

# Actualización 2009 de la guía para el manejo de pacientes con Trastorno Bipolar de la CANMAT y la ISBD

## Sección 1. Introducción

En 2005 la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) publicó pautas para el tratamiento del Trastorno Bipolar (TB) (1). En 2007 publicaron una actualización (ambas pautas se encuentran entre los recursos del curso) (2). En 2009 decidieron aunar esfuerzos con la International Society for Bipolar Disorders (ISBD) para publicar una guía conjunta. El presente curso está basado en estas pautas publicadas en la revista oficial de la ISBD (Bipolar Disorders 2009; 11: 225-255). Se usaron los mismos criterios de calidad de evidencia que en la publicación original.

| Niveles de evidencia |   |
|----------------------|---|
| 1                    | Metaanálisis o estudio doble ciego (DC) replicado, estudio randomizado controlado (ERC) que incluya placebo como comparador (ERCP). |
| 2                    | Al menos un ERCP-DC o con comparación activa.   |
| 3                    | Estudio prospectivo no controlado con al menos 10 sujetos.  |
| 4                    | Reportes anecdóticos u opinión de expertos  |

| Recomendaciones para el tratamiento |   |
|-------------------------------------|---|
| Primera línea                       | Evidencia de Nivel 1 o Nivel 2 + apoyo clínico de eficacia y seguridad. |
| Segunda línea                       | Evidencia Nivel 3 o mayor + apoyo clínico de eficacia y seguridad.      |
| Tercera línea                       | Evidencia Nivel 4 o mayor + apoyo clínico de eficacia y seguridad.      |
| No recomendado                      | Evidencia de Nivel 1 o Nivel 2 de falta de eficacia                     |

## Sección 2. Fundamentos

### Epidemiología

Prevalencia: el estudio de Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad de Estados Unidos (US National Comorbidity Survey Replication, n = 9.282), publicó en 2007 estimaciones de prevalencia de vida (y a 12 meses) de 1,0% (0,6%) para el TB I; 1,1% (0,8%) para el TB II y 2,4%(1,4%) para TB subclínico (definido como hipomanía recurrente sin episodio depresivo mayor, o menos síntomas que los requeridos para el diagnóstico de hipomanía) (3). La mayoría de los encuestados tenía comorbilidad de vida con otros trastornos de eje I, en especial trastornos de ansiedad. Como era de esperar, la severidad y afectación funcional era mayor en los casos clínicos que en los subclínicos. La severidad de afectación funcional durante episodios depresivos fue mayor en TB II comparado con TB I.

### Evaluación diagnóstica

El Grupo de Trabajo en Pautas Diagnósticas de la ISBD sugirió revisiones que deberían incluirse en el DSM-V y CIE-11 en relación al TB (4).

Para el TB I se sugirió dejar sin modificar los criterios para manía, pero cambiar los criterios para depresión bipolar de modo que incluyan una aproximación probabilística que tome en cuenta la presencia de: 1) síntomas depresivos atípicos (hipersomnia, hiperfagia y parálisis plúmbea), 2) alteraciones psicomotoras, 3) síntomas psicóticos o culpa patológica y 4) antecedentes familiares de TB. También se sugiere que el especificador "con ciclado rápido" pueda aplicarse también al TB NE (No Especificado) o NOS (Not Otherwise Specified). También se proponen cambios diagnósticos para el TB II discutidos más adelante.

La ISBD sugiere aumentar el reconocimiento de trastornos del espectro bipolar mediante la expansión de las definiciones de TB NE agregando lo siguiente: episodios hipomaniacos subclínicos en contexto de múltiples signos adicionales de bipolaridad y múltiples signos de bipolaridad sin síntomas maníacos o hipomaniacos.

Los signos de bipolaridad incluyen: antecedentes familiares (de TB, consumo de sustancias incluido alcohol, suicidios, otras enfermedades mentales), síntomas depresivos (atípicos, estacionales, enlentecimiento psicomotor, psicosis) y curso de la enfermedad (inicio precoz, corta duración de los episodios, gran número de episodios).

La ISBD también sugiere el agregado de criterios operacionales para el diagnóstico de Trastorno Esquizoafectivo (TEA) y TB de inicio en la infancia.

Muchos estudios sugieren inestabilidad temporal del diagnóstico de TB y la necesidad de múltiples entrevistas para confirmar el diagnóstico en algunos pacientes. Son comunes tanto el diagnóstico erróneo de TDM en lugar de TB, así como el sobrediagnóstico de TB (5,6).

La diferenciación entre TDM y TB (en especial TB II) puede ser un reto. Muchos estudios muestran que el TB está asociado con una edad de comienzo más precoz, más recurrencia, depresiones atípicas y mixtas, AF de TB y suicidios en comparación al TDM. Los estados mixtos son altamente predictivos de TB, en especial TB II. Los estados mixtos también se asocian a aumento de riesgo de vida de trastornos psiquiátricos comórbidos, más episodios del humor, más tasa de contactos por tratamiento y menor tasa de empleo a tiempo completo en relación a los estado puros (7, 8, 9).

## Intervenciones psicosociales

Cuando se usan en conjunto con la farmacoterapia, las intervenciones psicosociales tales como psicoeducación grupal, Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) y Terapia Interpersonal y de Ritmos Sociales (TIPRS) han demostrado ser beneficiosas (disminución de tasas de recaída, fluctuaciones del humor, necesidad de medicación, hospitalización; mejoría en funcionamiento y en cumplimiento con la medicación). Las intervenciones psicosociales son, por lo tanto, esenciales en el manejo de pacientes con TB.

En una revisión sobre implementación de pautas en TB, se concluyó que las recomendaciones que requieren de pocos recursos y pocos cambios en las prácticas es más probable que se implementen (10).

Las intervenciones psicosociales son difíciles de implementar debido a la escasez de personal capacitado, ausencia de entrenamiento específico y supervisión, requieren que el personal aprenda técnicas diferentes de su práctica habitual y por la incertidumbre acerca de su eficacia en pacientes más graves. Sin embargo, debe recordarse que muchas de las terapias estudiadas mostraron ser útiles usadas en conjunto con medicación sin mostrar diferencias sustanciales entre sí. Con estos datos y dado que la psicoeducación puede ser brindada por cualquier clínico, ésta debe ser el componente esencial del manejo clínico del TB para todo paciente. Las intervenciones basadas en Internet también se están volviendo más disponibles lo que puede aumentar la disponibilidad de intervenciones psicosociales.

## Sección 3. Manejo agudo de la manía bipolar.

### Manejo en emergencia de la agitación

Hay estudios randomizados controlados (ERC) que apoyan el uso de aripiprazol i/m, que puede ser considerado como de primera elección en el tratamiento de la agitación aguda (Nivel 2) (11). En un importante ERC (n = 301), aripiprazol i/m fue tan efectivo como lorazepam i/m y más efectivo que placebo i/m en plazos de 45-60 minutos para el tratamiento de la agitación en pacientes con TB I cursando un episodio maníaco o mixto. Datos adicionales apoyan el uso de olanzapina i/m para pacientes severamente agitados en manía aguda. En un estudio observacional de una semana, los pacientes mostraron calma moderada y disminución significativa de la agitación dentro de dos horas de administración de olanzapina i/m (12). Más del 90% de los pacientes recibieron solo una inyección en las primeras 24 horas y el 50% mostró una respuesta categórica dentro de los 30 minutos.

### Tratamiento farmacológico de los episodios maníacos

A grandes rasgos, las estrategias del tratamiento farmacológico de la manía aguda están incambiables (ver figura). Numerosos metaanálisis ayudaron a clarificar la eficacia de los tratamientos recomendados (ver tabla). Adicionalmente, ahora se puede recomendar adjuntar aripiprazol como una opción de primera línea. Asenapina, sola o en combinación con litio o divalproato, así como paliperidona como monoterapia (pero no como coadyuvante) se han agregado como opciones de segunda línea.

| Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la manía aguda |   |
|---|---|
| Primera línea   | Litio, divalproato, olanzapina, risperidona, quetiapina, quetiapina XR <sup>a</sup> , aripiprazol, ziprasidona, litio o divalproato + risperidona, litio o divalproato + quetiapina, litio o divalproato + olanzapina, litio o divalproato + aripiprazol <sup>a</sup> |
| Segunda línea   | Carbamazepina, ECT, litio + divalproato, asenapina <sup>a</sup> , litio o divalproato + asenapina <sup>a</sup> , paliperidona en monoterapia <sup>a</sup>   |
| Tercera línea   | Haloperidol, clorpromazina, litio o divalproato + haloperidol, litio + carbamazepina, clozapina, oxcarbamazepina <sup>a</sup> , tamoxifeno <sup>a</sup>   |
| No recomendado  | Monoterapia con gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamil, tiagabina, risperidona + carbamazepina, olanzapina + carbamazepina <sup>a</sup>  |

**Paso 1**

Revisión de principios generales y evaluación de estado de medicación: se mantienen sin cambios las recomendaciones de las pautas de 2005.

