

Jorge M. Tamayo¹

Diferencias terapéuticas de los medicamentos para el tratamiento de los trastornos bipolares: siete años después

¹Facultad de Psiquiatría
Universidad CES
Medellín, Colombia

En el 2004 fue publicada una revisión detallada sobre las características terapéuticas de los medicamentos utilizados en el tratamiento de los trastornos bipolares [Tamayo JM et al. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32(Supl. 1):3-17]. En aquel momento se podía concluir que si bien los eutimizantes compartían algunos mecanismos de acción, eran a la vez sustancialmente diferentes respecto a sus propiedades terapéuticas en las diferentes fases de los trastornos bipolares llevando a proponer un cambio en su clasificación genérica como "estabilizadores del estado de ánimo" a una nueva incluyendo: antimaniacos, estabilizadores parciales del ánimo y eutimizantes.

Desde entonces, han sido publicados varios estudios doble-ciego aleatorizados y meta-análisis, explorando la eficacia y tolerabilidad de estos medicamentos. Esta revisión actualizada pretende evaluar, a la luz de la nueva evidencia, la validez de la propuesta de clasificación publicada en ese entonces.

Palabras claves:

Eutimizantes, Trastorno Bipolar, Antimaniacos, Estabilizadores del ánimo

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(5):312-30

Therapeutic and Pharmacologic Differences between Medications Used in the Treatment of Bipolar Disorders: Seven-Year Update

A detailed review was published in 2004 on the therapeutic properties of the medications used in the treatment of bipolar disorders (Tamayo, JM et al. *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32(Suppl. 1):3-17). At the time it could be concluded that although mood stabilizers (euthymics) share some action mechanisms, they are also significantly different from each other with respect to

their therapeutic properties in the various phases of bipolar disorders. This led to a proposed change in their generic classification as "mood stabilizers" to a new classification that includes: antimanic medications, partial mood stabilizers, and euthymics.

Since then, several randomized, double-blind studies and meta-analyses that explore the effectiveness and tolerability of these medications have been published. This updated review aims to assess the validity of the proposed classification in the light of new evidence.

Key words:

Euthymiants, Bipolar Disorder, Antimaniacs, Mood stabilizers

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES

Los trastornos bipolares (TBs) comparten con los trastornos depresivos unipolares la presencia de síntomas depresivos así como un elevado riesgo de recurrencias y cronificación y, en el caso del Trastorno Bipolar II (TB II), mayor prevalencia en el género femenino. Sin embargo, la presencia de episodios de manía o hipomanía distinguen una condición de la otra^{1,2}. Los TBs pueden subdividirse en diferentes tipos según los episodios que el paciente haya presentado a lo largo de su vida. El Trastorno Bipolar I (TB I) se diferencia de otros TBs por la presencia de al menos un episodio maniaco o mixto. El TB II se caracteriza por uno o más episodios depresivos con al menos un episodio de hipomanía de al menos 4 días de duración. El trastorno ciclotímico se caracteriza por un patrón recurrente crónico de mayor oscilación de síntomas hipomaniacos y depresivos pero de menor severidad que la observada en TB I o II, aunque entre el 15% y el 50% de estos pacientes progresará a TB I o especialmente a TB II³.

Un estudio transversal internacional (11 países) en más de sesenta y un mil adultos de la comunidad mostró, usando

Correspondencia:

Jorge M Tamayo
Torre Intermedica. cons. 1619.
Teléfono: (574) 352-5749.
Correo electrónico: tamayojm@gmail.com

criterios del DSM-IV y la escala CIDI (Composite International Diagnostic Interview) de la OMS, que las prevalencias de vida eran del 0,6% para el TB I, 0,4% para el TB II, 1,4% para el TB sub-umbral y 2,4% para el espectro bipolar en general. La prevalencia del espectro bipolar varió significativamente entre los países con valores que fluctaban entre el 0,1% en India hasta el 4,4% en los Estados Unidos de América (EUA), sugiriendo que los factores culturales podrían tener una incidencia importante en la detección del trastorno, aunque para los autores las tasas de prevalencia, la severidad, el impacto y las comorbilidades de los TBs eran "remarcablemente similares" a nivel internacional. Este estudio permitió confirmar que la severidad de los síntomas y del comportamiento suicida se incrementaba desde el TB sub-umbral hasta el TB I, pero que las alteraciones funcionales eran similares a lo largo de todos los subtipos del TB y dependían en mayor medida de la presencia de síntomas depresivos⁴.

Las diferencias entre los diferentes subtipos de trastornos bipolares son sustanciales y van más allá de la sintomatología y la severidad de los episodios afectivos. He aquí algunos ejemplos: El estudio del National Institute of Mental Health Collaborative Depression de los Estados Unidos mostró, en 15 años de seguimiento, que el porcentaje de semanas en que los sujetos con TB I y II experimentaron depresión fue del 31% y 52% respectivamente. En contraste, el reporte de semanas con hipomanía, manía o episodios mixtos fue del 10% y el 1,6%, respectivamente^{5, 6}. En comparación con los maníacos puros, los pacientes con manía mixta se presentaban más en el género femenino, tenían una mayor frecuencia de episodios en los últimos 12 meses, más intentos de suicidio, mayor tasa de ciclo rápido (CR), menos actividades sociales y un mayor deterioro laboral. Durante los 24 meses de seguimiento el grupo con episodios mixtos tuvo una recuperación significativamente menor que los pacientes con manía pura (36% vs 46%, $p=0,006$)⁷. Aunque sólo el 10-15% de los pacientes presentan cuatro o más episodios por año, los pacientes que desarrollan un patrón de CR presentan un riesgo muy alto de intentos de suicidio y alcanzan sólo remisiones parciales o con marcada tendencia al cambio de polaridad⁸. Además, las mujeres parecen tener un mayor riesgo de CR^{9, 10}. Finalmente, los pacientes con una polaridad predominantemente depresiva tienden a presentar un inicio de la enfermedad en fase depresiva, con una edad de inicio más temprana, una mayor duración de la enfermedad, un mayor número de intentos suicidas y un mayor retraso en el diagnóstico de TB que aquellos con polaridad predominantemente maníaca¹¹.

Respecto a la comorbilidad, el 65% de los pacientes con TBs exhiben uno o más diagnósticos comórbidos del Eje I a lo largo de la vida, mientras que más del 40% de los pacientes tienen 2 o más diagnósticos, y un 25% tres o más¹². Entre las comorbilidades del Eje I más comunes en pacientes con TBs están los trastornos por abuso/dependencia de sustancias (40-60%) y los trastornos de ansiedad (50%). El estudio

internacional en salud mental mostró que hasta tres cuartos de los pacientes con TB exhiben al menos otra condición psiquiátrica en forma comórbida, siendo los ataques de pánico la comorbilidad más frecuente (presente en casi el 50% de los pacientes) seguida por el abuso de alcohol (34,2%)⁴. Las comorbilidades no psiquiátricas más comunes incluyen las enfermedades cardiovasculares y la obesidad^{13, 14}.

Respecto al tratamiento, a nivel internacional menos de la mitad de los pacientes con TBs reciben un tratamiento en salud mental y en los países de bajos ingresos sólo el 25,2% de los pacientes informan un contacto con el sistema de salud mental en algún momento de sus vidas⁴. En cuanto a los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de los medicamentos para el tratamiento de los TBs, la mayoría suelen incluir únicamente pacientes con TB I. Son pocos los estudios doble-cego aleatorizados que se enfocan exclusivamente en los pacientes con TB II u otros subtipos de bipolaridad. Como ha sido mencionado, existen diferencias sustanciales en el curso y pronóstico de los diferentes subtipos bipolares y la evaluación independiente del efecto farmacológico de los eutimizantes en cada uno de ellos es necesaria. Por otro lado, las evaluaciones del efecto terapéutico farmacológico en pacientes bipolares con situaciones especiales como comorbilidades, género, CR, episodios mixtos o elevadas tasas de suicidalidad, suelen ser escasas e impiden en muchos casos la extrapolación de la evidencia disponible. Un problema aún mayor es el demostrado en un sub-análisis de datos de un estudio internacional multicéntrico en pacientes con TB I¹⁵. Los autores encontraron que la diversidad demográfica y cultural pueden contribuir a las variaciones en los resultados del estudio. La dosificación, la severidad de la enfermedad y la respuesta al placebo varían sustancialmente entre países como India, Rusia y EUA. Otros autores concluyen que los estudios multicéntricos internacionales suelen acompañarse de factores que complican la interpretación de los datos relacionados con diferencias en: la naturaleza y severidad del TB, en las concepciones culturales del TB, en los criterios diagnósticos, en la medición de la severidad y en el reporte de los eventos adversos, entre otros¹⁶.

TERAPÉUTICA DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES

El tratamiento de los TBs puede disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a éstos, 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 TBs reciben tratamiento. El manejo incluye una intervención farmacológica (para el control del episodio agudo y la fase de mantenimiento), la instauración de patrones de actividad diaria e intervención psicoterapéutica individual y grupal^{17, 18}. Los objetivos de la intervención varían según la fase de la enfermedad y el estado de ánimo imperante. En la fase aguda, el tratamiento está dirigido a estabilizar el estado de ánimo del episodio actual con el

objetivo de lograr la remisión (definida como un retorno completo al nivel básico de funcionamiento y una virtual ausencia de síntomas), garantizar la seguridad del paciente y los que le rodean, evitar el ciclado de un episodio a otro y prevenir el comportamiento suicida. En la fase de mantenimiento, el objetivo del tratamiento es optimizar la protección contra la recurrencia y disminuir la frecuencia de episodios depresivos, mixtos, maníacos o hipomaniacos. Al mismo tiempo, debe prestarse atención a mejorar el funcionamiento del paciente y a reducir los síntomas subsindrómicos y los efectos adversos del tratamiento, tratar las comorbilidades y los problemas cognitivos, aumentar el conocimiento del paciente y los familiares sobre la enfermedad y mejorar la adherencia al tratamiento.

Actualmente se considera que la mayoría de los tratamientos de primera línea para el episodio agudo maníaco producen un efecto clínico apreciable en no más de 10 a 14 días. Al seleccionar el tratamiento primario, la regla general es usar lo que fue exitoso en el tratamiento del episodio índice. A pesar de que las guías de tratamiento recomiendan el uso de monoterapia como una estrategia de primera línea¹⁹, la polifarmacia se usa a menudo sin sustento basado en la evidencia o, a veces, sin optimización clara o adecuada de la monoterapia²⁰⁻²². Por ejemplo, Perlis et al.²³ menciona que es probable que las diferencias en la eficacia del tratamiento agudo de la manía entre la monoterapia con los antipsicóticos de segunda generación (ASG) y la adición de otro medicamento sean pequeñas, si las hubiere. Un meta-análisis reciente encontró que más del 50% de los pacientes con un episodio maníaco responde adecuadamente a la monoterapia con litio, anticonvulsivantes o ASG²⁴.

