

A. Montoya¹
 J. Pérez Sánchez-Toledo²
 I. Gilaberte¹
 A. González-Pinto^{3,7}
 J. M. Haro^{4,7}
 E. Vieta^{5,7}
 M. Tohen⁶

Patrones de tratamiento farmacológico para el episodio maniaco en la práctica clínica. Resultados de la muestra española en el estudio EMBLEM

¹ Laboratorios Lilly
 España

² Cambridgeshire and Peterborough mental
 Health NHS Partnership Trust.
 Department of Psychiatry
 University of Cambridge
 UK

³ Servicio de Psiquiatría
 Hospital Santiago Apóstol
 Vitoria

⁴ Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental
 Sant Boi
 Barcelona

⁵ Hospital Clinic
 IDIBAPS
 Universitat de Barcelona

⁶ Lilly Research Laboratories
 Department of Psychiatry

Harvard Medical School/McLean Hospital
 Belmont, Mass

⁷ Red de Enfermedades Mentales REM TAP

Introducción. Aunque el tratamiento de la manía ha sido estudiado profusamente en ensayos clínicos aleatorizados, existen pocos datos respecto al manejo real de estos pacientes en términos clínicos, funcionales y económicos en la práctica psiquiátrica en España.

Objetivo. Determinar, a través de la muestra española de pacientes bipolares en fase maniaca o mixta del estudio pan-europeo EMBLEM, los patrones de prescripción en España.

Método. El estudio EMBLEM reclutó a 3.681 pacientes, 312 de los cuales (8.47%) fueron incluidos en España. Los pacientes tenían que ser adultos con diagnóstico de trastorno bipolar que iniciaran tratamiento para una fase maniaca. Se les evaluó con las versiones españolas de escalas para la gravedad (Escala de Young, CGI-BP, Escala de Hamilton) y para la funcionalidad (LCM, SLICE of LIFE). Se recogió información sobre variables farmacológicas y de adherencia al tratamiento.

Resultados. Antes de entrar en el estudio el 42% de los pacientes recibía politerapia, el 35% estaba en monoterapia y el 23% no tomaba ninguna medicación. Un 40% de los pacientes incumplía total o parcialmente el tratamiento prescrito. Durante la fase inicial del estudio el manejo agudo de la manía fue a expensas, como monoterapia, de dosis medias diarias de: olanzapina, 25 mg; risperidona, 6,6 mg; haloperidol, 9,5 mg; lamotrigina, 165 mg; valproato, 938,5 mg, y litio, 909 mg, mientras que cuando fueron empleados en combinación las dosis fueron: olanzapina, 22,1 mg; risperidona, 7,3 mg; haloperidol, 12,3 mg; lamotrigina, 175,1 mg; valproato, 1.038,4 mg, y litio, 1.012,6 mg. De los pacientes que al inicio del estudio estaban en monoterapia, el 51% fueron tratados con un solo fármaco y un 48% recibió tratamiento combinado. De entre los pacientes que iniciaron el estudio recibiendo tratamiento combinado, el 94% continuo recibiendo tratamiento combinado. La gran mayoría de los pacientes (92%) mejoraron al término del estudio. En el caso

de los pacientes hospitalizados, los cuales conformaron el 88% de la muestra, el tiempo medio hasta el alta del hospital fue de 24 días.

Conclusiones. El tratamiento de la manía en España se sustenta fundamentalmente en tratamientos combinados, hospitalización y dosis de fármacos antimaniacos generalmente algo superiores a las recomendadas en las fichas técnicas, indicando que la realidad clínica es más compleja de lo que indican los ensayos clínicos realizados en condiciones experimentales.

Palabras clave:
 Manía. Trastorno bipolar. EMBLEM.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(5):315-322

Patterns of drug treatment for manic episode in the clinical practice. Outcomes of the Spanish sample in the EMBLEM Study

Introduction. Although treatment for mania has been studied extensively in randomized clinical trials, there are few data that address how these patients are truly managed in clinical, functional, and economic terms in the psychiatric practice in Spain.

Objective. To determine prescribing patterns in Spain on the basis of the Spanish sample of bipolar patients in manic or mixed phase included as part of the pan-European EMBLEM Study.

Method. The EMBLEM Study recruited 3,681 patients, 312 of whom (8.47%) were included in Spain. Patients had to be adults with a diagnosis of bipolar disorder who were initiating treatment for a manic phase. They underwent evaluation using the Spanish versions of scales that measure severity of mania (the Young Mania Rating Scale, CGI-BP and the Hamilton Scale) and functional level (LCM, SLICE of LIFE). Information was collected regarding drug and treatment adherence variables.

