Meeting; May 13, 2000; Chicago, IL. Abstract NR380.
68. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:195-203.

69. Kramlinger KG, Post RM. Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:378-85.
70. Vieta E, Reinares M, Corbella B, et al. Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:469-73.
71. Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H, et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 1999;1:42-53.
72. Dighe MS, Shrivastava AK, Trivedi JK, Desai NG, Dighe KM. Clonazepam versus carbamazepine as add-on to lithium in acute mania. Abstract: PO-46-59, XII World Congress of Psychiatry (WPA), Yokohama Japan, Aug 24-29, 2002.
73. Keck PE Jr, McElroy SL, Vuckovic A, Friedman LM. Combined valproate and carbamazepine treatment of bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:319-22.
74. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Kazim A, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:95-9.
75. Sachs GS. Use of clonazepam for bipolar affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl):50-3.
76. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *J Am Med Assoc* 1986;255:3138-42.
77. Clothier J, Swann AC, Freeman T. Dysphoric mania. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(Suppl):13S-6.
78. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229-33.
79. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1976;133:905-8.
80. Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M, Woyshville MJ. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(Suppl 1):24S-31.
81. Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;67:257-65.
82. González-Pinto A, Lalaguna B, Mosquera F, Pérez de Heredia JL, Gutiérrez M, Ezcurra J, et al. Use of olanzapine in dysphoric mania. *J Affect Disord* 2001;66:247-53.
83. Kruger S, Braunig P, Young LT. Biological treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:167-75.
84. Lipinski JF, Pope HG Jr. Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. *Am J Psychiatry* 1982;139:948-9.
85. Kishimoto A, Ogura C, Hazama H, Inoue K. Long-term prophylactic effects of carbamazepine in affective disorder. *Br J Psychiatry* 1983;143:327-31.
86. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Squillace KM. Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1983;140:1602-4.
87. Di Constanto E, Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83.
88. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HE, Hudson JI. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:275-9.
89. Vieta E, Gasto C, Colom F, Martínez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:172-4.
90. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese R, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord* (en prensa).
91. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61:841-50.
92. Stancer HC, Persad E. Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:311-2.
93. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid-cycling bipolar affective disorder II: treatment of refractory rapid cycling with high dose levothyroxine. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:435-40.
94. Bernstein, L. Abrupt cessation of rapid-cycling bipolar disorder with the addition of low-dose L-tetraiodothyronine to lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:443-4.
95. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 3):14-26.
96. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, et al. Texas Consensus Conference panel on medication treatment of bipolar disorder. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002;63:288-99.
97. McIntyre RS, Manzini DA, McCann SM, Srinivasan J, Sagman D, Kennedy SH. Topiramate and bupropion SR in bipolar depression. Abstract: PO-7-11. XII World Congress of Psychiatry (WPA), Yokohama Japan, Aug 24-29, 2002.
98. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
99. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Chatterji DC, Greene RF, Bunney WE Jr. Carbamazepine and its 10, 11-epoxide metabolite in plasma and CSF: relationship to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:673-6.
100. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HE, Hudson JI. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(Suppl):42S-52.
101. Post RM, Weiss SR. Sensitization, kindling, and anticonvulsants in mania. *J Clin Psychiatry* 1989;50(Suppl):23-30.
102. Kramlinger KG, Post RM. The addition of lithium to carbamazepine. Antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:794-800.
103. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:431-4.
104. Young AH, Macritchie KA, Calabrese JR. Treatment of bipolar affective disorder. *BMJ* 2000;321:1302-3. Comment in: *BMJ* 2001;322:365-6.
105. Fieve RR, Platman SR, Plutchik RR. The use of lithium in affective disorders, I: acute endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1968;125:487-91.
106. Zornberg GL, Pope HG Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:397-408.