**Paso 2**

Tratamientos de primera línea: dos metaanálisis confirmaron la eficacia de antipsicóticos, litio y divalproato para el tratamiento de la manía aguda (13, 14). Un metaanálisis de 13 ERC (n = 3.089) encontró que la carbamazepina, haloperidol, litio, olanzapina, quetiapina, risperidona, divalproato y aripiprazol mostraron beneficios significativos comparados con placebo en la reducción de puntajes de manía (13). La tasa de respuesta fue 1.7 veces [razón de riesgo (RR) 1.74] mayor para todos los antipsicóticos juntos y el doble (RR 2.01) para el conjunto de litio y divalproato, en comparación al placebo. No se encontraron diferencias en el tamaño del efecto entre los diferentes tratamientos antimaniacos. Un metaanálisis de 24 estudios (n = 6.187) encontró que los antipsicóticos atípicos fueron más eficaces que el placebo (12 estudios) y tan efectivos como el litio/divalproato (5 estudios) (14). Algunos antipsicóticos atípicos mostraron más tasa de sintomatología extrapiramidal y somnolencia que el placebo.

**Monoterapia con antipsicóticos atípicos**

Datos de ERC apoyan la eficacia de la monoterapia con APA con olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol en el tratamiento de primera línea de la manía aguda (Nivel 1) (1, 2).

Un ERC de 4 semanas llevado a cabo en China sugirió que la olanzapina era significativa más eficaz que el litio en el tratamiento agudo de 140 pacientes con TB con un episodio maniaco o mixto (15). La incidencia de efectos adversos, incluyendo aumento de peso, fue mayor con olanzapina.

Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane, incluyendo seis ensayos (n = 1.343) de risperidona como monoterapia o como coadyuvante del litio o de un anticonvulsivante en el tratamiento de la manía aguda, confirmó que la risperidona fue más efectiva que el placebo y tan efectiva como el haloperidol (Nivel 1) (16).

Un ERC de 3 semanas (n = 329) encontró que olanzapina y risperidona fueron igualmente efectivas en la mayoría de las medidas de síntomas depresivos y maniacos (17).

Como se reportó en las pautas de 2005, cinco estudios demostraron la eficacia de la quetiapina como monoterapia (18, 19) o en combinación con litio/divalproato (20-22) en el tratamiento de la manía aguda, y muchas revisiones y análisis combinados han explorado, además, el resultado de estos ensayos (23-28). Un análisis combinado de los dos ERC de monoterapia (n = 403) reportó tasas de remisión significativamente mayores con quetiapina a las tres semanas y 12 semanas comparado con placebo (23). De forma similar, un análisis conjunto de dos ERC de uso como coadyuvante (n = 370) encontró tasas de remisión significativamente mayores con quetiapina como coadyuvante a las 3 semanas comparado con litio/divalproato solos (24). Adicionalmente, revisiones de estos datos confirmaron que la eficacia de la quetiapina fue superior al placebo y al menos comparable al litio y haloperidol (25). La quetiapina fue bien tolerada con la mayoría de los efectos adversos siendo de leves a moderados y la discontinuación por efectos adversos no fue significativamente diferente del placebo (26). Finalmente, la eficacia de la quetiapina se presentó de forma independiente a la severidad de la línea de base, la presencia de psicosis y de la somnolencia/sedación por el tratamiento (28).

Se presentaron en forma de resumen datos de un ERC de 3 semanas con quetiapina XR en pacientes con TB I cursando episodio maniaco o mixto (29). La monoterapia con quetiapina XR mejoró de forma significativa los síntomas maniacos a partir del día 4.

Como se reportó en las guías de 2005, 3 estudios demostraron la eficacia de aripiprazol en monoterapia comparado con placebo (30, 31) o haloperidol (32) en el tratamiento de la manía aguda. No habiendo datos nuevos disponibles, varios análisis combinados proporcionaron apoyo adicional a estos ERC (33, 34). Aripiprazol fue efectivo en pacientes con enfermedad más o menos severa, episodios maniacos o mixtos, con o sin síntomas psicóticos y con y sin historia de ciclado rápido, de forma independiente de sexo, edad, severidad de sintomatología depresiva (33) y presencia o no de agitación (34). Un ERC evaluó el uso de aripiprazol como coadyuvante (discutido más adelante en terapia combinada) (35).

El análisis combinado de 2 ERC reportados previamente, mostró que la respuesta parcial a ziprasidona en el día 2 fue predictivo de una respuesta total posterior (36).

**Tratamiento combinado**

Dos metaanálisis confirmaron la eficacia del tratamiento combinado de antipsicóticos + litio/divalproato (Nivel 1) (14, 37). Un metaanálisis de 8 estudios (n = 1.124) encontró reducciones significativas en puntajes de manía con uso como coadyuvante de haloperidol, olanzapina, risperidona y quetiapina comparado con litio/divalproato solo (37). Para el conjunto de los antipsicóticos atípicos usados como coadyuvantes, a diferencia acumulada en los puntajes medios fue de 4,41. Las tasas de respuesta fueron significativamente mayores en el tratamiento combinado (RR 1,53) comparado con litio/divalproato solo. Un metaanálisis de 24 estudios (n = 6.187) encontró que agregar antipsicóticos atípicos a litio/divalproato fue significativamente más efectivo que el tratamiento con litio/divalproato solo (6 estudios) para el tratamiento de la manía aguda (14).

Un ERCP mostró que aripiprazol como coadyuvante al tratamiento de 384 pacientes con inadecuada respuesta a litio o divalproato fue significativamente más efectiva que el placebo desde la semana 1 (35). A las 6 semanas, las tasas de respuesta y remisión fueron significativamente mayores con aripiprazol que con placebo.

### **Paso 3**

Agregar o cambiar fármaco: sin cambios desde las pautas de 2005.

### **Paso 4**

Agregar o cambiar fármaco (fármacos de segunda o tercera línea).

#### **Opciones de segunda línea**

La paliperidona está aprobada para el tratamiento de la esquizofrenia pero aún no ha sido aprobada para el tratamiento del trastorno bipolar. Si bien hay ERC que muestran su eficacia (Nivel 1) ([38](#), [39](#)), la falta de experiencia clínica lo colocan como segunda opción. En similar situación se encuentra la asenapina (Nivel 1)([40-42](#)), (Nivel 2) ([43](#)).

#### **Opciones de tercera línea**

Una revisión de la base de datos Cochrane que confirmó la eficacia del haloperidol para manía incluyó 15 ERC (n = 2.022) (Nivel 1) ([44](#)). Haloperidol, tanto en monoterapia como coadyuvante de litio/divalproato fue más efectivo que el placebo en la reducción de síntomas maníacos. Haloperidol fue tan efectivo como olanzapina, risperidona, carbamazepina o divalproato. Haloperidol estuvo asociado con menos aumento de peso que olanzapina, pero con mayor incidencia de temblor y otros trastornos del movimiento. Dada la alta tasa de trastornos del movimiento, así como el potencial aumento de riesgo de viraje a episodio depresivo, el haloperidol continúa siendo recomendado como de tercera línea.

Hay 4 ERC que evalúan el tamoxifeno en pacientes con TB, 2 como monoterapia (3 semanas de duración, n = 66 y n = 16) (Nivel 2) ([45](#), [46](#)) y 2 como coadyuvante de litio/divalproato (4 semanas de duración, n = 43 y n = 13) (Nivel 2) ([47](#), [48](#)). En todos los estudios, tamoxifeno estuvo asociado con mejoría significativa en síntomas maníacos. Sin embargo, solo uno de estos 4 ERC incluyó a más de 30 pacientes por grupo. La muestra pequeña, la experiencia escasa y los efectos secundarios hacen que esté recomendado como tercera línea.

La oxcarbamazepina fue previamente recomendada como una opción de segunda línea basado en datos de varios ERC pequeños (Nivel 2) ([1](#)). Sin embargo, un ERC reciente de 7 semanas en 116 jóvenes con TB I cursando un episodio maníaco o mixto no encontró mejoría significativa en síntomas de manía comparado con placebo (Nivel 2, negativo) ([49](#)). Dado este resultado negativo, oxcarbamazepina pasó a fármaco de tercera línea.