Results. Prior to being admitted into the study, 42% of the patients were receiving polytherapy, 35% were on monotherapy, and 23% were not taking any medication

Correspondencia:
 Alonso Montoya
 Laboratorios Lilly, España
 Av. de la Industria, 30
 28108 Alcobendas (Madrid)
 Correo electrónico: montoya_alonso@lilly.com

whatsoever. Forty percent of the patients presented partial or total non-compliance with the treatment prescribed. During the first stage of the study, in the case of single-drug treatment, acute management for mania consisted of mean daily doses of 25 mg of olanzapine, 6.6 mg of risperidone, 9.5 mg of haloperidol, 165 mg of lamotrigine, 938.5 mg of valproate, and 909 mg of lithium, whereas when combined therapy was used, the following doses were used: olanzapine, 22.1 mg; risperidone, 7.3 mg; haloperidol, 12.3 mg; lamotrigine, 175.1 mg; valproate, 1,038.4 mg, and lithium, 1012.6 mg. Of those patients who were on monotherapy at the beginning of the study 51% were treated with a single drug, whereas 48% were receiving polytherapy. Among the participants who were receiving combined treatment when they began the study, almost all of them, 94%, were prescribed combined treatment. In the case of the hospitalized patients who made up 88% of the sample, the vast majority, 92%, had improved by the time the study was completed. Mean time to release from hospital was 24 days.

Discussion. In Spain, treatment for mania is essentially based on combined treatments, hospitalization, and anti-mania drugs that are prescribed at somewhat higher doses than those recommended in the corresponding prescribing information documents, which indicates that the clinical reality of this entity is far more complex than clinical trials conducted in experimental conditions suggest.

Key words:
Mania. Bipolar disorder. EMBLEM.

INTRODUCCIÓN

Las estrategias farmacológicas constituyen la primera línea del tratamiento del trastorno bipolar, teniendo como objetivos específicos la reducción de la frecuencia, intensidad y consecuencias de los episodios, así como mejorar el funcionamiento psicosocial entre ellos¹. Ante la complejidad del trastorno, el manejo farmacológico del trastorno bipolar se convierte diariamente en un desafío para el psiquiatra, ya que cada fase de la enfermedad requiere un abordaje terapéutico diferente².

La combinación de agentes farmacológicos más que la monoterapia es la modalidad de tratamiento que prevalece en personas que padecen trastorno bipolar I, tal vez debido a la complejidad del trastorno y a la naturaleza multifásica de la presentación clínica del mismo³.

Gracias a la información obtenida de ensayos clínicos, en los últimos años hemos experimentado cambios en las tendencias de los diferentes fármacos. La introducción en los años recientes de nuevas posibilidades de tratamiento para el trastorno bipolar, en particular para el tratamiento de la manía aguda⁴⁻⁶, ha ampliado, sin duda, las opciones tera-

péuticas del psiquiatra; sin embargo, de la mano de estos nuevos conocimientos surgen nuevas dudas a cerca de cómo traducir/implementar los nuevos avances en la práctica clínica habitual.

La mayoría de los ensayos clínicos, debido a su naturaleza experimental, se realizan bajo condiciones muy estrictas de tratamiento, tales como el empleo de los agentes antimania casi exclusivamente en monoterapia, con dosificaciones poco flexibles y el uso muy limitado de medicación concomitante^{3,7}.

Aunque es claro que para la obtención de resultados válidos en cuanto a eficacia se requiere rigidez metodológica en los protocolos, lo que no es tan evidente es hasta qué punto los datos de ensayos clínicos pueden ser empleados para inferir efectividad en condiciones de la práctica clínica habitual^{7,8}.

El concepto actual de la efectividad terapéutica considera el impacto del agente farmacológico sobre el control de los diversos síntomas de la enfermedad, así como la seguridad y la tolerabilidad de la medicación⁹, y depende no sólo de las características de los fármacos, sino también de otros factores importantes que generalmente no son el objeto de estudio de los ensayos clínicos clásicos, como pueden ser la variabilidad clínica del trastorno, el uso sustancias, los efectos del tratamiento a largo plazo, la variabilidad en las dosis, así como la combinación con otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos¹⁰.