Sin embargo, la literatura sugiere que hay pacientes que no responden al tratamiento agudo con monoterapia, especialmente si tienen un episodio depresivo bipolar^{22, 24}. Estos pacientes suelen necesitar terapia de combinación, y la mejor estrategia es comenzar con los medicamentos más estudiados, pasando a los agentes menos probados si los primeros son ineficaces o no tolerados. Si los síntomas no pudieron ser controlados después del tiempo recomendado para observar un efecto clínico apreciable, el primer paso debe ser para optimizar la dosis de la medicación actual para garantizar que los niveles en sangre estén en el rango terapéutico. También es importante identificar los problemas de incumplimiento con la medicación, causa frecuente de recaídas. Si los síntomas continúan, otras opciones incluyen la adición o cambio a otro medicamento, haciendo énfasis, una vez más, en la dosis óptima y el adecuado cumplimiento de su toma. Se recomienda que cada régimen farmacoterapéutico sea evaluado por al menos 2 semanas antes de concluir que el paciente tiene pocas probabilidades de responder (esto por lo general se define como una reducción menor al 30% en la severidad de los síntomas). En los pacientes con enfermedad severa o resistente al tratamiento, la terapia electroconvulsiva (TEC) y tratamientos experimentales

o novedosos pueden ser considerados. Además, hay alguna evidencia, aunque todavía limitada, de que las intervenciones psicosociales coadyuvantes pueden ayudar a aumentar la respuesta al tratamiento farmacológico²⁵.

Hace 7 años fue propuesta una definición basada en la evidencia que permitía clasificar estos medicamentos de acuerdo a su eficacia en las diferentes fases de los TBs²⁶:

4. Antimaniacos: aquellos que, utilizados en forma de monoterapia, han demostrado ser eficaces en el control de episodios maníacos, pero sin estudios doble-ciego, aleatorizados, controlados con placebo que demuestren su eficacia en el control de síntomas depresivos o en la profilaxis de los TBs.
5. Estabilizadores parciales: aquellos con eficacia demostrada en el control de episodios maníacos y/o en la prevención de recurrencias maníacas, más no en el control de los episodios depresivos o la prevención de sus recurrencias. O aquellos que, en forma inversa, son eficaces en el control de episodios depresivos y/o en la prevención de recurrencias depresivas, pero no en el control de los episodios maníacos o la prevención de sus recurrencias.
6. Eutimizantes: aquellos utilizados como monoterapia que, en estudios doble-ciego, aleatorizados, controlados con placebo, han demostrado ser eficaces en el control de episodios maníacos, 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 maníacos como depresivos.

Esta clasificación, como otras, no incluye conceptos como 'antidepresivos bipolares', medicamentos que sólo serían eficaces en la fase depresiva aguda bipolar. El uso de monoterapia con antidepresivos en pacientes bipolares en fase depresiva no está justificado y más bien se contraindica en varias guías de tratamiento^{17, 19}.

Finalmente, cabe resaltar que la eficacia en los estudios doble-ciego, aleatorizados suele medirse a partir del cambio en puntaje total de diferentes escalas validadas para tal fin. Sin embargo, otros aspectos que van más allá de los cambios en los estados de ánimo y que también hacen parte del cuadro sindrómico de los pacientes bipolares como las alteraciones cognoscitivas o el compromiso en la funcionalidad, rara vez suelen considerarse como medidas de eficacia primaria y por lo tanto la información del impacto de los tratamientos farmacológicos en esos puntos suele ser escasa.

FARMACOTERAPIA DE LOS EPISODIOS MANÍACOS

Los pacientes con TB I que presentan episodios maníacos o mixtos agudos suelen requerir una interven-

Estudio o Subgrupo	MDR		placebo		Peso	Riesgo Relativo	Riesgo Relativo
	Acontecimientos	Total	Acontecimientos	Total		M-H, Randomizado, 95% CI	M-H, Randomizado, 95% CI
litio							
Bowden, 1994	18	36	19	74	22,8%	1,95 [1,17, 3,23]	
Bowden, 2005	52	98	26	97	32,7%	1,91 [1,32, 2,76]	
Keck, 2009	73	160	57	165	45,7%	1,32 [1,01, 1,73]	
Total (95%CI) I² = 40%	143	294	103	336	100,0%	1,62 [1,23, 2,13]	
valproato							
Bowden, 1994	33	69	19	74	14,7%	1,86 [1,18, 2,95]	
Bowden, 2006	92	192	63	185	50,1%	1,41 [1,10, 1,80]	
Tohen, 2008	75	201	31	105	26,0%	1,26 [0,89, 1,79]	
Wagner, 2009	18	76	17	74	9,2%	1,03 [0,58, 1,84]	
Total (95%CI) I² = 0%	218	538	130	438	100,0%	1,39 [1,16, 1,65]	
oxcarbazepina							
Wagner, 2006	42	59	26	57	100,0%	1,56 [1,13, 2,16]	
ER-CBZ							
Weisler, 2004	42	101	23	103	36,1%	1,86 [1,21, 2,86]	
Weisler, 2005	73	120	33	115	63,9%	2,12 [1,54, 2,92]	
Total (95%CI) I² = 0%	115	221	56	218	100,0%	2,02 [1,56, 2,62]	
haloperidol							
McIntyre, 2005	56	99	35	100	25,2%	1,62 [1,18, 2,22]	
Smulevich, 2005	68	144	46	140	26,6%	1,44 [1,07, 1,93]	
Vieta, 2008	94	171	18	88	19,2%	2,69 [1,74, 4,15]	
Young, 2009	82	165	58	153	29,0%	1,31 [1,02, 1,69]	
Total (95%CI) I² = 64%	300	579	157	481	100,0%	1,63 [1,25, 2,12]	
aripiprazol							
Keck, 2003a	49	123	23	120	16,1%	2,08 [1,36, 3,18]	
Keck, 2009	73	155	57	165	28,5%	1,36 [1,04, 1,78]	
Sachs, 2006	73	137	43	135	26,0%	1,67 [1,25, 2,24]	
Young, 2009	78	167	58	153	29,4%	1,23 [0,95, 1,60]	
Total (95%CI) I² = 44%	273	582	181	573	100,0%	1,49 [1,22, 1,83]	
olanzapina							
Tohen, 1999	34	70	16	69	19,4%	2,09 [1,28, 3,43]	
Tohen, 2000	35	54	24	56	30,7%	1,51 [1,05, 2,17]	
Tohen, 2007	52	107	12	54	16,9%	2,19 [1,28, 3,74]	
Tohen, 2008	82	215	31	105	33,0%	1,29 [0,92, 1,82]	
Total (95%CI) I² = 27%	215	446	83	284	100,0%	1,63 [1,28, 2,08]	
quetiapina							
Bowden, 2005	57	107	27	97	49,3%	1,91 [1,33, 2,76]	
McIntyre, 2005	43	101	35	100	50,7%	1,22 [0,86, 1,73]	
Total (95%CI) I² = 68%	100	208	62	197	100,0%	1,52 [0,97, 2,37]	
risperidona							
Hirschfeld, 2004	54	125	32	134	24,0%	1,81 [1,26, 2,60]	
Khanna, 2005	107	146	52	144	42,5%	2,03 [1,60, 2,58]	
Smulevich, 2005	74	154	46	140	33,5%	1,46 [1,10, 1,95]	
Total (95%CI) I² = 33%	235	425	130	418	100,0%	1,77 [1,44, 2,17]	
ziprasidona							
Keck, 2003b	66	131	23	66	40,8%	1,45 [1,00, 2,10]	
Potkin, 2005	63	137	19	65	31,9%	1,57 [1,03, 2,39]	
Vieta, 2008	66	178	18	88	27,2%	1,81 [1,15, 2,86]	
Total (95%CI) I² = 0%	195	446	60	219	100,0%	1,58 [1,25, 2,00]	
Total (95%CI)	1824	3798	697	2299	100,0%	1,61 [1,49, 1,75]	

MDR: tasas de respuesta con monoterapia; M-H: mujer-hombre; Heterogeneidad: $\tau^2 = 0,01$;
 $\text{Chi}^2 = 28,23, \text{df} = 21$ ($P = 0,013$); $I^2 = 26\%$
 Prueba para efecto global: $Z = 11,29$ ($P < 0,00001$)
 Respuesta se define como una reducción $\geq 50\%$ respecto al puntaje basal en la medida de eficacia primaria luego de 7 a 10 semanas de tratamiento. M-H, Mantel-Haenszel (ref. 24)

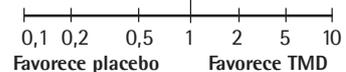


Figura 1

Riesgos relativos (RR) al azar e intervalos de confianza (CI) del 95% para tasas de respuesta con monoterapia (MDR) vs placebo en el tratamiento de episodios maníacos agudos

ción rápida y agresiva para el control de la agitación, los síntomas afectivos y, en algunos casos, los síntomas psicóticos. Diferentes estudios han demostrado que los antipsicóticos suelen actuar más rápido en el control de la agitación, excitación, grandiosidad, hostilidad y desorganización psicótica que el litio o los anticonvulsivantes^{27, 28}. A pesar de esto, el uso de antipsicóticos convencionales como antimaniacos debe evaluarse sobre la base del riesgo de efectos adversos. Los pacientes con trastorno bipolar presentan tasas de incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) mayores a las observadas en los pacientes con esquizofrenia^{29, 30}, presentan tasas de discinesia tardía elevadas³¹ y se han asociado a un mayor riesgo de episodios depresivos y ciclado rápido^{32, 33}. Estudios recientes sugieren que el uso de ASG inyectables en forma de monoterapia permiten un control de las crisis maníacas agudas por lo menos similar al observado con antipsicóticos convencionales pero con una menor incidencia de eventos adversos (EAs)³⁴⁻³⁷.