### **Paso 5**

Agregar agentes nuevos o experimentales

En un pequeño ERC con 23 pacientes con manía, hubo más mejoría en las escalas de manía en pacientes que recibían como coadyuvante una rápida depleción de triptófano (a través de la administración oral de una solución de aminoácidos libre de triptófano) en relación a placebo (Nivel 2) ([50](#)). Allopurinol como coadyuvante de litio más haloperidol fue significativamente más efectivo que placebo en un ERC de 8 semanas (n = 82) en pacientes hospitalizados con manía (Nivel 2) ([51](#)). Sin embargo, dados los limitados datos, estos agentes solo pueden ser recomendados como coadyuvantes luego de la falla de los tratamientos estándar.

El uso de amisulpiride como coadyuvante fue efectivo en conjunto con haloperidol agregado a tratamiento con divalproato en 123 pacientes con TB I en un estudio abierto de 12 semanas (Nivel 3) ([52](#)). Las tasas de respuesta fueron de 72,6% en el grupo de la amisulpiride y de 65,5% en el grupo de haloperidol sin diferencias significativas entre grupos.

No recomendados para tratamiento de manía aguda:

No se encontraron diferencias significativas en eficacia entre la terapia combinada de olanzapina + carbamazepina en comparación a carbamazepina sola en 118 pacientes con episodios maníacos o mixtos (Nivel 2, negativo) ([53](#)). La combinación estuvo asociada con un aumento significativo de las tasas de anomalías en lípidos y aumento de peso, por lo que la combinación no se recomienda.

Un estudio ERC que evaluaba la eficacia de el agregado a dosis flexible de paliperidona o placebo en 300 pacientes con TB con episodios maníacos o mixtos que no se controlaron con litio o divalproato no encontró mejoría significativa en los síntomas maníacos (Nivel 2, negativo). ([54](#)). El dato sorprende dado que paliperidona en monoterapia es efectiva y a su vez su metabolismo no es afectado por litio o divalproato. La combinación solo debería probarse si fallan otros tratamientos.

Características clínicas que pueden ayudar a dirigir las opciones de tratamiento.

Un análisis post-hoc de un ERC (n = 332) comparando olanzapina y haloperidol encontró que los pacientes caucásicos tenían una tasa de remisión mayor con olanzapina comparado a haloperidol, mientras que pacientes latinoamericanos experimentan similares tasas de remisión con ambos tratamientos ([55](#)). Por favor, referirse a las guías de 2005 para una lista detallada de otros predictores de respuesta. Aunque muchos fármacos tienen una eficacia similar, la tolerabilidad es importante a la hora de evaluar opciones (dado que el tratamiento en agudo, frecuentemente se vuelve el tratamiento a largo plazo).

## **Sección 4. Manejo agudo de la depresión bipolar**

### **Intervenciones psicosociales para episodios depresivos**

En los ensayos STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorders / Programa de Mejoría

Sistemática de Tratamiento para Trastorno Bipolar), 293 pacientes con depresión en TB I o TB II fueron randomizados para recibir psicoterapia intensiva (n = 163) o cuidado colaborativo (n = 130) (como por ejemplo una intervención psicoeducativa breve como coadyuvante a farmacoterapia) (56). La psicoterapia intensiva incluía terapia enfocada en la familia (TEF / FFT), Terapia Interpersonal y de Ritmos Sociales (TIRS / IPSRT) y Terapia Cognitivo Comportamental (TCC / CBT) en forma semanal y quincenal hasta 30 sesiones en nueve meses. El cuidado colaborativo consistía en 3 sesiones en 6 semanas. Las tasas de discontinuación fueron similares en ambos tratamientos. Los pacientes que recibían psicoterapia intensiva tuvieron tasas de recuperación al final del año significativamente mayores (64,4% vs. 51,5%) y tiempos más breves para recuperarse que los pacientes en cuidado colaborativo. No hubo diferencia significativa entre los tres tipos de psicoterapia. En un reporte subsecuente de 152 pacientes de éste estudio, se encontró que la psicoterapia intensiva estuvo asociada a mejorías en puntuaciones en funcionamiento total, vincular y satisfacción de vida pero no en puntajes de funcionamiento laboral o en recreación en 9 meses en comparación al cuidado colaborativo (57).

## Tratamiento farmacológico de episodios depresivos

El tratamiento farmacológico de los episodios depresivos agudos deben seguir el algoritmo adjunto a este texto (1). Varios ensayos clínicos nuevos en depresión bipolar justifican agregados a las recomendaciones para el tratamiento (ver tabla). Las opciones de primera línea no cambiaron desde la actualización de la guía de 2007 (2), pero la evidencia de la quetiapina en monoterapia como una primera opción se fortaleció. Se agregó como opción de segunda línea el uso de divalproato en monoterapia y uso coadyuvante de modafinil. Dos estudios negativos de aripiprazol llevan a que se recomienda no usarlo en monoterapia para el manejo agudo de la depresión bipolar.

| Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la depresión bipolar en el TB I (a)  |  |
|---|--|
| Primera línea   | Litio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XR (b), litio o divalproato + ISRS, olanzapina + ISRS, litio + divalproato, litio o divalproato + bupropion   |
| Segunda línea   | Quetiapina + ISRS, divalproato (b), litio o divalproato + lamotrigina, agregado de modafinil (b)   |
| Tercera línea   | Carbamazepina, olanzapina, litio + carbamazepina, litio + pramipexol, litio o divalproato + venlafaxina, litio + IMAO, ECT, litio o divalproato o APA + ADTC, litio o divalproato o carbamazepina + ISRS + lamotrigina, EPA como coadyuvante, rivuzol como coadyuvante, topiramato como coadyuvante. |
| No recomendado  | Gabapentina en monoterapia, aripiprazol en monoterapia (b).  |
| ISRS = Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina, IMAO = Inhibidor de la Monoaminoxidasa, ECT = Electro-convulso terapia, APA = Antipsicótico atípico, ADTC = Antidepresivo Tricíclico, EPA = Acido Eicosapentaenoico.<br>(a) El manejo del episodio depresivo bipolar con antidepresivos sigue siendo un tema complejo. El clínico debe balancear el efecto deseado con el riesgo de viraje.<br>(b) Nuevo. |  |

### Paso 1

Revisión de principios generales y evaluación del estado de la medicación: permanecen sin cambios las recomendaciones de 2005.

### Paso 2

Iniciar u optimizar el tratamiento y verificar el cumplimiento. Tratamientos de primera línea: litio, lamotrigina, litio o divalproato + ISRS, olanzapina + ISRS, litio + divalproato, litio o divalproato + bupropion y quetiapina en monoterapia.

### Lamotrigina

Su recomendación para el tratamiento de la depresión bipolar aguda está basada en dos ERC positivos (Nivel 1), un ensayo en grupos paralelos a gran escala (58) y un estudio cruzado pequeño (59). Calabrese et al. (60) revisaron los resultados de 5 ERC con placebo, doble ciego (uno publicado y 4 sin publicar). Había aproximadamente 200 pacientes en cada uno de estos ensayos totalizando más de 1000 pacientes. La lamotrigina no demostró eficacia en el tratamiento agudo de la depresión bipolar en 4 de los 5 ERC en términos de cambios en las medidas finales primarias de eficacia [cambio en la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D) o en la escala Montgomery-Åsberg de depresión (MADRS)]. La falta de diferencias significativas puede deberse a la gran respuesta a placebo que aparece en estos 4 estudios. De todos modos, un metaanálisis de los datos individuales de pacientes de los 5 ERC mostró que los pacientes tratados con lamotrigina tenían probabilidades significativamente más altas de responder (reducción > 50% en HAM-D o MADRS) que aquellos tratados con placebo (Nivel 1, positivo) (61). Las tasas de remisión fueron significativas en la MADRS pero no en la HAM-D. De forma similar, las puntuaciones de cambios en síntomas depresivos fueron mayores con lamotrigina en MADRS pero no en HAM-D. Tomado en conjunto, estos datos sugieren que la lamotrigina tiene un efecto antidepresivo modesto en monoterapia y que los ensayos individuales tenían,

probablemente, poca potencia para detectar eventuales beneficios.

Estos datos, así como la abundante experiencia clínica con este compuesto llevó al comité a continuar la recomendación de lamotrigina como una opción de primera línea. De todos modos, los clínicos deben discutir con los pacientes los riesgos de rash cutáneo, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica; seguir cuidadosamente las guías de dosificación y monitorizar la ocurrencia de efectos secundarios.