Aunque el tratamiento de la manía en pacientes bipolares durante condiciones de práctica clínica habitual se ha examinado en algunos estudios, no ha habido hasta ahora un estudio (epidemiológico) observacional que examine el manejo real de pacientes en fase maniaca en términos clínicos (gravedad de los síntomas), funcionales (capacidad laboral, de relaciones, etc.), así como económicos (costes médicos, etc.) en la práctica psiquiátrica en España.

En el proyecto Europeo de la Evaluación Longitudinal de la Manía en el Trastorno Bipolar (EMBLEM, por sus siglas en inglés) se recogieron datos de 3.536 pacientes en 14 países europeos, lo que representa uno de los estudios más extensos de la historia, en muestra y territorio, sobre el trastorno bipolar. En el presente análisis se ahonda en los patrones de tratamiento farmacológico en la muestra española de 312 pacientes con episodios maniacos o mixtos.

METODOLOGÍA

Diseño

El proyecto EMBLEM es un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional diseñado para observar una muestra de pacientes agudos sometidos a tratamiento para manía en el contexto del trastorno bipolar en toda Europa. Psiquiatras

de 14 países europeos (Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Holanda, Noruega, Portugal, Suecia, el Reino Unido y España) reclutaron una muestra de 3.536 pacientes entre diciembre de 2001 y junio de 2004. El estudio se dividió en dos etapas: una fase aguda (de 3 meses) y una fase de mantenimiento (seguimiento longitudinal mayor a 3 meses). España participó únicamente en la fase aguda del estudio. El diseño del EMBLEM fue prospectivo y observacional (no intervencionista), por tanto no hubo consignas respecto al tratamiento. La decisión de iniciar o cambiar la medicación y el tipo de medicación seleccionado fueron completamente independientes del estudio, el cual se limitó a observar las opciones de tratamiento y los resultados en lugar de dirigir el tratamiento. La metodología general del estudio completo ha sido descrita con detalle en otros artículos^{10,11}. Este estudio fue evaluado y aprobado por los comités éticos de investigación clínica de los centros participantes.

Participantes

Para la inclusión en el estudio se consideraron aquellos pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de trastorno bipolar, quienes recibían tratamiento indicado para un episodio maniaco o mixto en condiciones de práctica clínica habitual y quienes, de acuerdo al criterio de los psiquiatras participantes, fueran a iniciar o cambiar la medicación oral (sin considerar los cambios de dosis) para el tratamiento del episodio maniaco o mixto del trastorno bipolar. El diagnóstico para la determinación del episodio maniaco/mixto se realizó utilizando criterios diagnósticos estándar (DSM IV, CIE-10 y diagnóstico clínico). No podían ser incluidos los pacientes que se encontraban simultáneamente participando en algún otro estudio intervencionista.

Objetivos

El objetivo primario del EMBLEM fue evaluar los cambios en los síntomas del episodio maniaco en pacientes tratados con olanzapina, otros antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo y tratamientos combinados durante la práctica clínica habitual. Otros objetivos fueron examinar el funcionamiento, la recuperación sintomática, las tasas de recaída y el impacto económico en el curso del tratamiento.

Medidas

Se recabaron datos sociodemográficos y de la historia psiquiátrica con la finalidad de caracterizar a la muestra de pacientes, tales como edad, sexo, nivel de escolaridad, edad de inicio del primer episodio afectivo, primer contacto con servicios psiquiátricos, primera hospitalización, frecuencia y duración de ulteriores hospitalizaciones, así como antecedentes de abuso de sustancias e intentos de suicidio. La gravedad de la sintomatología depresiva o maniaca se evaluó

utilizando escalas clínicas como la versión española de la escala de Impresión Clínica Global para Trastorno Bipolar (CGI-BP)¹², la versión española de la Escala de Manía de Young (*Young Mania Rating Scale*, YMRS)¹³ y la Escala de Depresión de Hamilton de 5 ítems (*Hamilton Depression Scale*, HAM-D-5) definida por el análisis de componentes de González Pinto et al.¹⁴. El deterioro funcional y el impacto de la enfermedad en la funcionalidad de los pacientes se evaluaron mediante el *Life Chart Methodology* (LCM)¹⁵, así como con 2 ítems de la SLICE of LIFE¹⁶ que evalúan el estado funcional en términos de funcionamiento laboral y satisfacción de vida. Se recogió información extra sobre las condiciones de vivienda, estado civil, el número de dependientes, patrones de actividad social, así como información referente a la medicación, tal como la dosis y vías de administración, tolerabilidad y adherencia, durante las 4 semanas previas a la entrada en el estudio. Las medidas clínicas fueron evaluadas al ingreso del estudio, a las 24 h y durante las semanas 1, 2, 3, 6 y 12.