Respecto al manejo del episodio maníaco/mixto agudo en el paciente que no requiere manejo parenteral, algunos consensos de expertos y guías de tratamiento sugieren que el tratamiento de elección es la monoterapia con un agente estabilizador del estado de ánimo como el litio, la carbamazepina o el ácido valproico, seguido de la terapia combinada con un estabilizador del ánimo más un ASG^{19, 38, 39}. Sin embargo, dos meta-análisis recientes muestran que la monoterapia con ASG es igualmente eficaz en el tratamiento de episodios agudos de manía^{24, 40}. Uno de estos meta-análisis²⁴ incluyó datos de 31 estudios controlados aleatorizados y encontró que la monoterapia con litio, ácido valproico o ASG ($n = 3.798$) se asocia a una mayor posibilidad de respuesta (definida como una reducción de al menos un 50% en la escala de eficacia primaria, usualmente la Young Mania Rating Scale o YMRS) [RR = 1,61 (95% CI, 1,49-1,75)], aunque con un riesgo mayor de interrupción debido a los EAs [1,57 (95% CI, 1,22-2,03)] que los pacientes tratados con placebo ($n = 2.299$). Comparaciones adicionales demostraron que los pacientes tratados con estabilizadores del ánimo (litio, valproato u oxcarbazepina; $n = 1.112$) tenían mayor probabilidad de respuesta [1,57 (95% CI, 1,36-1,81)] con un riesgo mayor de interrupción debido a los EAs [2,07 (95% CI, 1,46-2,93)] que los pacientes tratados con placebo ($n = 975$). De igual manera, los pacientes tratados con ASG ($n = 2.107$) tenían mayor probabilidad de respuesta [1,59 (95% CI, 1,44-1,75)] con un riesgo mayor de interrupción debido a los EAs [1,36 (IC 95%, 1,03-1,79)] que los pacientes tratados con placebo ($n = 1.691$) (Figura 1).

Otros meta-análisis y estudios doble-ciego posteriores han confirmado igualmente la eficacia del litio⁴⁰, los anticonvulsivantes^{40, 41} y los ASG^{40, 42-46} en el control de los episodios maníacos. Uno de ellos con resultados negativos para el valproato *versus* placebo ($n = 225$)⁴¹.

Respecto al tratamiento de niños y adolescentes con trastorno bipolar, el litio fue hasta hace pocos años el único tratamiento aprobado por la FDA para el tratamiento de niños mayores de 12 años. Sin embargo, el nivel de evidencia en el manejo de la manía aguda con este medicamento y los anticonvulsivantes en adolescentes se basa en pocos estudios aleatorizados⁴⁷. Recientemente, varios estudios aleatorizados, doble-ciego, comparativos con placebo han sugerido la eficacia de varios ASG en manía aguda en niños y adolescentes: aripiprazol^{48, 49}, olanzapina⁵⁰ y risperidona⁵¹. Un análisis comparativo reciente basado en 9 estudios doble-ciego, concluyó que en el tratamiento de la manía, los ASG exhiben una mayor eficacia que el litio y los anticonvulsivantes aunque con mayor tasa de eventos adversos como ganancia de peso y somnolencia⁵².

No obstante la evidencia disponible, al igual que hace 7 años, la terapia combinada continua siendo el método de tratamiento universalmente aceptado para pacientes maníacos no refractarios a la monoterapia^{20, 22}. En pacientes que no responden a la monoterapia, un meta-análisis sugiere que la terapia combinada (un ASG más litio o un anticonvulsivante) puede ofrecer una tasa de respuesta ligeramente mayor, aunque con disminución de la tolerabilidad⁵³. Empero, Cipriani y otros⁵⁴ han cuestionado la utilidad de ese meta-análisis por considerar que los tamaños de muestra y la heterogeneidad de los estudios conducen a un resultado sesgado que favorece a la terapia combinada. Además, en todos los estudios en los que se basa dicho meta-análisis la monoterapia que resultó ineficaz para el control del episodio maníaco se utiliza como comparador de la terapia combinada. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que las interacciones medicamentosas, la menor tolerabilidad, la menor adherencia y los mayores costos, pueden comprometer los supuestos beneficios de la terapia combinada.

FARMACOTERAPIA DE LOS EPISODIOS MIXTOS

Al igual que hace 7 años, son pocos los estudios que evalúan el impacto de los tratamientos farmacológicos o la terapia electro-convulsiva (TEC) en la fase aguda y el mantenimiento de pacientes con episodios mixtos. La mayoría de estas publicaciones son análisis post-hoc de estudios doble-ciego o estudios abiertos. Considerando estas limitaciones podría decirse que la presencia de episodios afectivos mixtos o un patrón de ciclado rápido, siguen siendo un factor de riesgo para una pobre respuesta al litio. El valproato en pacientes con manía mixta, administrado como monoterapia o asociado a otros antimaniacos, ha mostrado tener un espectro más amplio de eficacia que la carbamazepina o el litio. Recientes estudios sugieren que los ASG (especialmente la olanzapina y el aripiprazol) pueden ser tan eficaces como el valproato en este tipo de pacientes^{55, 56}. En algunos casos, la TEC es necesaria para el control de este tipo de episodios⁵⁷.

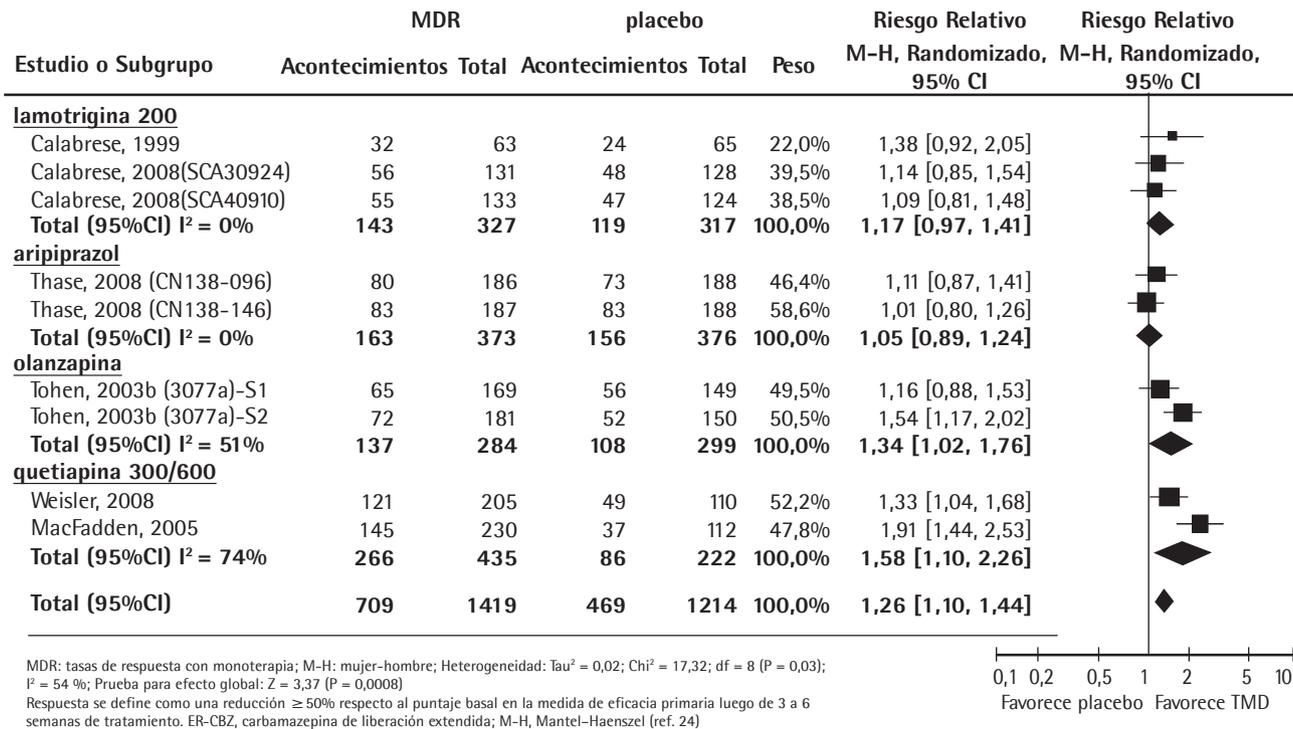


Figura 2

Riesgos relativos (RR) al azar e intervalos de confianza (CI) del 95% para tasas de respuesta con monoterapia (MDR) vs placebo en el tratamiento de episodios depresivos bipolares

FARMACOTERAPIA DE LOS EPISODIOS DEPRESIVOS

Las guías basadas en la evidencia no recomiendan la monoterapia con antidepresivos para el manejo del episodio depresivo bipolar^{17, 19}, ni tampoco un meta-análisis recientemente publicado⁵⁸, pero aproximadamente el 50% de los pacientes son tratados inicialmente con un antidepresivo, más del doble de los que reciben anticonvulsivantes como primera opción⁵⁹. Las guías también sugieren a los clínicos interrumpir el tratamiento antidepresivo durante los episodios maníacos y recomiendan considerar el uso de otros medicamentos que han demostrado ser eficaces en los pacientes con depresión bipolar. A pesar de lo que se recomienda, más de 15% de los pacientes permanecen en tratamiento antidepresivo durante los episodios maníacos⁶⁰. La posibilidad de que los antidepresivos causen un cambio de polaridad a la manía es una preocupación común¹⁷. Sin embargo, la mayoría de los estudios no sugieren un aumento del riesgo de cambio de polaridad con antidepresivos (3,8% vs 4,7% para placebo), aunque la tasa de cambio de polaridad con antidepresivos tricíclicos (ATCs) parece ser mayor que con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs)⁶¹. La venlafaxina también puede llevar a una mayor tasa de cambio a manía o hipomanía que otros antidepresivos como los ISRSs

y el bupropión⁶². Un meta-análisis confirmó que la conversión a manía era observable únicamente con ATCs [RR = 1,93 (95% CI, 1,13-3,30)]⁶³, mientras otro meta-análisis confirmó que el uso de eutimizantes en forma concomitante reducía el riesgo de conversión a manía en comparación con el uso de antidepresivos en forma de monoterapia⁶⁴. Más aún, para Licht et al.⁶⁵, utilizando los criterios de Bradford-Hill, las tasas de conversión observadas con los antidepresivos en asociación con eutimizantes, en pacientes con TB, se deben a la historia natural de la enfermedad y no al uso de esos medicamentos. Para ellos muchos estados de manía emergente por tratamiento (MET) atribuidos a los antidepresivos pueden ser debidos a un acortamiento del episodio depresivo sin efecto directo del antidepresivo en la conversión. Y concluyen: "los antidepresivos no previenen manías". Otro grave problema registrado en la literatura es que los antidepresivos podrían reducir la duración del ciclo bipolar e inducir un CR. Al igual que con la investigación sobre el cambio de polaridad en el estado de ánimo, la base de pruebas en relación con CR, es pequeña. Aún así, el acortamiento de la duración del ciclo se ha observado con los ATCs⁶⁶, pero no con los ISRSs⁶⁷. Finalmente, una publicación reciente de un estudio de 9,5 años de seguimiento a 144 pacientes con TB I concluyó que cerca del 40% de los que fueron tratados con antidepresivos presentaron al menos un episodio de manía mixta y que la aparición de este tipo de episodios se asoció a un mayor nú-

mero de intentos suicidas ($p < 0,001$), mayor tasa de manías emergentes al tratamiento ($p = 0,010$) y a un mayor tiempo con la enfermedad ($p = 0,022$). Los autores encontraron que la presencia de manía mixta se asoció significativamente con el uso de antidepresivos duales ($p = 0,041$) pero no de ATCs o ISRS⁶⁸. Un análisis *post-hoc* previo basado en un estudio doble-ciego controlado con la combinación de fluoxetina y olanzapina en pacientes con depresión bipolar mostró que la frecuencia de depresión mixta en las 8 semanas de tratamiento fue comparable a la observada en pacientes tratados con olanzapina monoterapia o placebo y que las tasas de respuesta con olanzapina + fluoxetina en ese tipo de pacientes fueron comparables en los de aquellos sin síntomas maniacos concomitantes y superiores a los de aquellos pacientes con depresión mixta tratados con placebo⁶⁹.