### **Monoterapia con quetiapina**

Hay 4 ERC grandes demostrando la eficacia de quetiapina en monoterapia en la depresión bipolar: BOLDER I (62) y II (63) y dos ERC de 8 semanas [EMBOLDEN I (64) y EMBOLDEN II (65)] (Nivel 1). En EMBOLDEN I se comparó quetiapina y litio en 802 pacientes con depresión bipolar y en EMBOLDEN II se comparó quetiapina y paroxetina en 740 pacientes. En EMBOLDEN I, la quetiapina (300 o 600 mg/d) fue significativamente más efectiva que el placebo en las medidas primarias de eficacia (cambios en puntuaciones de la MADRS) así como en tasas de respuesta y remisión, pero no así el litio (64). Sin embargo los niveles séricos medios de litio en este estudio eran solamente de 0,6 mEq/l lo cual pudo no haber sido suficiente para tener un efecto terapéutico. Un subanálisis de los datos para aquellos pacientes con litemias superiores a 0.8 mEq/l está pendiente. En EMBOLDEN II, los puntajes de mejoría en la MADRS y tasas de respuesta para quetiapina (con ambas dosis) fueron significativamente mayores que para placebo, pero la paroxetina no fue más efectiva que placebo (65). Las tasas de remisión fueron significativamente mayores con quetiapina 600 mg/d, pero no quetiapina 300 mg/d comparado con placebo. Una proporción similar de pacientes tratados con placebo y paroxetina alcanzó la remisión. No queda claro si una dosis más alta de paroxetina (mayor a 20 mg/d) pudo haber mostrado más eficacia ya que se usaron dosis fijas. Ambos ensayos también mostraron mejoría significativa en el ítem 10 de la MADRS (pensamientos suicidas) con quetiapina en relación a placebo. La quetiapina XR en TB I y II se evaluó en un ERC de 8 semanas (n = 270), con mejoría significativa de síntomas depresivos desde la semana 1, mantenida hasta el final del estudio (66).

### **Litio o divalproato + bupropion o paroxetina**

En el estudio STEP-BD, litio/divalproato más un antidepresivos coadyuvante (bupropion o paroxetina) no fue más efectivo que litio/divalproato + placebo por hasta 26 semanas en 366 pacientes con depresión bipolar (67). Las tasas de recuperación duradera (8 semanas consecutivas de eutimia) fueron comparables entre ambas ramas (p = 0,4). El tratamiento con antidepresivos no estuvo asociado a aumento de riesgo de viraje del humor por el tratamiento. Sin embargo, su uso estuvo asociado con aumentos significativos en las escalas de síntomas maníacos en el control de seguimiento a tres meses (68).

Dado que los pacientes de este ensayo fueron reclutados en centros especializados en trastornos del humor, los datos pueden no ser generalizables a todos los pacientes bipolares deprimidos. De forma adicional, la medida de resultado primario usada en este estudio fue diferente a la usada en otros estudios (se espera el análisis de medidas más tradicionales tales como cambios en la puntuación de la MADRS en la semana 6 u 8). Quizás sería de utilidad el examen de la sensibilidad de los instrumentos de evaluación en la detección de diferencias clínicamente significativas entre agentes activos y placebo. Dado que aún se usan antidepresivos de forma abundante en la práctica clínica, se requieren de ensayos adicionales para evaluar su eficacia.

### **Paso 3**

Agregado o cambio de fármaco (alternar tratamientos de primera o segunda línea): sin cambios desde la actualización de la guía de 2007.

### **Paso 4**

Agregado o cambio de fármaco (alternar tratamientos de primera o segunda línea).

### **Agregado de modafinil**

En un ERC, el modafinil como coadyuvante fue significativamente mejor que el placebo en la mejoría de síntomas depresivos de 85 pacientes con depresión bipolar que no respondieron a litio/divalproato con o sin antidepresivos concomitantes (Nivel 2) (69). No hubo diferencia entre grupos en manía o hipomanía secundaria al tratamiento. Una revisión de pacientes que recibieron modafinil (n = 66) mostró que ningún paciente mostró viraje a manía o hipomanía (70). Modafinil tiene un alto potencial de interacción con drogas de todas las clases y puede causar reacciones dermatológicas serias, particularmente a altas dosis (71). Modafinil puede ser un coadyuvante útil que no parece implica riesgo de viraje. De todos modos, por temas vinculados a seguridad y limitada experiencia con el fármaco en pacientes con TB, se recomienda como una opción de segunda línea y debe ser usado con precaución y monitorización cuidadosa del paciente.

### **Monoterapia con divalproato**

Hay 3 pequeños ERC que evalúan la eficacia de divalproato o divalproato ER en el tratamiento de pacientes con depresión en TB I o II (Nivel 1) (72-74). En todos los estudios, divalproato estuvo asociado con mejorías significativas en síntomas depresivos. Sin embargo, ninguno de estos ensayos tuvo una muestra de 30 o más pacientes por grupo. Debido al pequeño tamaño de la muestra, el divalproato se considera como una opción de segunda línea.

## **Paso 5**

Agregar o cambiar fármaco (agentes de tercera línea y terapias nuevas o experimentales).

### **Tercera línea**

Un ensayo abierto, pequeño, dio apoyo para el uso como coadyuvante del IMAO tranilcipromina (Nivel 3) (75). Durante 10 semanas de tratamiento, 62,5% de los pacientes respondieron al fármaco sin virar a manía comparado con 36,4% de pacientes con lamotrigina, con dos virajes (no significativo del punto de vista estadístico).

### **Agentes nuevos o experimentales**

En un ERC de 24 semanas N-acetil cisteína como coadyuvante mejoró los síntomas depresivos en 75 pacientes con TB en la fase de mantenimiento (aproximadamente 50% de los pacientes se encontraban eutímicos) (Nivel 2) (76).

## ***Agentes no recomendados para el tratamiento de la depresión bipolar aguda***

### **Monoterapia con aripiprazol**

En un reporte de dos ERC de idéntico diseño, de 8 semanas, multicéntricos, doble ciego, la monoterapia con aripiprazol (5-30 mg/d) no fue más efectiva que el placebo en 749 pacientes con depresión bipolar, habiendo estado asociado además con mayor incidencia de efectos secundarios y más tasa de discontinuación que el placebo (Nivel 1, negativo) (77). La evidencia de varios estudios abiertos pequeños sugería un efecto positivo del uso de aripiprazol como coadyuvante en pacientes con depresión bipolar (78-83), pero esto no ha sido evaluado en ensayos doble ciego. Sin embargo, el uso de aripiprazol como coadyuvante ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión unipolar y puede llegar a ser útil como coadyuvante en pacientes con depresión bipolar.

## ***Sección 5. Tratamiento de mantenimiento para el Trastorno Bipolar***

### **Adherencia**

Una encuesta entre 469 pacientes con TB encontró que es más probable la adherencia en caucásicos y pacientes con más educación y si la medicación reducía la severidad de los episodios depresivos y no causaba aumento de peso o efectos secundarios cognitivos (84). Por ejemplo: 69% de los pacientes caucásicos con al menos un título universitario eran siempre o usualmente adherentes al tratamiento, mientras que solo 34% de los pacientes no blancos con solo 8 años de educación eran siempre o usualmente adherentes.

### **Predictores de recurrencia**

En el estudio STEP-BD, los síntomas residuales depresivos o maníacos en la recuperación y la proporción de días deprimidos o ansiosos en el año precedente, predijeron recurrencias depresivas. Los síntomas maníacos residuales en la recuperación y la proporción de días de humor elevado en el año precedente predijeron recurrencia de episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos (85). Adicionalmente, la historia previa de ciclado rápido estuvo asociada con mayor riesgo de futuras recurrencias (86). Atender los síntomas residuales durante el tratamiento de mantenimiento puede representar una oportunidad de reducir el riesgo de recurrencia. De modo similar, datos del seguimiento a largo plazo de pacientes del Estudio Colaborativo de Depresión del NIMH (National Institute of Mental Health), que incluyó 233 pacientes con TB I o TB II, encontró que los pacientes con síntomas afectivos residuales tenían 3 veces más riesgo de recurrencia que pacientes que alcanzaron un estado asintomático (87). La historia de 3 o más episodios afectivos antes del ingreso también fue un predictor significativo de recurrencia. Dados estos datos, el comité recomienda que los episodios agudos sean tratados agresivamente hasta la remisión completa para disminuir la probabilidad de recaída durante la fase de mantenimiento.

Hay alguna evidencia de que el cambio de medicación luego de una respuesta aguda puede predecir resultados más pobres durante el tratamiento de mantenimiento. En un análisis post-hoc de un estudio de 12 meses, los pacientes tratados en forma aguda con divalproato que continuaron con divalproato en el mantenimiento tuvieron mejores resultados que aquellos que fueron pasados a litio o placebo (88).