107. Tohen M, Vieta E, Kettter T, Centorino F, Calabrese J, Sachs G, et al. Olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. Poster presentation at the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Philadelphia, Pennsylvania, May 2002.
108. Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:555-9.
109. Wehr TA, Sack D, Rosenthal N, et al. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:179-84.
110. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:902-7.
111. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH collaborative study group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1096-104.
112. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986;19:47-52.
113. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4:313-22.
114. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164:549-50.
115. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:906-12.
116. Haykal RF, Akiskal HS. Bupropion as a promising approach to rapidly cycling bipolar II patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:450-5.
117. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, et al. A double-blind trial of bupropion vs. desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55:391-3.
118. Erfurth A, Michael N, Stadtland C, Arolt V. Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients. *Neuropsychobiology* 2002;45(Suppl 1):33-6.
119. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991;148:910-6.
120. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992;149:195-8.
121. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1995;12:185-219.
122. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A mocllobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:226-47.
123. Frances A, Docherty JP, Kahn DA, editores. The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 12A):5-42.
124. Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002;63:508-12.
125. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, et al. Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62:552-5.
126. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ, et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry* 2002;159:116-21.
127. Tohen M, Strakowski SM, Zarate C Jr, Hennen J, Stoll AL, Suppes T, et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 2000;48:467-76.
128. Bastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent depressive disorders. *Lancet* 1970;2:326-30.
129. Shapiro DR, Quitkin FM, Fleiss JL. Response to maintenance therapy in bipolar illness: effect of index episode. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:401-5.
130. Marker HR, Mander AJ. Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Br J Psychiatry* 1989;155:496-500.
131. Maj M, Pirozzi R, Starace F. Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 1989;17:237-41.
132. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in maniac disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:665-71.
133. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane review). In: *The cochrane library*, Issue 3. Oxford: Update Software, 2002.
134. Abouh-Saleh M. Who responds to prophylactic lithium therapy? *Br J Psychiatry* 1993;163(Suppl 21):20-6.
135. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:530-6.
136. Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Kramer M, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States: based on five epidemiological catchment area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:977-86.
137. Kahn D, Stevenson E, Douglas CJ. Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am J Psychiatry* 1988;145:1010-1.
138. Prien RF, Gelenberg AJ. Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:840-8.
139. Rybakowsky JK, Chlopocka-Wozniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970 and 1980. *Bipolar Disord* 2001;3:63-7.
140. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:384-90.
141. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment non-compliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:549-55.
142. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.
143. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czer-Dialnik A, Giedke H, et al. Lithium vs. carbamazepine in the

- maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247:42-50.
144. Lambert PA, Venaud G. Use of valpromide in psychiatric therapeutics. *Encephale* 1987;13:367-73.
145. Brambilla P, Barale F, Soares JC. Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:421-46.
146. Gilmer WS. Anticonvulsants in the treatment of mood disorders: assessing current and future roles. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1597-608.
147. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
148. Macritchie KAN, Geddes JR, Scott J, Haslam DRS, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software, 2002.
149. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001;67:45-59.
150. Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG, Tohen MF. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:273-81.
151. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for bipolar mania: a 47-week study. Program and abstracts of the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Puerto Rico, 2001.
152. Tohen M, Marneros A, Bowden C, Greil W, Koukopoulos A, Belmaker H, et al. Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. Freiburg, Germany: Poster presentation at the 3rd European Stanley Foundation Conference on Bipolar Disorder, 2002.
153. Peselow E, Fieve RR, Difiglia C, Sanfilippo MP. Lithium profilaxis of bipolar illness: The value of combination treatment. *Br J Psychiatry* 1994;164:208-14.
154. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM. Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1456-8.
155. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-8.
156. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE Jr, et al. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2001;3:259-65.
157. Erabi H, Sasaki T, Wada K, Yoshimura Y. One-year outcome of bipolar depression patients under maintenance antidepressant treatment. Abstract: PO-7-4, XII World Congress of Psychiatry (WPA), Yokohama Japan, Aug 24-29, 2002.
158. Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J, Goodman R, Gitlin M, Frye M, et al. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 2001;62:612-6.
159. Ahlfors UG, Baastup PC, Dencker SJ, Elgen K, Lingjaerde O, Pedersen V, et al. Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64:226-37.
160. Bowden CL, Ghaemi SN, Gyulai L, et al. Lamotrigine delays mood episodes in recently depressed bipolar I patients. En: Program and Abstracts from the American Psychiatric Association 155th Annual Meeting. Philadelphia, Pennsylvania, 2002.
161. Beasley CM, Grundy S, Gannon KS, Berg PH. Overview of the safety of olanzapine. Olanzapine (Zyprexa®): a novel antipsychotic. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
162. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
163. Hurley SC. Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Ann Pharmacother* 2002;36:860-73.
164. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 4): 42-55.
165. Calabrese JR, Bowden CL. Lithium and the anticonvulsants in bipolar disorder. En: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress* [Cited: Sep 2002]. Available from URL: <http://www.acnp.org/g4/GN401000106/>. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
166. Keck PE, McElroy SL. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 4):3-11.
167. Dose M, Emrich HM. Acute mania. Practical therapeutic guidelines. *CNS Drugs* 1995;3:427-35.