Análisis

Todas las mediciones iniciales del estudio se incluyeron en un análisis de carácter exploratorio y descriptivo.

RESULTADOS

Datos demográficos

Del total de 312 pacientes incluidos en este estudio, el 55% de los pacientes eran mujeres con una edad media de 44 años, que descendió hasta 37,7 años en los hombres. El mayor nivel educacional completado por los pacientes fue: primaria para el 37% (n=113), superior para el 41% (n=125) y universitario para el 20% (n=61). Los datos demográficos y clínicos basales se muestran en la tabla 1.

Datos clínicos basales

El perfil de pacientes con trastorno bipolar incluidos en esta muestra fue de pacientes con manía de moderada a grave, de los cuales el 88% fueron pacientes hospitalizados para el tratamiento de un nuevo episodio maniaco/mixto. El 12% restante recibió medicación y seguimiento en consultas externas.

La edad de comienzo del trastorno fue de 28,1 años, los primeros síntomas maníacos o mixtos fueron experimentados a la edad media de 29,6 años, mientras que los depresivos se revelaron a los 30 años, situándose las medianas de edad en 25, 27 y 27 años, respectivamente.

La escala CGI-BP general determinada al ingreso del estudio fijó una gravedad media de 4,6 (1,04) (moderada a notablemente enfermo) y la escala CGI-BP manía una puntuación

Tabla 1		Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes incluidos en la muestra española del EMBLEM
Variable/característica	Pacientes con trastorno bipolar (n = 312)	
Edad media, años	41,3 ± 13,39	
Género, número (%)		
Masculino	140 (45)	
Femenino	168 (55)	
Estado civil, número (%)		
Casado	117 (38)	
Nunca casado	195 (62)	
Nivel educacional, número (%)		
Primaria	113 (37)	
Secundaria	91 (30)	
Postsecundaria	34 (11)	
Universidad	61 (20)	
Situación clínica, número (%)		
Hospitalizado	273 (88)	
Consulta externa	39 (12)	
Edad de comienzo del TB, años	28,1±10,08	
Primer episodio maniaco/depresivo, número (%)	35 (14)	
Al menos un episodio previo maniaco/depresivo	214 (86)	
ICG general para el TB, puntuación total	4,6± 1,04	
ICG manía	4,9± 0,91	
ICG depresión	1,3± 0,83	
YMRS	30,6± 9,83	
HAM-D-5	1,7± 2,01	
Funcionalidad laboral, número (%)		
Disfunción leve	51 (16)	
Disfunción moderada	90 (29)	
Disfunción grave	60 (19)	
Incapacidad	48 (15)	

TB: trastorno bipolar; ICG: impresión clínica global; YMRS: versión española de la Escala de Manía de Young; HAM-D-5: Escala de Depresión de Hamilton de 5 ítems.

media de 4,9 (0,91). La sintomatología desglosada y objetivamente cuantificada con YMRS apoyó la impresión clínica sobre la gravedad de los pacientes estudiados, con una puntuación media global de 30,6 (9,83). La CGI depresión agrupó la gran mayoría de enfermos (84%) en el grado de normal o no enfermo y una puntuación media total de 1,3 (0,3). El correlato de la sintomatología depresiva en la HAM-D-5 (González Pinto et al., 2003) alcanzó una puntuación media global de 1,7 (2,01). El 53% (n=162) de los pacientes (n=307) presentaron en algún momento del episodio alucinaciones y/o ideas

delirantes. La escala CGI alucinaciones/ideas delirantes resultó en una media de 3,2 (1,77).

La comorbilidad detectada estuvo relacionada fundamentalmente con el consumo de alcohol (10% abuso, menos del 1% dependencia) y cannabis (7% abuso, 1% dependencia). El deterioro funcional de la muestra fue alto, con un 19% (60) presentando, a juicio del investigador, graves dificultades en el funcionamiento laboral durante el año previo al ingreso en el estudio, así como un 48% (149) refiriendo no tener alguna relación sentimental y un 13% no interactuando en ninguna actividad durante las últimas 4 semanas previas al ingreso en el estudio.