### **Intervenciones psicosociales en el tratamiento de mantenimiento**

Una revisión de la base de datos Cochrane de 6 ERC encontró que las intervenciones (autoayuda y psicosociales) que enseñan a los pacientes a reconocer y manejar los síntomas de alerta temprana fueron beneficiosos en mejorar el tiempo de recurrencia para cualquier tipo de episodio, en la reducción de tasa de hospitalización y en mejoría del funcionamiento (89).

Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios randomizados o casi randomizados confirmó que la TCC y grupos de psicoeducación fueron beneficiosos como coadyuvantes los tratamientos farmacológicos de mantenimiento (90, 91). La terapia familiar fue equivalente a la terapia psicosocial individual y de manejo de crisis (90), pero una revisión sistemática de la base de datos Cochrane no encontró efectos significativos adicionales al agregado de intervenciones familiares en comparación con la no-intervención (92). Un ERC demostró que los grupos de intervención en psicoeducación dirigidos a cuidadores fue efectivo en la prevención de cualquier recurrencia en 113 pacientes con TB

eutímicos en un período de seguimiento de 12 meses (93).

Un ERC de 6 meses en 52 pacientes estables con TB I o II confirmó la eficacia de la Terapia Cognitiva (TC) en comparación al tratamiento habitual como coadyuvante de litio/divalproato (94). El agregado de TC se asoció con menor severidad de puntajes de depresión, menos actitudes disfuncionales y mayor lapso para recaídas depresivas. El seguimiento a un año mostró una tendencia a la disminución de las puntuaciones en manía y a mejoría en autocontrol de comportamientos, que indicó cierta continuación de los beneficios. Adicionalmente, un estudio piloto de 14 pacientes con TB en remisión, encontró que la Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena ("Mindfulness") tuvo un efecto inmediato sobre la ansiedad residual interepisódica y los síntomas depresivos entre pacientes con ideación o comportamiento suicida en comparación con la lista de espera (95).

El estudio STEP-BD encontró que las psicoterapias intensivas (TEF, TIPRS y TCC semanal y quincenal por hasta 30 sesiones en 9 meses) fueron más efectivas que 3 sesiones de psicoeducación individual (56). Sin embargo, un ERC de ciego único, de 18 meses en 204 pacientes con TB I o II no encontró beneficios clínicos significativos entre TCC individual (20 sesiones) y un grupo de psicoeducación (6 sesiones) como terapia de mantenimiento coadyuvante en pacientes tratados con medicación (96).

Ambos grupos mostraron una reducción significativa en las puntuaciones de la Evaluación de Seguimiento de Intervalo Longitudinal (Longitudinal Interval Follow-up Evaluation) para manía/hipomanía y depresión, a través del tiempo, sin diferencias significativas entre ambos grupos en la reducción de síntomas, tasas de recurrencia o tasas de completado (cerca de 66%). Sin embargo, el costo de la psicoeducación es de 160 U\$S por paciente comparado con el de 1.200 U\$S por paciente de la TCC. El bajo costo y la potencial facilidad de diseminación de la psicoeducación grupal sugiere que puede ser beneficioso intentar esta aproximación inicialmente, con las intervenciones psicosociales adicionales reservadas para aquellos que persisten con síntomas. Datos adicionales a favor de la psicoeducación provienen de un ERC en el que un grupo de intervención en psicoeducación enfocado sobre cuidadores solamente fue efectivo en la prevención de recurrencias en pacientes con TB eutímicos (93). Un ERC de 1 año con 79 pacientes con TB I o II comparó 7 sesiones de psicoeducación individual con 20 sesiones de TCC sin encontrar diferencias en términos de recaídas y con una modesta diferencia en número de días con humor deprimido de cualquier tipo (97).

## Tratamiento farmacológico de mantenimiento

La mayoría de los ensayos de mantenimiento usaron un diseño de estudio enriquecido, lo que significa que randomizaron en la fase doble ciego solo aquellos pacientes que mostraron una respuesta a la droga del ensayo durante el episodio agudo. El litio es una excepción dado que algunos estudios de mantenimiento con litio más viejo no usaron este diseño y aún es capaz de mostrarse superior al placebo en la prevención de recaídas. Lo que implican estos datos es que cualquier tratamiento que haya sido efectivo en la fase aguda es probable que sea efectivo en la fase de mantenimiento. Por ejemplo: si una manía fue tratada efectivamente con litio, divalproato o un antipsicótico atípico, la misma medicación debe continuarse para la prevención de recaídas [por favor ver las guías originales de 2005, Sección 5: Tratamiento de mantenimiento para el Trastorno Bipolar, Principios generales (1)].

Datos de varios estudios clínicos en tratamiento de mantenimiento para TB apoyan varios agregados a las recomendaciones de tratamiento (ver tabla). Ahora hay evidencia de opciones de primera línea adicionales que incluyen quetiapina en monoterapia y como coadyuvante en la prevención de eventos maniácos y depresivos, aripiprazol en monoterapia para la prevención de eventos maniácos, risperidona en inyección de depósito (o IAP: inyectable de acción prolongada) en monoterapia y como coadyuvante y ziprasidona como coadyuvante en la prevención de eventos del humor.

| Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de mantenimiento del Trastorno Bipolar |   |
|--|---|
| Primera línea  | Litio, lamotrigina en monoterapia (eficacia limitada en la prevención de manía), divalproato, olanzapina, quetiapina (a), litio o divalproato + quetiapina (a), risperidona (IAP), aripiprazol (principalmente en la prevención de manía) (a), ziprasidona como coadyuvante (a) |
| Segunda línea  | Carbamazepina, litio + divalproato, litio + carbamazepina, litio o divalproato + olanzapina, litio + risperidona, litio + lamotrigina, olanzapina + fluoxetina  |
| Tercera línea  | Fenitoína como coadyuvante, clozapina como coadyuvante, ECT como coadyuvante, topiramato como coadyuvante, ácidos grasos omega 3 como coadyuvante, oxcarbamazepina como coadyuvante, gabapentina como coadyuvante.  |
| No recomendado   | Flupentixol como coadyuvante, monoterapia con gabapentina, topiramato o antidepresivos  |

IPA = Inyección de acción prolongada. ECT = Electro Convulso-terapia.

(a) Nuevo

### Primera línea

Un metaanálisis de 14 ERC (n =256) confirmó la eficacia del litio, lamotrigina, divalproato y olanzapina como de primera línea para el tratamiento de mantenimiento del TB (98).

Litio [índice de riesgo (IR) 0,68], lamotrigina (IR 0,68), divalproato (IR 0,82) y olanzapina (IR 0,58) fueron más efectivos que el placebo en la prevención de la recaída de cualquier episodio del humor. El litio y la olanzapina redujeron de forma significativa los episodios maniácos, mientras que lamotrigina y divalproato redujeron significativamente recaídas depresivas. Litio fue más efectivo que lamotrigina y olanzapina más efectiva que litio en la reducción



significativa de recaídas maníacas. El abandono por eventos adversos fue dos veces más probable con litio en comparación con divalproato y lamotrigina.

## Quetiapina

Cinco nuevos ERC han demostrado la eficacia de la quetiapina sola o en combinación con litio/divalproato para el tratamiento de mantenimiento del TB (64, 65, 99-103) (Nivel 1). En estos estudios, pacientes en remisión luego del tratamiento agudo fueron randomizados a tratamiento de mantenimiento con quetiapina o placebo siendo el punto de finalización la recurrencia de cualquier evento del humor.

Dos estudios, EMBOLDEN I (64) y II (65), evaluaron la monoterapia con quetiapina en pacientes en remisión luego de 8 semanas de tratamiento doble ciego. Tanto analizados en conjunto como de forma individual, los estudios EMBOLDEN demostraron que la eficacia aguda de la quetiapina en la depresión bipolar se mantenía en el tratamiento de continuación por 26-52 semanas en comparación con placebo (99). En un análisis conjunto, se reportó una recurrencia de un evento del humor en 24,5% (71/290) de pacientes del grupo de quetiapina y 40,5% (119/294) de pacientes del grupo de placebo. El riesgo de recurrencia de cualquier evento del humor (IR 0,51,  $p < 0,001$ ) o de un evento depresivo (IR 0,43,  $p < 0,001$ ) fue significativamente menor con quetiapina que con placebo. El tiempo hasta la recurrencia de un evento maníaco o hipomaniaco no alcanzó niveles significativos (IR 0,75).