Cruz y Vieta⁷⁰ afirman que la eficacia y la seguridad de los antidepresivos en depresión bipolar es aún materia de debate y que los estudios meta-analíticos que se han hecho al respecto^{58, 61} incluyen estudios de pobre calidad y con tamaños de efecto muy variados que pueden sesgar significativamente sus conclusiones.

Incluso, algunos estudios sugieren que los inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) o inhibidores duales de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN) son eficaces como monoterapia en el control de las fases depresivas agudas de pacientes con TB I⁷¹⁻⁷³. En cuanto al TB I, dos estudios han demostrado que la combinación de fluoxetina con olanzapina es más eficaz que la olanzapina sola en el tratamiento de pacientes con depresión bipolar del tipo I, pero el efecto de la monoterapia con fluoxetina no fue evaluado^{74, 75}. En combinación con otros eutimizantes, la evidencia disponible no parece apoyar el uso de antidepresivos en la depresión bipolar del tipo I⁷⁶. Incluso, McElroy et al⁷⁷ encontraron que quetiapina, a diferencia de paroxetina, es significativamente más eficaz que el placebo en pacientes con depresión bipolar I o II. En general, el riesgo de cambio de polaridad, CR o taquifilaxia en pacientes bipolares tratados con antidepresivos en forma de monoterapia parecería contraindicar su uso^{10, 78, 79}). Es de anotar, sin embargo, que un meta-análisis reciente no pudo observar diferencias entre el uso de antidepresivos en forma de monoterapia o asociados a eutimizantes y un supuesto mayor riesgo de recurrencias a largo plazo (10 años)⁶⁴. Otra revisión tampoco pudo confirmar un mayor riesgo de CR o de suicidio con el uso de antidepresivos en TB y el autor concluye que la mayoría de la evidencia ha sido obtenida de estudios pequeños con varios sesgos metodológicos llevando a la sobreinterpretación de los riesgos con el uso de esos medicamentos⁸⁰.

Por otro lado, en los episodios depresivos es imprescindible la reducción o suspensión de los antipsicóticos convencionales, en caso de estarse administrando concomitantemente con otros eutimizantes, ya que esta sola medida puede conducir a la disminución de los síntomas depresivos⁸¹.

En cuanto al uso de monoterapias en pacientes con depresión bipolar, un meta-análisis incluyó 9 estudios controlados aleatorizados. El riesgo relativo (RR) general en cuanto a la respuesta en los pacientes con depresión bipolar tratados con monoterapia ($n = 1.419$) fue de 1,26 (95% CI, 1,11-1,44), pero con un riesgo 1,77 (95% CI, 1,38-2,26) veces mayor de interrupción de la terapia debido a EAs respecto a los pacientes tratados con placebo ($n = 1.214$)²⁴. En cuanto a los anticonvulsivantes, dos meta-análisis incluyendo 4 estudios doble-ciego con tamaños de muestra pequeños sugieren mayores tasas de respuesta antidepresivas para los pacientes tratados con valproato *versus* placebo [RR = 2,00 (95% CI, 1,13-3,53)]⁷⁴ y RR = 2,10 (95% CI, 1,10-4,03)]^{82, 83}. Incluso, un pequeño estudio en pacientes ambulatorios con depresión bipolar (67% con CR), mostró que el 38,5% de los pacientes con TB I mostraban respuesta en comparación con el 10,7% del grupo placebo ($p = 0,017$)⁴¹. Por otro lado, y contrario a la percepción general y a las recomendaciones de algunas guías apoyadas por expertos³⁹, un metaanálisis que incluye los datos de tres estudios controlados aleatorizados concluye que los pacientes con TB I tratados con lamotrigina (≥ 200 mg/día) ($n = 327$) tienen una oportunidad similar de respuesta y remisión (1 estudio) que los pacientes tratados con placebo ($n = 317$). Se observaron resultados similares cuando se tuvieron en cuenta tanto los pacientes con TB I como los pacientes con TB II y cuando se consideraron todas las dosis evaluadas de lamotrigina²⁴. Otro meta-análisis incluyendo 5 estudios con lamotrigina, todos ellos negativos, confirma que su eficacia es marginal respecto al placebo [RR = 1,14 (95% CI, 1,00-1,30)]⁸⁴. Un tercer meta-análisis muestra que sólo en pacientes con una marcada severidad (puntuaje mayor a 24 en la escala de Hamilton para depresión) es posible apreciar una diferencia significativa *versus* el placebo a favor de la lamotrigina [RR = 1,21 (95% CI, 1,06-1,41)]⁸⁵. Respecto a los ASG, los pacientes tratados con aripiprazol ($n = 373$) tuvieron una oportunidad similar de respuesta y remisión a la de los pacientes tratados con placebo ($n = 376$) en dos estudios doble-ciego controlados⁸⁶. Las únicas dos monoterapias que han mostrado tasas de respuesta estadísticamente significativas frente al placebo en dos metaanálisis fueron olanzapina [RR = 1,34 (95% CI, 1,02-1,76) y 1,28 (95%CI, 1,05-1,57)] y quetiapina [RR = 1,58 (95% CI, 1,10-2,26) y 1,37 (95% CI, 1,24-1,51)]^{24, 87} (Figura 2).

En caso de refractariedad existe poca evidencia sobre las diferencias en la magnitud y velocidad de respuesta con el uso de la terapia electroconvulsiva (TEC) cuando se comparan los pacientes con depresión bipolar y aquellos con un trastorno depresivo unipolar. Algunos estudios pequeños, sin embargo, muestran que los pacientes con depresión bipolar parecen mostrar una mejoría clínica más rápida requiriendo menos tratamientos que los pacientes unipolares⁸⁸⁻⁹⁰. Respecto a los CR, estos pacientes exhiben unas tasas de respuesta claramente inferiores al litio, los anticonvulsivantes o los antipsicóticos y pueden requerir combinaciones de dos o

tres medicamentos⁹¹. Como se mencionó previamente, aunque existe una controversia en curso acerca de la utilidad del uso de antidepresivos en los pacientes con TBs, los primeros informes se refieren principalmente a los ATCs, los cuales se han asociado a un elevado riesgo de CR. Sin embargo, evidencia más reciente y fundamentada indica que, en el peor de los casos, el riesgo de cambiar de polaridad, y quizá también el riesgo de CR y la nueva aparición de tendencias suicidas, se ha sobreinterpretado haciéndose extensiva a los nuevos antidepresivos⁹⁰. Con respecto a la lamotrigina, un estudio doble-ciego comparativo con placebo, que mostró la superioridad de ese medicamento sobre el placebo en pacientes con TB I y CR al cabo de 26 semanas de tratamiento ($p = 0,037$), no logró demostrar una diferencia significativa ($p = 0,427$), cuando estos fueron analizados en forma independiente⁹². 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 anticonvulsivantes o al litio^{93, 94}. La TEC, junto con algunos psicofármacos, también podría ser considerada como una opción válida para el tratamiento de los pacientes CR con depresión bipolar refractaria⁹⁵.

FARMACOTERAPIA PROFILÁCTICA DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES

El primer objetivo del tratamiento de mantenimiento de los TBs es prevenir las recurrencias. El tratamiento a largo plazo debe ser considerado seriamente después de la estabilización del primer episodio, porque la prevención de la recurrencia en las primeras etapas de la enfermedad puede conducir a un curso general más benigno. Varios estudios han encontrado que la discontinuación del tratamiento de mantenimiento con litio u otros medicamentos produce tasas de recurrencia elevadas con respecto a la continuación del tratamiento, siendo el riesgo de recurrencia especialmente alto en el primer año después de la interrupción⁹⁶. El estudio Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) encontró que los pacientes con un problema de consumo de sustancias tienen un riesgo aumentado de recurrencia de los síntomas maníacos, mientras que los pacientes con un trastorno de ansiedad existente o un trastorno de alimentación a lo largo de la vida tienen un mayor riesgo de recurrencia de síntomas depresivos⁹⁷. Otro estudio naturalístico con 18 meses de seguimiento a 154 pacientes con TBs mostró que el mantenimiento adecuado e ininterrumpido fue mayor en aquellos pacientes que no presentaron un nuevo episodio afectivo, que no requirieron manejo hospitalario, que no tenían un patrón de CR o que no tenían algún trastorno de personalidad concomitante⁹⁸.

Existe un debate considerable acerca de la duración óptima del tratamiento de mantenimiento, especialmente después de un episodio depresivo. Como los TBs son actualmente reconocidos como una enfermedad crónica, recurrente

y generadora de discapacidad, varios autores aconsejan el mantenimiento a largo plazo la terapia incluso desde el primer episodio⁹⁹.