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO

Previo a la inclusión en el estudio

Tras analizar datos de 306 pacientes, el 42% (129) de los pacientes recibía politerapia antes de entrar en el estudio, el 35% (107) estaba en monoterapia y el 23% (70) no tomaba ninguna medicación. La tabla 2 muestra el tratamiento farmacológico para manía que los pacientes recibían antes de entrar en el estudio.

La monoterapia fue a expensas de antipsicóticos convencionales con un porcentaje del 40% (43), litio en el 25% (27), antipsicóticos atípicos en el 22% (24) y antiepilépticos en el 12% (13). Los antipsicóticos más usados en monoterapia fueron haloperidol (31), risperidona (11) y olanzapina

Tabla 2		Tratamiento farmacológico previo a la inclusión (n = 236)	
		Pacientes con manía	
		n	%
Monoterapia			
Antipsicótico típico		43	18
Antipsicótico atípico		24	10
Anticonvulsivo		13	6
Litio		27	11
Tratamiento combinado			
Antipsicótico típico + antipsicótico atípico		17	7
Antipsicótico atípico + litio		13	6
Antipsicótico atípico + anticonvulsivo		10	4
Antipsicótico típico + litio		12	5
Antipsicótico típico + anticonvulsivo		13	6
Antipsicótico típico + antipsicótico atípico + anticonvulsivo+ litio		2	<1
Otras combinaciones		49	21

(10) seguidos a más distancia por quetiapina (2), otros convencionales (12) u otros atípicos (1).

Como se mencionó en la metodología del estudio EMBLEM, la inclusión dependía del inicio o cambio de medicación oral para el tratamiento de un nuevo episodio maniaco/mixto; sin embargo, algunos de ellos recibieron medicación intramuscular de urgencia, en posible monoterapia, fundamentalmente antipsicóticos convencionales (n=91), seguidos por atípicos (n=15) y benzodiazepinas (n=10).

La exploración relativa al número de medicaciones que recibían los enfermos del estudio encontró que 70 pacientes (23%) no tomaban ninguna medicación para el trastorno, 107 (35%), como anteriormente se recalcó, estaban en monoterapia, 81 enfermos (26%) tenían prescritas dos medicaciones, 31 (10%) tomaban tres y 17 pacientes (6%) eran tratados con cuatro o más fármacos.

El empleo de antidepresivos para esta población fue escaso. Sobre datos de 310 pacientes, 57 recibían algún antidepresivo; de ellos, 40 tenían prescritos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 8 pacientes antidepresivos tricíclicos y 9 enfermos otros tipos, entre los que no se encontraban los inhibidores de la monoaminoxidasa.

La adherencia a la medicación prescrita ofreció un dibujo con el 40% de los pacientes con problemas en el cumplimiento y un 18% sin ninguna medicación prescrita.

Durante el estudio

Las dosis medias diarias de los medicamentos empleadas durante el manejo agudo de la manía en esta cohorte de pacientes bipolares fueron como monoterapia: olanzapina, 25 mg (desviación estándar [DE]: 12,1); risperidona, 6,6 mg (DE: 2,6); haloperidol, 9,5 mg (DE: 4,8); lamotrigina, 165 mg (DE: 141); valproato, 938,5 mg (DE: 512,4), y litio, 909 mg (DE: 290), mientras que cuando fueron empleados en combinación, las dosis fueron: olanzapina, 22,1 mg (DE: 10,17); risperidona, 7,3 mg (DE: 3,98); haloperidol, 12,3 mg (DE: 9,5); lamotrigina, 175,1 mg (DE: 124,1); valproato, 1.038,4 mg (DE: 435), y litio, 1.012,6 mg (DE: 316,6) (tabla 3).

Cambios en el tratamiento inicial

En la mitad de los pacientes (50%) el tiempo medio hasta el primer cambio en la medicación (la primera ocasión en la que, después de la prescripción basal, la medicación de los pacientes se cambiaba o se suspendía) fue de 18 días. La tabla 4 muestra la probabilidad de cambio en el tratamiento inicial para manía en pacientes con trastorno bipolar.