Un reciente ERC de 104 semanas comparó la eficacia de quetiapina, litio o placebo en monoterapia en pacientes que estuvieron estables por al menos 4 semanas, seguidos de 24 semanas de tratamiento con quetiapina. El estudio se detuvo luego de que un análisis planificado para llevarse a cabo a las 56 semanas reveló beneficios estadísticamente significativos. La quetiapina fue más efectiva que el placebo en la reducción del riesgo de cualquier evento del humor (IR 0,29), incluyendo tanto episodios maníacos (IR 0,29) como depresivos (IR 0,30) o cualquier episodio ( $p < 0,001$ ) (100). El litio fue también más efectivo que el placebo en las tres medidas. Adicionalmente, la quetiapina fue más efectiva que el litio en la prevención de cualquier evento o de eventos depresivos, pero los dos tratamientos fueron similares en la prevención de eventos maníacos.

Dos ERC evaluaron la eficacia de la quetiapina como coadyuvante en el tratamiento de mantenimiento (101-103). Los pacientes fueron randomizados a litio o divalproato más quetiapina o placebo luego de alcanzar al menos 12 semanas de remisión en fase abierta con litio o divalproato más quetiapina. En conjunto e individualmente estos estudios demostraron que la quetiapina en combinación con litio o divalproato fue significativamente más efectiva que litio o divalproato solos en la prevención de episodios del humor durante el tratamiento de continuación por hasta 104 semanas. Los datos de estos dos estudios sugieren que la quetiapina, como otros antipsicóticos atípicos como olanzapina, pueden causar aumentos significativos en la resistencia a insulina, que pueden llevar a casos nuevos o exacerbaciones de diabetes tipo 2 (ver sección dedicada a seguridad para más detalles). Se necesitan estudios adicionales para estimar adecuadamente la incidencia y el riesgo dado que estos estudios no fueron diseñados para evaluar estos aspectos en particular.

## Litio

Datos adicionales de seguimiento a largo plazo confirman la utilidad del litio en el tratamiento de mantenimiento. Un estudio de seguimiento naturalístico comparó la recurrencia entre pacientes que continuaron ( $n = 159$ ) o discontinuaron ( $n = 54$ ) litio luego de un extenso período de estabilidad clínica en monoterapia (104). La continuación de litio estuvo asociada con casi 5 veces menos riesgo de recurrencia. Los autores concluyeron que la discontinuación de litio luego de una monoterapia de mantenimiento exitosa, no es recomendable. Una encuesta de 106 pacientes encontró que los niveles de conocimiento de los pacientes sobre el tratamiento con litio, incluyendo las actitudes, oposición a la profilaxis, temor a los efectos secundarios, negación de la eficacia terapéutica y severidad de la enfermedad, estaba directamente correlacionados con la adherencia al tratamiento (105).

## Divalproato

Hay buena evidencia que apoya el uso de divalproato en el tratamiento de mantenimiento del TB. Más recientemente un estudio cruzado, abierto, prospectivo, encontró que cuando se pasan pacientes con TB estables desde divalproato de liberación retardada en dos tomas diarias a divalproato de liberación extendida de una toma diaria, la dosis diaria debe aumentarse en 250-500 mg para asegurar el mantenimiento de los niveles terapéuticos de ácido valproico (106).

## Risperidona IAP

Aunque la eficacia a largo plazo de la risperidona vía oral no fue evaluada, dos ERC han examinado la eficacia de risperidona IAP para el mantenimiento del TB (Nivel 1) (107, 108). En el primer estudio, pacientes que estaban maníacos o estabilizados con risperidona oral u otro antipsicótico atípico, recibieron 3 semanas de tratamiento abierto con risperidona oral, seguido de 26 semanas de tratamiento abierto con risperidona IAP. Los pacientes que permanecieron estables fueron randomizados para continuar a las mismas dosis de risperidona IAP ( $n = 15$ ) o cambiados a inyección de placebo ( $n = 143$ ) por 24 meses. Significativamente menos pacientes del grupo de risperidona IAP (29%) recayeron en cualquier episodio del humor comparado con aquellos en el grupo placebo (57%). El segundo estudio evaluó risperidona IAP como coadyuvante del tratamiento habitual en 139 pacientes que tenían TB con recaídas frecuentes (requiriendo intervención por 4 o más episodios en el último año). Los pacientes que permanecieron estables luego de la semana 16 de risperidona IAP administrada de forma abierta, fueron randomizados a continuar con risperidona IAP como coadyuvante o a inyección de placebo. Significativamente menos pacientes en el grupo de risperidona IAP como coadyuvante recayeron (22%) en cualquier episodio del humor en relación a aquellos en el grupo placebo (49%).

Dado que risperidona es la molécula activa en el preparado IAP y basados en estos datos, se incluyen risperidona oral

e IAP como tratamientos de primera línea en el mantenimiento del TB.

### **Aripiprazol**

Dos ERC han demostrado la eficacia de aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con TB (Nivel 1). Hay un ERC de 26 semanas reportando la eficacia del aripiprazol en la prevención de recaídas maníacas pero no depresivas (109). Este estudio fue diseñado a priori con una fase de extensión prospectiva, doble ciego, controlada con placebo, de 74 semanas (110). A las 100 semanas, como fue visto en las 26 semanas, aripiprazol continúa siendo superior al placebo en el retardo del tiempo para una recaída maníaca, pero no depresiva.

Un estudio demostró la eficacia a largo plazo del aripiprazol en 30 semanas de tratamiento en 296 pacientes pediátricos con TB I (111). Los grupos con aripiprazol a dosis de 10 mg y 30 mg tuvieron tasas de respuesta en síntomas maníacos significativamente superiores que placebo. Las tasas de respuesta fueron de 50%, 56% y 27% respectivamente. Dado que la eficacia fue demostrada primariamente para manía, el aripiprazol se incluye como tratamiento de primera línea en el TB para el tratamiento y la prevención de manía.

### **Ziprasidona**

La eficacia de risperidona como coadyuvante en el tratamiento de mantenimiento de la manía en el TB se demostró en un ERC de 6 meses en 239 pacientes con TB I que fueron estabilizados por al menos 8 semanas en tratamiento abierto (Nivel 2) (112). El tiempo para una intervención por episodio del humor fue significativamente más largo con ziprasidona; 19,7% y 32,4% de los pacientes con ziprasidona y placebo respectivamente requirieron de intervención por un episodio del humor. Dado que ahora hay experiencia clínica con ziprasidona, este agente puede ser recomendado como opción de primera línea.

### **Tercera línea**

#### **Oxcarbamazepina**

Un ERC de 52 semanas con 55 pacientes con TB I y II encontró un menor riesgo de recurrencia con oxcarbamazepina (38%) en comparación con placebo (59) como coadyuvantes en un tratamiento con litio, pero esta diferencia no fue significativa (Nivel 2, negativo) (113). La falta de diferencia significativa es, probablemente, por la falta de potencia debido a la muestra pequeña del estudio (las diferencias en recaídas fueron sustanciales entre ambos grupos). También se encontró una tendencia a menos episodios depresivos y mejor funcionamiento con oxcarbamazepina. Dados estos datos, oxcarbamazepina permanece como una opción de tercera línea.

## **Sección 6. Poblaciones especiales**

### **Manejo del TB en mujeres**

Un análisis secundario de una gran encuesta evaluó la presencia de y la asociación entre síntomas del humor asociados a ciclos reproductivos y trastornos afectivos en mujeres (114). De 2.524 mujeres con trastornos del humor 67,7% reportó síntomas premenstruales. De aquellas en riesgo, 20,9% reportó síntomas posparto y 26,4% reportó síntomas perimenopáusicos. Las tasas no difirieron entre mujeres con TDM y con TB, pero fueron significativamente diferentes de mujeres que nunca han estado enfermas. La ocurrencia de síntomas asociados a ciclos reproductivos predijo la ocurrencia de TDM pero no de TB.

Las mujeres embarazadas deben ser universalmente evaluadas sobre TB preguntando sobre sus antecedentes personales y familiares de TB. Hay necesidad de instrumentos de evaluación válidos para detectar manía e hipomanía, así como depresión en mujeres con TB durante el embarazo y posparto. El MDQ (Mood Disorder Questionnaire) no ha sido validado en mujeres embarazadas y la Escala de Depresión de Edimburgo (Edimburg Depression Scale) no ha sido estudiada en mujeres en posparto con depresión bipolar.

#### **Manejo de los episodios agudos durante el embarazo**

Hallazgos de estudios de caso-control sugieren que no hay asociación significativa entre el uso de ISRS durante el embarazo temprano y el riesgo de defectos congénitos (115, 116). Si bien los datos sugieren que los ISRS pueden acarrear riesgo aumentado para algunos defectos específicos, éstos son raros y el riesgo absoluto es pequeño. La exposición in-utero a ISRS puede impactar de otras formas, existiendo reportes de síndromes de abstinencia neonatal (117) e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (118). Los datos sobre los efectos de antipsicóticos atípicos en el peso al nacer son conflictivos con un estudio que reporta un peso significativamente mayor (119) y otro que reporta una tendencia a menores pesos al nacer (120).