La falta de adherencia al tratamiento prescrito es un serio obstáculo para una eficaz prevención de las recurrencias. Un estudio en pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo con litio o anticonvulsivantes encontró que casi el 50% de los participantes ($n = 98$) fueron considerados no adherentes a la medicación en algún momento durante los 2 años anteriores, y que casi un tercio de los pacientes perdió el 30% o más de sus medicamentos en el mes anterior¹⁰⁰. La falta de adherencia puede deberse a múltiples factores, incluidos la edad (mayor en los jóvenes), el consumo de sustancias, los efectos secundarios de los medicamentos, resistencia a renunciar a los estados de ánimo elevado, y en general los sentimientos negativos acerca de tomar la medicación y tener una enfermedad mental crónica²¹. En un esfuerzo para aumentar la adherencia al tratamiento, los clínicos deben mantener una alianza de apoyo con los pacientes y preguntar acerca de la adherencia y expectativas de los pacientes con el tratamiento. Los pacientes y sus familias deberían ser alentados a consultar al médico si se presentan problemas debido a la medicación¹⁰⁰.

A pesar de la utilización de tratamientos farmacológicos basados en la evidencia, la recurrencia afectiva se observa en al menos la mitad de las personas con TBs con intervalos de hasta 2 años¹⁰⁰. Además de la recurrencia sindrómica completa, los pacientes diagnosticados con TBs a menudo experimentan niveles subsindrómicos de los síntomas afectivos. Por ejemplo, los datos de un estudio naturalista a largo plazo en Estados Unidos (NIMH Depresión Collaborative Study), muestran que tanto los pacientes diagnosticados con TB II como los que tienen TB I invierten una proporción considerable de días experimentando síntomas afectivos subsindrómicos depresivos o hipomaniacos (16,2% y 14,1%, respectivamente) o síntomas compatibles con depresión menor, distimia o hipomanía (27% y 20,1%, respectivamente)¹⁰¹. En consecuencia, los pacientes con TB II presentan un porcentaje algo menor de días asintomáticos que aquellos con TB I (44,2% vs 53,4%)^{5, 6}. Los resultados recientes del estudio STEP-BD identifican síntomas residuales maníacos como predictores significativos de tiempo de recurrencia maníaca o depresiva. La presencia de síntomas maníacos residuales en la fase de recuperación y la proporción de días de estado de ánimo elevado en el año anterior se asocian significativamente con menor tiempo hasta la recurrencia del episodio maníaco, hipomaniaco, o mixto. Por cada síntoma hipomaniaco o maníaco adicional, el riesgo de recurrencia aumenta en un 20%¹⁰².

Si el paciente responde al tratamiento agudo con una monoterapia, ese medicamento debe ser mantenido generalmente en la fase de mantenimiento y en forma de monoterapia. En caso de persistencia o reaparición de síntomas

Tabla 1					
Eventos adversos más comúnmente observados con los medicamentos usados en el tratamiento de los TBs					
Medicamento	Evento 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, ASG
	disfunción cognoscitiva	28,2%	anticolinérgico	NP menores de 0,68 mEq/Lt	ASG
	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, aripiprazol
	temblor	15%	anti-dopaminérgico	β-bloqueadores	carbamazepina, divalproato, ASG
	hipotiroidismo	5-35%	anticuerpos antireceptores tiroideos	suspensión y administración de tiroxina	carbamazepina, divalproato, ASG
Oxcarbazepina	malformaciones congénitas	4-12%*	organotoxicidad	prevenir administración (riesgo/beneficio)	ASG primer trimestre
	mareo, ataxia, diplopia, somnolencia	30-50%	enlentecimiento de la conducción neuronal	reducción de las dosis	litio
	anemia aplásica agranulocitosis	0,5/100 mil **	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	otro eutimizante (exc. CBZ)
	bloqueo AV		bloqueo canales rápidos de Na+	suspensión inmediata	otro eutimizante (exc. CBZ)
	erupción cutánea	10%	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	ASG, litio
	hepatotoxicidad	10-15%	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	litio
	hiponatremia	23%	efecto antidiurético	reducción de dosis, corrección electrolítica	ASG, divalproato
	trombocitopenia	10%	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	ASG, litio
	retardo del crecimiento fetal	5,3%	deficiencia de la epóxido hidrolasa	prevenir administración	ASG primer trimestre
	malformaciones congénitas (cardíacas, vertebrales, esofágicas, hipoplasias)	5,2-5,7%	defectos del tubo neural, carencia de ácido fólico	prevenir administración (riesgo/beneficio), ácido fólico??	ASG primer trimestre
	Divalproato	nauseas	23%	?	reducción de dosis (titulación)
somnolencia		19%	efecto GABAérgico	reducción de dosis (titulación)	litio
temblor, ataxia, vértigo		16%	efecto GABAérgico	reducción de dosis (titulación)	quetiapina?, olanzapina?
incremento de peso		12-44%	aumento del apetito	dieta y ejercicio	topiramato como segunda opción, aripiprazol
alopecia		2,6-12%	reacción idiosincrásica	suplemento de zinc	cualquier otro eutimizante
hepatopatía		1/600 en niños	necrosis y esteatosis idiosincrásica	suspensión inmediata	litio
síndrome de ovario poliquístico		0-11%	hiper-androgenismo?	controversial; podría requerir suspensión y tto hormonal	litio, ASG

Tabla 1		Continuación			
Medicamento	Evento adverso	Frecuencia	Mecanismo	Tratamiento	Opciones terapéuticas
Lamotrigina	pancreatitis	raro	reacción idiosincrásica	suspension inmediata	ASG, 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?	ASG primer trimestre
	mareo, ataxia, diplopia, somnolencia	14-38%	enlentecimiento de la conducción neuronal	reducción de dosis	litio?, ASG?
	agitación, ansiedad, confusión, manía, psicosis	?	bloqueo receptores NMDA	reducción de dosis	ASG
ASG	malformaciones congénitas	1,8%	defectos del tubo neural	prevenir administración (riesgo/beneficio), ácido fólico??	ASG?
	erupción cutánea severa	10%	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	ASG, litio
	somnolencia (quetiapina > olanzapina)	15-46%	efecto anti-H ₁	reducción de dosis, administración vespertina	otros ASG, litio
	elevación transitoria de transaminasas hepáticas	<4%	?	normalización espontánea en las primeras 6 semanas	litio en caso de persistencia
	incremento de peso (olanzapina > quetiapina > risperidona)	25%-50%	aumento del apetito (varios mecanismos postulados)	dieta, ejercicio, metformina, topiramato	aripiprazol, ziprasidona
	síntomas extrapiramidales (acatisia, temblor) (risperidona, aripiprazol, ziprasidona, asenapina)	hasta 25%	bloqueo de receptores D2 estriatales	reducción de la dosis, anticolinérgicos?, β-bloqueadores	quetiapina, olanzapina, divalproato
galactorrea, ginecomastia, osteoporosis (risperidona, paliperidona >> olanzapina)	hasta 25%	hiper-prolactinemia	suspensión	otros ASG, litio, carbamazepina	

NP = niveles plasmáticos; AP = antipsicóticos; CBZ = carbamazepina; BZD = benzodiazepina
 * versus 2% a 4% en controles; ** versus 0,2/100 mil en controles. (adaptado de ref. 26)

afectivos, el estándar actual de la práctica es continuar el tratamiento con el medicamento índice y agregar un segundo medicamento para tratar de conseguir la respuesta deseada. Si el segundo medicamento no es eficaz, se puede agregar un tercer medicamento o sustituir a uno de los dos previos, y este proceso iterativo continúa hasta que se logre una remisión o al menos una respuesta aceptable. No existe un consenso de opinión acerca de cuánto tiempo debe continuar el paciente con estos regímenes complejos, y por ello, no sorprendentemente, un número creciente de personas con TBs están siendo tratados con hasta 3, 4 y 5 de los medicamentos aprobados para la condición¹⁰¹⁻¹⁰⁴. La terapia de mantenimiento eficaz es especialmente crucial para la prevención de episodios depresivos, debido al riesgo de suicidio. Aunque es probable que todas las terapias eficaces de mantenimiento reduzcan el riesgo de suicidio al disminuir la probabilidad de recurrencias, sólo el litio cuenta con eviden-

cia empírica en la reducción del riesgo de comportamiento suicida y el número de suicidios consumados¹⁰⁵.

Algunas guías basadas en la evidencia como la de la Red Canadiense para los Tratamientos de los Trastornos del Afecto y Ansiedad (CANMAT) en conjunto con la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD) sugieren que el litio, el divalproato, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona de depósito pueden ser eficaces en la prevención de episodios maníacos o depresivos en pacientes bipolares. La lamotrigina, en el caso de la prevención de episodios depresivos, y el aripiprazol, en el caso de la prevención de episodios maníacos, también son considerados como primera línea de tratamiento³⁹. Una revisión reciente de 15 estudios diseñados para evaluar el efecto profiláctico de los eutimizantes en pacientes con TB concluyó que aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona de depósito y litio eran

Tabla 2 Interacciones farmacológicas de mayor riesgo observadas con los medicamentos usados en el tratamiento de los TBs			
Medicamento	Interacción	Mecanismo	Opciones terapéuticas
Litio	AINESs	disminución del aclaramiento renal	salicilatos
	diuréticos tiazídicos	disminución de la reabsorción de Na+ en túbulos renales	espironolactona
	α-metildopa, β-bloqueadores, metronidazol, IECAs, baja ingesta de sodio	aumento de los niveles plasmáticos del litio por retención a nivel renal	bloqueadores de canales de calcio (pueden disminuir los niveles de litio)
	haloperidol (neurotoxicidad o extrapiramidalismo)	efecto antidopaminérgico sumatorio con el del haloperidol	ASG
Oxcarbazepina	fenobarbital, fenitoína, teofilina	inducción metabólica de OxCBZ	incrementar dosis de OxCBZ
	medicamentos metabolizados por CYP3A4	inhibición metabólica	reducir dosis (evitar prolongadores del QTc)
	anticonceptivos, haloperidol, anticonvulsivantes, ADT	inducción metabólica por OxCBZ	incrementar dosis de otros medicamentos
Divalproato	medicamentos metabolizados por CYP3A4	inducción o inhibición metabólica	incrementar o reducir dosis (evitar prolongadores del QTc)
Lamotrigina	CBZ, fenobarbital, primidona	inducción metabólica de LTG	incrementar dosis de LTG
	divalproato	inhibición metabólica	reducir dosis
ASG	sustancias metabolizadas por CYP3A4 (quetiapina, ziprasidone)	inhibición o inducción metabólica	incrementar o reducir dosis (evitar prolongadores del QTc)
	sustancias metabolizadas por CYP2D6 (risperidona, paliperidona, aripiprazol)	inhibición metabólica	reducir dosis
	sustancias metabolizadas por CYP1A2 (olanzapina, asenapina)	inducción o inhibición metabólica	incrementar dosis especialmente en mujeres fumadoras

AINES = Antiinflamatorios no esteroideos; IECAs = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ADT = Antidepresivos tricíclicos; OxCBZ = oxcarbamazepina; CBZ = carbamazepina; LTG = lamotrigina (adaptado de ref. 26)

efectivos en la prevención de recurrencias maníacas al presentar números necesarios para observar beneficios (NNT), respecto al placebo, inferiores a 10. De igual manera, lamotrigina, quetiapina y litio presentaban NNTs significativos en la prevención de recurrencias depresivas¹⁰⁶.