De los pacientes que al inicio del estudio estaban en monoterapia prácticamente la mitad (51%) fueron tratados con monoterapia, mientras que la otra mitad (48%) recibió

Tabla 3		Dosis media diarias de los medicamentos empleados para el tratamiento del episodio maniaco	
Medicación	Dosis media	DE	
Prescrito como monoterapia (mg/día)			
Olanzapina	25,0	12,1	
Risperidona	6,6	2,6	
Haloperidol	9,5	4,8	
Lamotrigina	165,0	141,0	
Valproato	938,5	512,4	
Litio	909,1	290,8	
Prescrito en combinación (mg/día)			
Olanzapina	22,1	10,17	
Risperidona	7,3	3,98	
Haloperidol	12,3	9,5	
Lamotrigina	175,1	124,1	
Valproato	1.038,4	435,0	
Litio	1.012,6	316	
DE: desviación estándar.			

tratamiento combinado. En sólo un paciente el cambio representó quedar sin tratamiento alguno (1%).

De entre los pacientes que iniciaron el estudio recibiendo tratamiento combinado, 205 (94%) recibieron politerapia, mientras que sólo 12 (5%) cambiaron a monoterapia y un porcentaje mínimo se quedó sin recibir medicación alguna (1%) (tabla 3).

El cambio de monoterapia a terapia combinada se llevó a cabo en un tiempo medio de 10,1 días (DE: 3,72), mientras

Tabla 4		Probabilidad de cambio desde el tratamiento inicial para el episodio maniaco	
Pacientes que se iniciaron con...	n	%	
Monoterapia (n = 93)			
Continuaron en monoterapia	47	51	
Cambiaron a tratamiento combinado	45	48	
Cambiaron a sin ninguna medicación prescrita	1	1	
Tratamiento combinado (n = 219)			
Continuaron en monoterapia	12	5	
Cambiaron a tratamiento combinado	205	94	
Cambiaron a sin ninguna medicación prescrita	2	< 1	

que el cambio de aquellos con terapia combinada a monoterapia se dio en 31,2 días (DE: 22,72).

Eficacia

La gran mayoría de los pacientes, 92% (n=288), mejoraron al término del estudio, mientras que el 8% de ellos (n=24) tuvieron un curso hacia el empeoramiento (definido como un incremento de al menos 1 punto en la CGI global desde un mínimo de 3). El tiempo medio requerido para alcanzar un nivel de mejoría clínica (definida como una reducción de al menos 2 puntos en la CGI global) en el 50% de los pacientes fue de 22 días. La figura 1 muestra el cambio en las puntuaciones de las escalas clínicas.

Al final del estudio la puntuación media de la CGI-BP general disminuyó en aproximadamente 2 puntos (de 4,9 a 2,3), la escala CGI-BP manía en casi 3 puntos (de 4,9 a 2,1) y la CGI depresión prácticamente no presentó ninguna modificación (de 1,3 a 1,2). A su vez, el componente de la escala CGI alucinaciones/ideas delirantes mostró un cambio en la puntuación media de 3,2 a 1,4, y el tiempo medio requerido para alcanzar un nivel de mejoría clínica (definida como una puntuación menor a 4) en el 50% de los pacientes fue de 15 días.

La sintomatología cuantificada con la YMRS apoyó los cambios observados mediante la impresión clínica sobre la gravedad de los pacientes estudiados, con un cambio en la puntuación media global de más de 20 puntos en relación con la puntuación basal (de 30,6 a 8,9).

Por último, el correlato de la sintomatología depresiva en la HAM-D-5 cambió de una puntuación media global de 1,7 a 0,4.

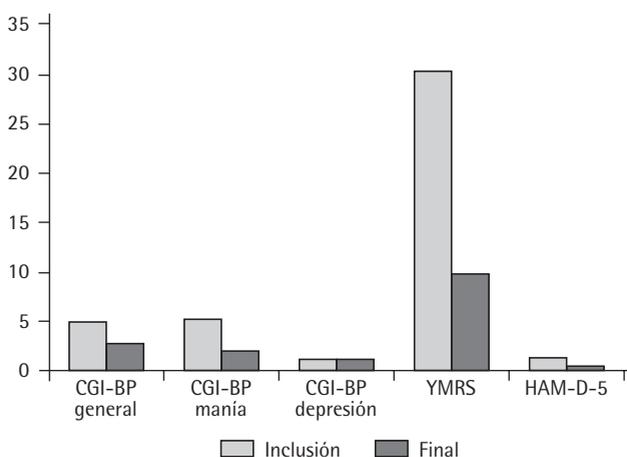


Figura 1 Cambio en las puntuaciones de las escalas Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (CGI-BP), Young Mania Rating Scale (YMRS) y Hamilton Depression Scale (HAM-D-5).