#### **Tratamiento de mantenimiento durante el embarazo**

Durante un estudio de cohorte prospectivo que involucró 89 mujeres embarazadas con TB, el riesgo global de al menos una recurrencia durante el embarazo fue de 71% (121). Entre las mujeres que discontinuaron versus las que continuaron el tratamiento con litio/divalproato, el riesgo de recurrencia fue dos veces mayores y la media del tiempo para la primera recurrencia fue cuatro veces más corto. El tiempo para recurrencia fue 11 veces menor con la discontinuación abrupta versus gradual de litio/divalproato. La mayoría de las recurrencias fueron depresivas o mixtas

y 47% ocurrió durante el primer trimestre. De forma similar, el riesgo de recurrencia fue sustancialmente reducido cuando el tratamiento con lamotrigina fue continuado en comparación con la discontinuación de litio/divalproato en una encuesta de 26 mujeres embarazadas con TB (122). El riesgo de nuevos episodios de la enfermedad fue de 30% con lamotrigina versus 100% luego de discontinuación de litio/divalproato y el tiempo para la recurrencia fue 12 veces mayor. La planificación del tratamiento de una mujer embarazada con TB debe considerar no solo el riesgo relativo de la exposición fetal al litio/divalproato sino también el riesgo de recurrencia y la morbilidad asociada con la suspensión del tratamiento de mantenimiento.

Pautas previas sugirieron que la lamotrigina debe ser considerada para el tratamiento de mantenimiento durante el embarazo, particularmente en pacientes que sufren primariamente de recurrencia de episodios depresivos, ya que los datos de grandes registros de embarazo sugieren que no hay un aumento en la teratogenicidad (123). Recientemente la FDA publicó una alerta donde afirma que datos preliminares del North North American Drug Pregnancy Registry sugieren una posible asociación entre exposición a lamotrigina durante el primer trimestre y la incidencia de palada/labio hendido (124). Sin embargo, la FDA también informa que otros registros de embarazo de dimensiones similares no han replicado esta observación por lo que la significación clínica de este reporte es incierta.

### **Manejo del TB durante el período posparto**

Un estudio danés basado en la población, de cohorte, encontró un aumento en 24 veces del riesgo de trastornos mentales posparto en mujeres con un familiar de primer grado con TB en comparación con un grupo de referencia (125). La psicopatología familiar representó un riesgo particular en el período posparto inmediato, especialmente si un miembro de la familia sufre un TB en comparación a otros grupos diagnósticos. El diagnóstico de TB es frecuentemente pasado por alto en mujeres con depresión posparto. La hipomanía luego del nacimiento de un niño puede ser interpretada erróneamente como alegría debida a la experiencia de maternidad. En una encuesta de 56 mujeres referidas por depresión posparto, cerca de la mitad tenían algún tipo de diátesis de tipo bipolar (126). Los diagnósticos primarios fueron: TDM (46%), TB NOS (29%), TB II (23%) y TB I (2%).

En un estudio retrospectivo de 127 mujeres que desarrollaron una psicosis afectiva puerperal dentro de las 4 semanas del nacimiento del niño hubo una alta prevalencia de síntomas hipomaniacos de aparición precoz (127). La aparición de los síntomas ocurrió dentro de 3 días del parto en 73% de las pacientes. Los síntomas más comunes fueron: sentimientos de entusiasmo, elación o humor elevado; ausencia de necesidad (o incapacidad) de dormir; sentimientos de energía o ganas de tener actividad; y hablar más o sentirse con ánimo de conversar. Estos tipos de síntomas deben ser cuidadosamente monitorizados en individuos con riesgo aumentado de episodios de psicosis puerperal.

Se reportó hipomanía posparto en 10-20% de mujeres luego del parto (128-130). Adicionalmente, no hay fase en el ciclo vital en la que la prevalencia de hipomanía alcance los niveles del período posparto. (131). EL DSM-IV no reconoce el posparto como un especificador de hipomanía, por lo cual muchas mujeres con TB II es probable que sean mal diagnosticadas como portadoras de TDM. La alta prevalencia de hipomanía posparto inmediatamente después del parto marca su importancia como ventana de oportunidad para entender mecanismos biológicos del TB.

Los antidepresivos deben ser usados con precaución en mujeres con depresión puerperal debido al riesgo de inducción de psicosis, manía o ciclado rápido puerperal. Hay reportes de casos de depresión posparto de inicio precoz en los que la bipolaridad se manifiesta luego del tratamiento antidepresivo (132). En cada caso no había historia pasada de trastornos psiquiátricos pero si antecedentes familiares de TB.

Varios autores reportaron las implicancias de los psicofármacos en la lactancia (133-135). Una revisión sistemática de uso de antidepresivos y estabilizadores durante la lactancia concluyó que los ISRS, ADTC (excepto doxepina), carbamazepina, valproato sódico y bajas dosis de benzodiazepinas de vida media corta eran relativamente seguras para el lactante (133). Sin embargo, si el tratamiento con ISRS comienza en el período puerperal, fluoxetina y citalopram puede que no sean de primera elección ya que hay reportes de casos de efectos en el lactante. Un reporte de caso del uso de oxcarbamazepina durante la lactancia encontró que las concentraciones de oxcarbamazepina y su metabolito eran aceptables (134). También comienzan a aparecer datos de quetiapina durante la lactancia. En una serie de 6 mujeres con quetiapina como coadyuvante de antidepresivos durante la lactancia (135), no se encontró quetiapina a niveles detectables en la leche materna en 4 de los 6 casos y en todos los casos los niveles estimados de exposición del lactante a quetiapina eran menores a 0,01 mg/Kg/día. Cuatro de los 6 lactantes mostraron un desarrollo típico, mientras que dos mostraron leves retardos en el desarrollo. Los niveles de quetiapina no eran detectables en la leche materna de las 2 madres de niños con retardos leves en el desarrollo.

Las pautas del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) categorizan el riesgo de la medicación psiquiátrica para lactantes usando el siguiente criterio: L1 = más seguro; L2 = seguro; L3 = moderadamente seguro; L4 = posiblemente riesgoso; L5 = contraindicado. La mayoría de los medicamentos para el tratamiento del TB fueron categorizados como sigue: litio (L4), divalproato (L2), carbamazepina (L2), lamotrigina (L3), olanzapina (L2), risperidona, aripiprazol y clozapina (L3) y quetiapina y ziprasidona (L4) (136).

### **Manejo del TB en niños y adolescentes**

Las pautas correspondientes a psiquiatría pediátrica exceden a las pautas de la CANMAT/ISBD y en general se toma como referencia las desarrolladas por la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (137). Por este motivo solo se señalan brevemente algunos puntos.

#### **Presentación y diagnóstico**

Luego de la primera hospitalización por TB, cerca de la mitad de los pacientes adolescentes experimentan una recurrencia y solo 35% cumplen totalmente con la medicación (138). Los predictores de una recuperación pobre incluyen comorbilidad con Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad (ADHD), trastornos de ansiedad,

trastornos por comportamientos disruptivos, trastornos por consumo de alcohol y tratamiento con antidepresivos, así como la no adherencia a la medicación, bajo nivel socioeconómico y género femenino. Un metaanálisis de 5 estudios abiertos también mostró que la comorbilidad con ADHD estaba asociada a una menor respuesta al tratamiento farmacológico en el tratamiento de la manía aguda (139).

Un análisis reciente demostró la confiabilidad del la Escala de Manía de Young (YMRS), del Kiddie Schedule for Affective Disorders Mania Rating Scale y de la Children's Depression Rating Scale–Revised para el diagnóstico diferencial del TB en un amplio rango de edad (4 a 17 años) (140). Los síntomas psicóticos, en particular los delirios de grandeza son comunes en niños con TB I, estando presente en un 76% de los pacientes (141).

## **Tratamiento en agudo y de mantenimiento del TB pediátrico**

### **Intervenciones psicosociales**

Un pequeño estudio abierto en 34 pacientes pediátricos con TB encontró que un modelo de mantenimiento de TCC enfocada en el niño y en la familia estaba asociado con efectos positivos en síntomas y funcionamiento sobre un período de seguimiento de 3 años. (142).

Pequeños estudios piloto han demostrado que los grupos de psicoeducación multifamiliares y la psicoeducación familiar individual eran beneficiosas en el tratamiento de los pacientes pediátricos con TB (143). Hubo mejoras en el humor, clima familiar y probables mejorías en la utilización del tratamiento al final del periodo de seguimiento de 6 meses.