Respecto al valor profiláctico en general (prevención tanto de episodios maníacos como depresivos) de los eutimizantes, hasta 1990 se habían publicado 12 estudios placebo-controlados que evaluaron el valor profiláctico del litio. Cuando la tasa combinada de recurrencias de éstos 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 litio¹⁰⁷. Tres meta-análisis confirmaron que el litio es eficaz en la prevención de recu-

rrencias afectivas en general en pacientes con TB I en comparación con el placebo [HR = 0,68 (95% CI, 0,53-0,86), RR = 0,65 (95% CI, 0,50-0,84)]^{108, 109} y OR = 0,29 (95% CI, 0,09-0,93)¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Sin embargo, uno de estos metaanálisis que incluyó 9 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 sólo un 42% (95% CI, 30% - 52%)¹¹⁰. La pobre respuesta profiláctica del litio es particularmente común en pacientes con episodios afectivos mixtos, en cicladores rápidos, en aquellos con una transición continua de un episodio depresivo a uno maníaco sin un período de eutimia entre ellos, historia familiar de TB negativa, más de 3 episodios afectivos, consumo concomitante de sustancias de abuso, TB secundario a condiciones médicas generales, o presentación o exacer-

bación de otras patologías como acné, psoriasis, disfunción cognitiva, insuficiencia renal o tiroidea^{26, 109, 111}. Por otro lado, el riesgo de recurrencia general (tanto maníaca como depresiva) depende significativamente de la forma de discontinuación del litio. Un análisis conjunto de los estudios disponibles indica que, en comparación con la suspensión gradual del litio, la cesación rápida (es decir, menor a 14 días) se asocia con una reducción significativa en el tiempo hasta la recurrencia en manía (5 veces) o depresión (2,8 veces), así como de los intentos de suicidio (2 veces). Además, el riesgo de recurrencia después de la interrupción rápida fue mayor en los pacientes con TB II en comparación con los pacientes con TB I¹¹².

La posible disminución del efecto profiláctico con el tiempo (aunque diferente al placebo) no es sólo observada con el litio. 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. Una revisión no actualizada de Cochrane de éste estudio encontró que el tiempo de ocurrencia de un episodio afectivo no fue diferente entre el divalproato y el litio. No se observaron diferencias significativas en el número de pacientes que dejaron el estudio por causa de una recurrencia¹¹³. Sin embargo, un estudio prospectivo naturalístico multicéntrico internacional (BALANCE) con 110 pacientes por brazo de tratamiento demostró que el litio (0,4 a 1 mmol/Lt) es superior al valproato (750 a 1250 mg/día) en la prevención de recurrencias en general luego de 24 semanas de tratamiento [HR = 0,71 (95% CI, 0,51-1,00)]¹¹⁴ y el tiempo para observar recurrencias es significativamente mayor (14,7 meses versus 6,2 meses, respectivamente)¹¹⁵. En todo caso, las bajas dosis de valproato y el límite inferior aceptado para las concentraciones plasmáticas de litio pudieron haber influido en los resultados. Un sub-análisis de un estudio de mantenimiento sugiere que son necesarias concentraciones de al menos 6 mmol/Lt en el caso del litio para poder observar un efecto profiláctico adecuado con el catión¹¹⁶.

En cuanto a otros eutimizantes, un meta-análisis demostró también eficacia en la prevención de recurrencias afectivas en general en pacientes con TB I, en comparación con el placebo, para olanzapina [RR = 0,58 (95% CI, 0,49-0,69)], lamotrigina [RR = 0,84 (95% CI, 0,71-0,99)] y valproato [RR = 0,63 (95% CI, 0,44-0,90)]¹⁰⁸. Otro meta-análisis también demostró que el efecto profiláctico general versus el placebo es también superior para valproato, lamotrigina, olanzapina y aripiprazol¹¹⁷. Y un meta-análisis adicional demostró que la olanzapina en forma de monoterapia es superior al placebo en la prevención de recurrencias de cualquier índole [RR = 0,58 (95% CI, 0,49-0,69)]¹¹⁸. Respecto al aripiprazol, sin embargo, una revisión sistemática reciente para identificar estudios doble-ciego controlados con placebo en el efecto profiláctico de este ASG en pacientes con TBs advierte de las limitaciones en la interpretación de algunos estudios. Los

autores encuentran que la duración y la baja tasa de completadores (el 2,1% de 567 pacientes a las 72 semanas) del único estudio encontrado es insuficiente para demostrar la eficacia profiláctica del aripiprazol¹¹⁹. Finalmente, un estudio doble-ciego controlado con placebo demostró la eficacia profiláctica general para risperidona inyectable de acción prolongada ($p < 0,001$)¹²⁰.

Otros meta-análisis han comparado varios eutimizantes entre sí en la profilaxis general de los TBs. Uno de ellos demostró que el litio es superior a la carbamazepina [OR = 0,48 (95% CI, 0,27-0,84)] y de igual efecto profiláctico a la lamotrigina, al valproato y a la olanzapina (aunque respecto a esta última es inferior en la tasa de hospitalizaciones [OR = 1,78 (95% CI, 1,08-2,93)]¹¹⁷. Uno más comparó carbamazepina y litio mostrando que ambos eutimizantes pueden ser igualmente eficaces en la prevención de recurrencias en general en pacientes con TB¹²¹. Y otro meta-análisis concluyó que la olanzapina es igualmente eficaz al litio o al valproato en la prevención de cualquier episodio afectivo¹²². Finalmente, un estudio doble-ciego controlado demostró la eficacia profiláctica general para lamotrigina y litio sin diferencias significativas entre ambos compuestos [RR = 0,92 (95% CI, 0,60-1,40)]¹²³.

Respecto al control de las recurrencias maníacas/mixtas, un meta-análisis reciente concluye que sólo 3 medicamentos han demostrado ser superiores al placebo en el control de recurrencias maníacas/mixtas: litio, olanzapina y aripiprazol son superiores al placebo y que el litio es superior al placebo en la prevención de re-hospitalizaciones por manía o de intervenciones adicionales para el control de esos episodios¹¹⁷. Otro meta-análisis encontró que el litio es más eficaz que el placebo en la prevención de recurrencias maníacas [RR = 0,63 (95% CI, 0,44-0,91)] al igual que la olanzapina [RR = 0,37 (95% CI, 0,24-0,57)]¹⁰⁸. Un meta-análisis adicional confirmó que la olanzapina en forma de monoterapia es superior al placebo en la prevención de recurrencias maníacas¹¹⁸. Y un estudio doble-ciego controlado con placebo demostró la eficacia profiláctica para episodios maníacos con risperidona inyectable de acción prolongada¹²⁰.

Respecto a los meta-análisis que comparan varios eutimizantes entre sí, uno de ellos encontró que el litio es inferior a la olanzapina¹¹⁷. Esto fue confirmado por otro meta-análisis donde olanzapina es superior al litio o al valproato en la prevención de episodios maníacos [RR = 0,37 (95% CI, 0,24-0,57)]¹²². Un estudio doble-ciego controlado no muestra diferencias en la eficacia profiláctica para episodios maníacos con lamotrigina o litio [RR = 1,91 (95% CI, 0,73-5,04)]¹²³.

Un estudio doble-ciego controlado con placebo ha demostrado que el uso de risperidona inyectable de liberación prolongada es eficaz en la prevención de recurrencias en pacientes con un episodio índice de manía ($p < 0,001$)¹²⁰. Esto ha

sido confirmado en el ámbito naturalístico en España en un estudio abierto con 14 pacientes bipolares que habían exhibido múltiples recurrencias por pobre cumplimiento terapéutico¹²⁴. Finalmente, un estudio comparativo no controlado con placebo sugiere que la asenapina, en magnitud similar a la olanzapina, podría ser eficaz en la prevención de recurrencias afectivas en pacientes con un episodio índice de manía¹²⁵.

Respecto a las recurrencias depresivas, el tiempo de duración de la terapia con el antidepresivo luego 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 o estabilizador de ánimo. El meta-análisis de Beynon et al.¹¹⁷ concluye que sólo valproato, lamotrigina e imipramina son superiores al placebo en la prevención de recurrencias depresivas en pacientes con TBs. La lamotrigina muestra ser superior al placebo en la disminución de intervenciones adicionales para prevenir episodios depresivos. Sin embargo, la adición de imipramina a la terapia profiláctica con litio no disminuye el riesgo de futuros episodios depresivos y, como fue mostrado en un estudio previo¹²⁶, el riesgo de episodios maníacos se puede duplicar. Un meta-análisis confirma que el litio no exhibe eficacia significativa en la prevención de recurrencias depresivas [RR = 0,84 (95% CI, 0,65-1,10)]¹⁰⁸. En cuanto a otros eutimizantes, el mismo meta-análisis sólo encuentra eficacia en la prevención de recurrencias depresivas, en comparación con el placebo, para valproato [RR = 0,40 (95% CI, 0,20-0,82)]¹⁰⁸. El meta-análisis con olanzapina en forma de monoterapia tampoco demuestra la superioridad de este ASG respecto al placebo en la prevención de recurrencias depresivas [RR = 0,78 (95% CI, 0,58-1,04)]¹¹⁸. Un estudio doble-ciego controlado con placebo demostró que la risperidona inyectable de acción prolongada no es superior al placebo en la prevención de recurrencias depresivas en pacientes con TB con episodio índice maníaco ($p = 0,805$)¹²⁰.

Respecto a los meta-análisis que comparan varios eutimizantes entre sí, ninguno de ellos demostró superioridad alguna de ningún medicamento sobre otro en la prevención de recurrencias depresivas^{117, 122}. Un estudio doble-ciego controlado tampoco demostró la eficacia profiláctica depresiva de lamotrigina respecto al litio [RR = 0,69 (95% CI, 0,41-1,22)]¹²³. De igual manera, un estudio de mantenimiento aún no publicado¹²⁷ sugiere que en comparación con el placebo y con el litio, el tratamiento continuado con quetiapina de liberación prolongada (XR), incrementa el tiempo hasta una recurrencia de cualquier fase en pacientes con un episodio índice de depresión bipolar tipo I o II.