En el caso de los pacientes hospitalizados, los cuales conformaron el 88% de la muestra, el tiempo medio hasta el alta del hospital fue de 24 días (DE: 14,45). A pesar de que la mayoría de los pacientes mostraron una mejoría sintomática, el deterioro funcional inicialmente documentado en la muestra permaneció aún con niveles importantes al final del estudio. Del 79% de los pacientes considerados por el terapeuta como pacientes con una disfunción laboral, el 73% continuaban con algún grado de disfunción, lo cual es esperable en pacientes que recientemente sufrieron una fase maniaca.

DISCUSIÓN

La presente investigación describe los patrones de prescripción empleados para pacientes bipolares con manía aguda en España. Dado que los datos fueron obtenidos de una muestra que comprendía diversos centros de atención en el territorio nacional español, no se podría atribuir estos resultados a patrones de prescripción idiosincrásicos en una sola región geográfica.

A la hora de analizar los resultados conviene matizar que los pacientes incluidos en el estudio requirieron en su mayoría hospitalización, lo que atestigua la gravedad de la muestra. Esta gravedad se confirmó en elevadas puntuaciones medias en las escalas CGI para la manía y YMRS. Las valoraciones en lo relativo a clínica depresiva fueron sensiblemente inferiores, sugiriendo una población con predominante sintomatología maniaca sobre mixta. Más de la mitad de los enfermos experimentaron en algún momento sintomatología psicótica y la comorbilidad abusiva de sustancias fue significativa, especialmente con alcohol.

Los altos niveles de gravedad tuvieron su reflejo en patrones funcionales muy deteriorados. Como apunte, cerca del 80% de los pacientes incluidos presentaban algún tipo de disfunción laboral.

La adherencia al tratamiento de la muestra fue deficiente. Casi la mitad de los enfermos presentaban dificultades en el cumplimiento de la medicación prescrita. Estos resultados son coincidentes con otros estudios en España¹⁷ y su abordaje está siendo objeto de análisis en busca de mejoras a través de modelos psicoeducacionales y psicosociales¹⁸⁻²¹.

Las proporciones de pacientes en monoterapia o politerapia previamente a la inclusión en el estudio estuvieron muy equilibradas. Destacan los antipsicóticos convencionales sobre el resto de alternativas terapéuticas en monoterapia, lo cual podría ser explicado, parcialmente, por el hecho de que casi un centenar de pacientes fueron tratados con antipsicóticos clásicos por vía parenteral en los servicios de urgencia antes de ser hospitalizados. Junto a los antipsicóticos convencionales, el litio y los antipsicóticos atípicos fueron las alternativas terapéuticas más comunes en monoterapia. Cerca de la cuarta parte de los pacientes no tomaba medicación,

dato que ratifica el pobre cumplimiento, máxime cuando el número de primeros episodios fue bajo y la gran mayoría había sufrido al menos un episodio en el año previo.

Al inicio del estudio la monoterapia fue el patrón de tratamiento elegido para un tercio de los pacientes incluidos, mientras que el resto recibió tratamiento combinado. La estabilidad en estos regímenes terapéuticos varió a lo largo del tiempo en las dos nuevas cohortes. De hecho la mitad de los pacientes que comenzaron el estudio en monoterapia tras una media de 10 días cambiaron a politerapia; sin embargo, sólo un 5% de los pacientes que comenzaron con terapia combinada cambiaron a monoterapia, y esto sucedió alrededor de los 30 días de tratamiento. Las diferencias de tiempo hasta el cambio entre ambos grupos apuntan a la posibilidad de que el cambio de monoterapia a politerapia obedeció a la necesidad de un complemento terapéutico y en el segundo caso a una simplificación una vez la clínica aguda remitía parcialmente. A este respecto es necesario recordar que la mitad de los pacientes necesitaron en torno a 3 semanas para alcanzar una mejoría clínica significativa.

Al contrario de lo que cabría esperar, las dosis de medicación empleadas en los pacientes que recibieron monoterapia no fueron superiores a las que se emplearon en politerapia. Incluso se objetivó una tendencia a prescribir dosis más altas en la mayoría de alternativas terapéuticas (antipsicóticos, litio y anticonvulsivos) cuando se utilizaron en combinación. El uso de antipsicóticos fue elevado y destaca el empleo mayoritario de olanzapina y risperidona. En el caso particular de la olanzapina, las dosis medias tanto en monoterapia como en politerapia estuvieron en alrededor de 25 mg/día, por encima de las dosis aplicadas en ensayos clínicos controlados^{22,23}.