Como se ha mencionado, para aquellos pacientes que presentan una recurrencia durante su tratamiento con monoterapia, la terapia combinada puede ofrecer una mejor alternativa, pero el mayor número de EAs exige que cada tratamiento sea individualizado¹²⁸. Olanzapina más litio o valproato en remisión sintomática¹²⁹, lamotrigina más litio¹³⁰ y quetiapina más litio o valproato^{131, 132} cuentan con alguna evidencia para sugerir su utilización en la fase de mantenimiento de pacientes con TB I

con episodio maníaco previo. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que en el caso de asociación a litio o valproato en éstos estudios sólo se incluyeron pacientes que en la fase de manía tenían antecedentes de pobre respuesta al litio o al valproato lo que introduce un sesgo al grupo comparador de la monoterapia. Más aún, el estudio naturalístico BALANCE pone en entredicho la eficacia de la terapia combinada con litio en comparación con la monoterapia con este catión en la fase profiláctica del tratamiento de los TBs¹¹⁴. En un meta-análisis los autores concluyen que a pesar del amplio uso de la terapia combinada en la fase de mantenimiento de los TBs, no existe evidencia adecuada que apoye esta práctica como primera línea de tratamiento¹¹⁷. Un estudio naturalístico Europeo con 1076 pacientes bipolares concluyó que los pacientes tratados con la monoterapia de olanzapina (29%) presentaban menos recurrencias que los pacientes en terapia combinada con olanzapina más estabilizadores del ánimo clásicos (71%) ($p = 0,01$). Además, los pacientes tratados con terapia combinada exhibieron mayores riesgos de eventos adversos como temblor (OR 2,37, 95%CI 1,44-3,89) y poliuria (OR 3,08, 95%CI 1,45-6,54), aunque la ganancia de peso fue mayor con la monoterapia¹³³. Otro meta-análisis encontró que los pacientes con TB tratados con polifarmacia de ASG presentaban más boca seca (número necesario para observar EA (NNH) = 4, temblor (NNH = 6), sedación (NNH = 8), disfunción sexual (NNH = 8) y constipación (NNH = 11) que los tratados con ASG en monoterapia¹³⁴.

Pocos estudios han evaluado el efecto preventivo y la seguridad de la terapia combinada de mantenimiento a largo plazo con antidepresivos. Los antidepresivos en monoterapia no son recomendables para el mantenimiento de los pacientes con TBs que se recuperaron de un episodio depresivo¹³⁵. Algunos autores sostienen que cuando los antidepresivos se combinan con litio, anticonvulsivantes o ASG, no es evidente ningún beneficio adicional en comparación con la monoterapia⁷⁶. Sin embargo, en caso de un episodio depresivo bipolar que sea considerado refractario al tratamiento con la monoterapia con eutimizantes o en caso de un episodio depresivo que se presente durante la terapia de mantenimiento en forma de recaída o recurrencia, un antidepresivo puede ser considerado. La evidencia proveniente de varios estudios sugiere que si el paciente exhibió una respuesta adecuada durante la fase depresiva aguda, el tratamiento de combinación se puede continuar con resultados positivos y no hay riesgos adicionales para los pacientes. Varios estudios concuerdan en que aquellos pacientes que interrumpieron el antidepresivo luego de lograr la remisión tras un episodio depresivo bipolar presentaron una recurrencia depresiva en un tiempo significativamente más corto que los que continuaron tomando el antidepresivo. Además, estos estudios confirmaron que el uso de antidepresivos asociados a los eutimizantes no se acompañó de un riesgo mayor de recurrencias maníacas a largo plazo^{75, 136-139}. Sin embargo, se requiere más investigación para establecer una conclusión definitiva.

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

Debido a las múltiples opciones de tratamiento eficaces existentes, los clínicos pueden ser capaces de hacer una selección de medicamentos sobre la base de su tolerabilidad a largo plazo y no sólo con base en su eficacia. La presencia de eventos adversos es una de las primeras causas de discontinuación de terapia y pobre adherencia en los pacientes con TBs¹⁴⁰. Las tasas de discontinuación por EAs suelen ser mayores con los medicamentos activos como litio, valproato y olanzapina que con placebo según un meta-análisis sobre el efecto profiláctico de los eutimizantes. La lamotrigina mostró igual tolerabilidad que el placebo¹⁰⁸. En otro meta-análisis comparando ASG con estabilizadores del ánimo clásico, sólo el aumento de peso fue el único EA más frecuente con los ASG⁵². Un meta-análisis con olanzapina mostró que la tasa de abandonos por EAs con este ASG no es mayor a la observada con placebo en pacientes bipolares tratados a largo plazo [RR = 0,59 (95% CI, 0,21-1,67)]¹²². El uso generalizado de ASG en pacientes con TB ha llevado a considerar los riesgos que éstos medicamentos representan. En un meta-análisis se compararon los riesgos de discontinuación por diferentes EAs en pacientes bipolares comparados con aquellos que tienen esquizofrenia. En manía aguda, ningún ASG se acompañó de mayor discontinuación por EAs que en esquizofrenia, pero en depresión bipolar tanto la olanzapina (NNH = 24) como la quetiapina (NNH = 7) llevaron a mayores discontinuaciones por EAs que en esquizofrenia¹⁴¹. La tabla 1 ofrece una síntesis actualizada de los eventos adversos más comunes con los medicamentos para el control y prevención de los TBs, mientras la tabla 2 presenta las interacciones farmacológicas de mayor riesgo (adaptadas de ref. 26).

CONCLUSIONES

Siete años antes, una revisión propuso una nueva definición de los medicamentos utilizados en el tratamiento de los TBs basada en estudios doble-ciego aleatorizados controlados con placebo²⁶. Nuevos estudios publicados desde entonces confirman la utilidad de esa clasificación y permiten concluir que los antimaníacos (aquellos medicamentos que en han demostrado ser eficaces en el control de episodios maníacos únicamente) están conformados sólo por los antipsicóticos convencionales. Sin embargo, el alto riesgo de EAs de tipo extrapiramidal, cardiovascular y de inducción de disforia, y la disponibilidad de varios medicamentos eficaces en el control de la agitación maníaca y de los episodios maníacos agudos como tal, los excluye hoy en día como terapia de primera línea en pacientes con TBs. En cuanto a los ASG, la risperidona y la ziprasidona podrían ser considerados como antimaníacos exclusivamente, siendo pocos los estudios de mantenimiento en forma de monoterapia y los pocos existentes son de diseño abierto. Estos medicamen-

tos se acompañan de una menor incidencia de SEP que los antipsicóticos convencionales. 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 limitado por su perfil de eventos adversos y los requerimientos de monitoreo sanguíneo.

En cuanto a los estabilizadores parciales (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), el aripiprazol, en el control de los episodios maníacos y la prevención de recurrencias maníacas y la lamotrigina, en el control de episodios depresivos (parcialmente demostrado y sólo en pacientes con marcada severidad) y en la prevención de nuevos episodios depresivos, cumplen con los criterios para ser incluidos en esta categoría, ya que más de un estudio doble-ciego, controlado con placebo demuestra que no son eficaces en el control y prevención de episodios opuestos.

Finalmente, los eutimizantes (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) estarían conformados por el litio (excepto en manía mixta y CR posiblemente), el valproato (que requiere más estudios en la fase depresiva bipolar), la olanzapina (no tan eficaz en la prevención de episodios depresivos como monoterapia respecto a su combinación con fluoxetina) y la quetiapina (cuya eficacia en manía aguda debe ser confirmada en estudios con esquema de titulación rápida y cuyo efecto profiláctico para recurrencias maníacas se apoya en datos no publicados aún).

Mención aparte merecen las terapias combinadas con diferentes medicamentos. Éstas continúan siendo aceptadas como una alternativa en pacientes refractarios al uso de un solo medicamento o en aquellos pacientes con manía mixta o CR o con episodios depresivos bipolares. Sin embargo, son necesarios más estudios para afirmar que la terapia combinada posee más beneficios que la monoterapia en el manejo de las diferentes fases de los pacientes con TBs, especialmente si se tienen en cuenta los mayores costos, las menores probabilidades de cumplimiento y las mayores tasas de EAs.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: APA; 2000.
2. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey

- Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543-52.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):593-602.
 4. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241-51.
 5. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):530-7.
 6. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(3):261-9.
 7. Azorin JM, Aubrun E, Bertsch J, Reed C, Gerard S, Lukaszewicz M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months--European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. *BMC Psychiatry* 2009;9:33.
 8. Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(9):914-20.
 9. Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1434-6.
 10. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Hantouche EG, Hameg A, Lancrenon S, et al. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study. *CNS Spectr* 2008;13(9):780-7.
 11. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008;107(1-3):45-51.
 12. World Health Organization. The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope. <http://www.who.int/whr/2001/en>. Published 2001. Accessed July 22, 2011.
 13. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):420-6.
 14. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66(10):1205-15.
 15. Vieta E, Pappadopulos E, Mandel FS, Lombardo I. Impact of geographical and cultural factors on clinical trials in acute mania: lessons from a ziprasidone and haloperidol placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Mar 14 [Epub ahead of print]
 16. Vázquez G, Baldessarini RJ, Yildiz A, Tamayo J, Tondo L, Salvatore P. Multisite international collaborative clinical trials in mania. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Mar 25 [Epub ahead of print]
 17. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder, Second Edition. Washington, DC: APA; 2002.
 18. Vieta E, Pacchiarotti I, Valentí M, Berk M, Scott J, Colom F. A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(6):494-2.
 19. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10(2):85-116.
 20. Wolfsperger M, Greil W, Rössler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 2007;99(1-3):9-17.
 21. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(2):95-105.
 22. Goldberg JF, Brooks JO 3rd, Kurita K, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2009;70:155-62.
 23. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr., Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67(11):1747-53.
 24. Tamayo JM, Zarate CA, Jr., Vieta E, Vázquez G, Tohen M. Level of Response and Safety of Pharmacological Monotherapy in the Treatment of Acute Bipolar I Disorder Phases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(6):813-32.
 25. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(2):145-52.
 26. Tamayo JM, Zárata CA, Jr., Vieta E, Tohen M. Medicamentos para los trastornos bipolares: una revisión de sus diferencias terapéuticas y farmacológicas. Parte I: De los Antimaniacos a los Eutimizantes. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32(Supl. 1):3-17.
 27. 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(2):146-53.
 28. Kane JM. The role of neuroleptics in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988;49(suppl. 11):12-4.
 29. Cavazzoni PA, Berg PH, Kryzhanovskaya LA, Briggs SD, Roddy TE, Tohen M, et al. Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania or schizophrenia during olanzapine clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67(1):107-13.
 30. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):203-9.
 31. Hunt N, Silverstone T. Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder: a catchment area study. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6(1):45-50.
 32. 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(4):156-67.
 33. 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(4):142-6.
 34. Zimbhoff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, McQuade RD, Auby P, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(2):171-6.
 35. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS Drug Rev* 2007;13(2):137-77.