En definitiva, el manejo del trastorno bipolar sigue siendo un desafío que constantemente confronta al psiquiatra en su práctica clínica, contando con múltiples abordajes terapéuticos, los cuales raramente son efectivos empleados como monoterapia²⁴. El número creciente de estudios clínicos controlados en fase maniaca apoyando el uso de fármacos en monoterapia, especialmente antipsicóticos atípicos^{22,25}, no encuentra todavía su continuación en la clínica rutinaria de nuestro entorno. Aunque se objetiva una tendencia al alza, la terapia combinada sigue siendo preponderante. La experiencia adquirida, así como la confianza en términos de seguridad y tolerabilidad con ciertos fármacos, influye en que en determinados casos el psiquiatra supere las barreras posológicas impuestas por las rígidas metodologías de los ensayos clínicos buscando la óptima efectividad en el paciente del mundo clínico real. En este sentido, los resultados del EMBLEM en España sugieren que existe una distancia importante entre los datos experimentales obtenidos en muestras de pacientes «ideales», como los que participan en ensayos clínicos aleatorizados, en los que se excluye la comorbilidad, el riesgo suicida o la ausencia de conciencia de enfermedad y la realidad clínica que reflejan los estudios observacionales. En estos últimos, como el EMBLEM, se pone claramente de manifiesto que

la manía es un cuadro psiquiátrico grave, que requiere generalmente hospitalización y que precisa con frecuencia tratamientos combinados a dosis mayores de las utilizadas en los ensayos clínicos controlados.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;163:217-24.
2. McElroy SL, Keck PE Jr. Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. *Biol Psychiatry* 2000;48:539-57.
3. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002;63:120-5.
4. Bridle C, Palmer S, Bagnall AM, Darba J, Duffy S, Sculpher M, et al. A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-iv, 1-187.
5. Mensink GJ, Slooff CJ. Novel antipsychotics in bipolar and schizoaffective mania. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:405-19.
6. Soldani F, Ghaemi SN, Baldessarini RJ. Research reports on treatments for bipolar disorder: preliminary assessment of methodological quality. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:72-4.
7. Vieta E, Carne X. The use of placebo in clinical trials on bipolar disorder: a new approach for an old debate. *Psychother Psychosom* 2005;74:10-6.
8. Haro JM, Edgell ET, Novick D, Alonso J, Kennedy L, Jones PB, et al; SOHO advisory board. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:220-31.
9. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
10. Haro JM, Os J, Vieta E, Reed C, Lorenzo M, Goetz I; the EMBLEM Advisory Board. Evidence for three distinct classes of «typical», «psychotic» and «dual» mania: results from the EMBLEM study. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:112-20.
11. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E, and the EMBLEM Advisory Board. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord* 2007;9:45-52.
12. Vieta E, Torrent C, Martínez-Arán A, Colom F, Reinares M, et al. A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30:301-4.
13. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the young mania rating scale. *Med Clin (Barc)* 2002;119:366-71.

14. González-Pinto A, Ballesteros J, Aldama A, Pérez de Heredia JL, Gutiérrez M, Mosquera F, et al. Principal components of mania. *J Affect Disord* 2003;76:95-102.
15. Leverich GS, Post RM. The NIMH Life Chart Manual for Recurrent Affective Illness: the LCM. Monograph 1993.
16. Keller MB, Lavori PW, Friedman B, Nielsen E, Endicott J, McDonald-Scott, et al. The longitudinal interval follow-up evaluation. A comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:540-8.
17. Vieta E, Herraiz M, Parramon G, Goikolea JM, Fernández A, Benabarre A. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicentre, open study in Spain. *J Affect Disord* 2002;72:15-9.
18. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, et al. Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl. 5):32-6.
19. Colom F, Lam D. Psychoeducation: improving outcomes in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2005;20:359-64.
20. Sajatovic M, Davies M, Hrouda DR. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disease. *Psychiatr Serv* 2004;55:264-9.
21. Berk M, Berk L, Castle D. A collaborative approach to the treatment alliance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:504-18.
22. 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 stabilizer v. mood stabilizer alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-45.
23. Tohen M, Goldberg JF, González-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12 week double blind comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1218-26.
24. Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2006;20:29-42.
25. Hirschfeld RMA, Keck PE, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3 week multicenter, double blind, placebo controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004;161:1057-65.