36. 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(4):389-97.
37. Chandrasena R, Dvoráková D, Lee SI, Loza N, Mosolov SN, Osváth P, et al. Intramuscular olanzapine vs. intramuscular short-acting antipsychotics: safety, tolerability and the switch to oral antipsychotic medication in patients with schizophrenia or acute mania. *Int J Clin Pract* 2009;63(8):1249-58.
38. Keck PE Jr, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. Treatment of bipolar disorder, 2004: The Expert Consensus Guideline Series [special report]. *Postgrad Med* 2004;116(Suppl. Dec):1-19.
39. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11(3):225-55.
40. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(2):375-89.
41. Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, Khalife S, Ganocy SJ, Chan PK, et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naïve bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72(6):813-9.
42. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2010 Oct 30; [Epub ahead of print]
43. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, Yuen EC, Palumbo JM, Hough DW, et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2010;12(3):230-43.
44. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009;11(7):673-86.
45. Tarr GP, Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of mood stabilizer and second generation antipsychotic monotherapy for acute mania - A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010 Dec 8; [Epub ahead of print]
46. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010;121(1-2):106-15.
47. Gerlach M, Baving L, Fegert J. Therapy with lithium salts in child and adolescent psychiatry--clinical efficacy and practical recommendations. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2006;34(3):181-8.
48. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, Marcus R, McQuade RD, Iwamoto T, Carson WH. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165(11):1432-41.
49. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, Ivanova S, Carson WH, Chang K. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(10):1441-51.
50. Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW. The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2009;70(2):247-58.
51. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009;11(7):687-700.
52. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2010;12(2):116-41.
53. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(1):12-20.
54. Cipriani A, Signoretti A, Barbui C. Review: antipsychotic plus mood stabiliser co-therapy is more effective than mood stabiliser mono-therapy at reducing acute bipolar mania. *Evid Based Ment Health* 2007;10(3):83.
55. Vieta E. Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev Neurother* 2005;5(1):63-88.
56. González-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González-Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs* 2007;21(8):611-26.
57. Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2008;23(1):53-6.
58. Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):156-167.
59. Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007;58(1):85-91.
60. Rosa AR, Cruz N, Franco C, Haro MJ, Bertsch J, Reed C, et al. Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? hints from a large, naturalistic study (EMBLEM). *J Clin Psychiatry* 2010;71(8):1000-6.
61. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1537-47.
62. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163(9):232-9.
63. Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(6):404-14.
64. Pacchiarotti I, Valentí M, Colom F, Rosa AR, Nivoli AM, Murru A et al. Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug. *J Affect Disord* 2011;129(1-3):321-6.
65. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(5):337-46.
66. Wehr TA, Goodwin FK. Do antidepressants cause mania? *Psychopharmacol Bull* 1987;23(1):61-5.
67. Bauer M, Rasgon N, Grof P, Glenn T, Lapp M, Marsh W, et al. Do

- antidepressants influence mood patterns? a naturalistic study in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2006;21(4):262-9.
68. Valenti M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnin CM, Popovic D, Nivoli AM et al. Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2011;13(2):145-54.
 69. Benazzi F, Berk M, Frye MA, Wang W, Barraco A, Tohen M et al. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70(10):1424-31.
 70. Cruz N, Vieta E. Antidepressants in acute bipolar depression: an inconclusive meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72(3):415-6.
 71. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(5):414-7.
 72. Amsterdam JD, Wang G, Shults J. Venlafaxine monotherapy in bipolar type II depressed patients unresponsive to prior lithium monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(3):201-8.
 73. Amsterdam JD, Shults J. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution, continuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(5):257-64.
 74. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1079-88.
 75. Tamayo JM, Sutton VK, Mattei MA, Diaz B, Jamal HH, Vieta E, et al. Effectiveness and Safety of the Combination of Fluoxetine and Olanzapine in Outpatients With Bipolar Depression. An Open-Label, Randomized, Flexible-Dose Study in Puerto Rico. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(4):358-61.
 76. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356(17):1711-22.
 77. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):163-74.
 78. Amsterdam JD, Shults J. Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with bipolar II major depressive episode?. *J Affect Disord* 2009;115(1-2):234-40.
 79. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008;69(10):1589-601.
 80. Grunze HCR. Switching, Induction of Rapid Cycling, and Increased Suicidality With Antidepressants in Bipolar Patients: Fact or Overinterpretation? *CNS Spectr* 2008;13(9):790-5.
 81. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl. 3):14-26.
 82. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2009 [Epub ahead of print]
 83. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010;124(3):228-34.
 84. Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(5):579-90.
 85. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194(1):4-9.
 86. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):13-20.
 87. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valenti M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(1):5-14.
 88. Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2001;3(2):95-104.
 89. Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2009;11(4):418-24.
 90. Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Cassano GB. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord* 2009;118(1-3):55-9.
 91. Hajek T, Hahn M, Slaney C, Garnham J, Green J, Ruzicková M, et al. Rapid cycling bipolar disorders in primary and tertiary care treated patients. *Bipolar Disord* 2008;10(4):495-502.
 92. 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(11):841-50.
 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(5):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(6):443-4.
 95. Ansari A, Osser DN. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an update on bipolar depression. *Harv Rev Psychiatry* 2010;18(1):36-55.
 96. Cavanagh J, Smyth R, Goodwin GM. Relapse into mania or depression following lithium discontinuation: a 7-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(2):91-5.
 97. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163(2):217-24.
 98. Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Valtonen HM, Isometsä E. Maintenance treatment received by patients with bipolar I and II disorders--a naturalistic prospective study. *J Affect Disord* 2010;121(1-2):116-26.
 99. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry* 2002;63(5):384-90.
 100. Gaudiano BA, Miller IW. Patients' expectancies, the alliance in pharmacotherapy, and treatment outcomes in bipolar disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006;74(4):671-6.
 101. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):680-90.
 102. Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA,

- Miyahara S, et al. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatr Serv* 2006;57(5):660-5.
103. Ventimiglia J, Kalali AH, McIntyre R. Treatment of bipolar disorder. *Psychiatry (Edmont)* 2009;6(10):12-4.
 104. García-Bonetto GM, Nieto IR, Chapa R, Adrianzén C, Brnabic A, Meyers AL, et al. Resultados del tratamiento farmacológico en pacientes latinoamericanos con trastorno bipolar I. *Arch Neurocién (Mex)* 2009;14(4):215-23.
 105. Baldessarini R, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr* 2006;11(6):465-71.
 106. Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;213(4):657-67.
 107. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press, 1990.
 108. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007;9(4):394-412.
 109. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):217-22.
 110. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003013.
 111. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7(5):404-17.
 112. Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord* 1999;1(1):17-24.
 113. Macritchie KAN, Geddes JR, Scott J, Haslam DRS, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003196
 114. BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375(9712):385-95.
 115. Baldessarini R. Commentary: the Bipolar Affective Disorder: Lithium/Anticonvulsant Evaluation (BALANCE) study. *Bipolar Disord* 2010;12(7):669-72.
 116. Severus WE, Lipkovich IA, Licht RW, Young AH, Greil W, Ketter T, et al. In search of optimal lithium levels and olanzapine doses in the long-term treatment of bipolar I disorder. A post-hoc analysis of the maintenance study by Tohen et al. 2005. *Eur Psychiatry* 2010;25(8):443-9.
 117. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol* 2009;23(5):574-91.
 118. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004367
 119. Tsai AC, Rosenlicht NZ, Jureidini JN, Parry PI, Spielmans GI, Healy D. Aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorder: a critical review of the evidence and its dissemination into the scientific literature. *PLoS Med* 2011;8(5):e1000434
 120. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68(2):156-62.
 121. Ceron-Litvoc D, Garcia-Soares B, Geddes J, Litvoc J, Silva de Lima M. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009;24(1):19-28.
 122. Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(12):1729-38.
 123. Licht RW, Nielsen JN, Gram LF, Vestergaard P, Bendz H. Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6th trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6). *Bipolar Disord* 2010;12(5):483-93.
 124. Benabarre A, Castro P, Sánchez-Moreno S, Martínez-Arán A, Salamero M, Murru A, et al. Eficacia y seguridad de risperidona inyectable de larga duración en fase de mantenimiento del trastorno bipolar y esquizoafectivo. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(3):143-7.
 125. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010;126(3):358-65.
 126. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(8):902-7.
 127. Nolen WA, Weisler RH, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Quetiapine or lithium versus placebo for maintenance treatment of bipolar I disorder after stabilization on quetiapine [abstract]. *European Psychiatry* 2009;24(Suppl 1):S595.
 128. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 5):9-15.
 129. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184(4):337-45.
 130. van der Loos MLM, Mulder P, Hartong EGThM, Blom MBJ, Vergouwen AC, van Noorden MS, et al. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord* 2011;13(1):111-7.
 131. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109(3):251-63.
 132. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B; Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166(3):476-88.
 133. Gonzalez-Pinto A, Vieta E, Reed C, Novick D, Barraco A, Aguado J, et al. Effectiveness of olanzapine monotherapy and olanzapine combination treatment in the long term following acute mania - results of a two year observational study in bipolar disorder (EMBLEM). *J Affect Disord* 2011;131(1-3):320-9.
 134. Brooks JO 3rd, Goldberg JF, Ketter TA, Miklowitz DJ, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Safety and tolerability associated with second-generation antipsychotic polytherapy in bipolar disorder: findings from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):240-

247

135. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RMA, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas Implementation of Medication Algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(7):870-86.
136. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):247-56.
137. Shelton RC. Olanzapine/fluoxetine combination for bipolar depression. *Expert Rev Neurother* 2006;6(1):33-9.
138. Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, et al. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12(6):773-82.
139. Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, et al. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(4):450-7.
140. 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(6):467-76.
141. Gao K, Ganocy SJ, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Calabrese JR. A review of sensitivity and tolerability of antipsychotics in patients with bipolar disorder or schizophrenia: focus on somnolence. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):302-9.