### **Manejo farmacológico**

La calidad de evidencia de eficacia de los diferentes tratamiento en el TB pediátrico se muestran en la siguiente tabla.

| Calidad de evidencia en el tratamiento del TB pediátrico |                    |
|--|--------------------|
| Agente   | Nivel de evidencia |
| Litio  | 2                  |
| Anticonvulsivantes                                       |                    |
| Divalproato  | 2                  |
| Oxcarbamazepina  | 2 (-ve)            |
| Antipsicóticos atípicos                                  |                    |
| Olanzapina   | 2                  |
| Quetiapina   | 2                  |
| Ziprasidona  | 2                  |
| Risperidona  | 2 *                |
| Aripiprazol  | 2                  |
| Tratamiento combinado                                    |                    |
| Litio como coadyuvante                                   | 4                  |
| Lamotrigina como coadyuvante                             | 3 (depresión)      |
| Olanzapina o risperidona + litio o divalproato           | 3 4                |
| Quetiapina + divalproato                                 | 2                  |
| ECT  | 3                  |

\* Aprobado por la FDA para uso en TB pediátrico para niños mayores de o de 10 años, pero el ensayo que apoya esta evidencia no estaba publicado al momento de elaboración de las pautas

#### Litio y divalproato

Como se reportó previamente, hay ERC de Nivel 2 que apoyan el uso de litio y divalproato para el tratamiento de pacientes pediátricos con TB (1, 2).

#### Antipsicóticos atípicos

La eficacia de olanzapina en el tratamiento de la manía adolescente está documentada (Nivel 2) (144). La olanzapina se asoció con tasas de remisión y respuesta más altas comparada con placebo. Sin embargo, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron significativamente más aumento de peso y aumentos en enzimas hepáticas, prolactina, glicemia, colesterol total y ácido úrico lo que puede ser motivo de preocupación en adolescentes que necesiten un tratamiento de por vida.

La eficacia de quetiapina ha sido demostrada en niños y adolescentes con TB tanto a nivel de monoterapia (Nivel 2) (145) y como coadyuvante (Nivel 2) (20). Datos recientes mostraron que quetiapina y divalproato fueron igualmente

efectivos en la mejoría de la impulsividad y reacciones agresivas en un ERC de 4 semanas con 33 adolescentes con TB en comorbilidad con trastornos de conducta disruptivos (146).

Un ERC grande demostró la eficacia de ziprasidona en monoterapia en la mejoría de síntomas de manía en 238 niños y adolescentes con TB (Nivel 2) (147). El tratamiento fue bien tolerado, sin cambios en niveles de lípidos o glucosa. Además, la ziprasidona fue eficaz en un pequeño estudio abierto de 8 semanas (148).

Un ERC de fase aguda de 4 semanas con una fase de continuación de 26 semanas demostró la eficacia aguda y a largo plazo de aripiprazol en 296 pacientes pediátricos con TB (Nivel 2) (111, 149). Los grupos de aripiprazol a dosis de 10 mg y 30 mg fueron significativamente más eficaces que el placebo en la mejoría de síntomas maníacos; las tasas de respuesta a 4 semanas fueron de 45%, 64% y 26% y a la semana 30 eran de 50%, 56% y 27% respectivamente. Además, la monoterapia con aripiprazol se asoció con mejorías significativas en las puntuaciones de la YMRS versus la línea de base en un pequeño ensayo abierto de 8 semanas (150). No hubo un aumento significativo en el peso corporal, pero el aripiprazol estuvo asociado con dos abandonos por síntomas extrapiramidales. Aripiprazol fue efectivo en un ensayo abierto de 6 semanas en 10 pacientes pediátricos con TB en comorbilidad con ADHD mejorando significativamente tanto los síntomas maníacos como los del ADHD (151).

#### Otros tratamientos

Un ERC de 7 semanas no encontró mejoría significativa en los síntomas de manía con oxcarbamazepina en 116 jóvenes con TB I cursando episodios maníacos o mixtos en comparación con placebo (Nivel 2, negativo) (49). En un estudio abierto de 8 semanas en 20 pacientes pediátricos con TB I, los ácidos grasos omega-3, la combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico se asociaron con mejorías modestas, pero mostrando respuesta sólo el 35% de los pacientes (152). El metilfenidato fue efectivo en el manejo de síntomas concurrentes de ADHD en pacientes pediátricos portadores de TB eutímicos (153).

## **Manejo del TB en adultos mayores**

### ***Presentación y curso***

Existen datos que proporcionan evidencia de que la edad influye de forma mínima en la psicopatología de la manía, pero no en la severidad global de los pacientes con TB (154).

Varios estudios demostraron deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores con TB que es similar a lo reportado en pacientes más jóvenes (155-159). Comparados con controles emparejados por edad, los adultos mayores con TB tiene más síntomas extrapiramidales y peor desempeño en velocidad psicomotora, atención selectiva, memoria verbal, fluencia verbal y funciones ejecutivas, así como peor funcionamiento psicosocial (155-159). Los déficits neurocognitivos pueden contribuir a los errores con la medicación y a la no adherencia al tratamiento (160). Los pacientes añosos con TB realizaron 3 veces más errores con la medicación en comparación con sujetos control. Dentro del grupo con TB hubo una correlación significativa entre los errores con la medicación y las puntuaciones en demencia, particularmente en memoria, pero no con edad, educación, puntuación en depresión, número de medicamentos o comorbilidad con otros trastornos médicos.

### ***Comorbilidad***

La carga total de comorbilidad de patología médica fue comparable en los pacientes añosos con TB y aquellos con TDM, pero los pacientes con TB tenían mayor índice de masa corporal (IMC) y más carga de enfermedades endocrinas, metabólicas y respiratorias (161).

Un gran relevamiento de pacientes geriátricos con TB en la base de datos de la Veterans Health Administration, encontró que 29% de los pacientes con TB tenían comorbilidad con trastornos por consumo de sustancias (8,9%), Trastorno por Estrés Postraumático (5,4%), otros trastornos de ansiedad (9,7%) o demencia (4,5%) (162). Los pacientes con comorbilidad con abuso de sustancias tenían más probabilidades de ser jóvenes, pertenecientes a una minoría, solteros y sin hogar en comparación con pacientes con comorbilidad con trastornos de ansiedad o con demencia. En un relevamiento comunitario, las tasas de vida de trastornos por consumo de alcohol (38,1%), distimia (15,5%), Trastorno de Ansiedad Generalizada (20,5%) y Trastorno de Pánico (19,0%) fueron significativamente mayores entre los sujetos con TB en comparación con aquellos sin TB (163). Sin embargo, los pacientes añosos con TB tenían menos tasa de trastornos por uso de alcohol, Distimia y Trastorno de Pánico que los pacientes más jóvenes.

### ***Tratamiento agudo de la manía en pacientes añosos***

Existen pocos datos disponibles que evalúen la farmacoterapia del TB en pacientes añosos (1, 2). Un estudio abierto de 12 semanas de aripiprazol en 20 pacientes añosos con TB encontró reducciones significativas en puntuaciones de depresión (HAM-D) y manía (YMRS) y mejoría significativa en el estado funcional (164).

Hay evidencia preliminar de dos pequeños estudios abiertos que sugieren que el levetiracetam como coadyuvante puede tener efectos antimaniacos beneficiosos en pacientes geriátricos hospitalizados con TB o demencia (165, 166). Un pequeño estudio abierto de 12 pacientes añosos con TB I o TB II con evidencias de deterioro cognitivo leve encontró que el tratamiento con donepezilo no tuvo efectos significativos en medidas cognitivas o de funcionamiento (167).

## ***Tratamiento agudo de la depresión bipolar en pacientes añosos***

Un estudio abierto que involucró 122 pacientes añosos con depresión unipolar o en TB, en tratamiento en un programa de hospital de día que combinaba psicoterapia individual y grupal resultó en una significativa reducción de los síntomas depresivos y mejorías en la calidad de vida (168).

Hallazgos de un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes añosos con TB sugieren que aquellos que recibieron un antidepresivo tenían menos probabilidades de ingresos por episodios maníacos/mixtos pero no por episodios depresivos (169). Como con los pacientes más jóvenes, los antidepresivos deben ser usados con precaución en pacientes añosos ya que se reportó un aumento de riesgo de viraje a manía (2).

## ***Tratamiento de mantenimiento***

La evidencia de una revisión retrospectiva de datos de 60 pacientes añosos con depresión unipolar o en TB mostró que el tratamiento a largo plazo con litio estuvo asociado a mejorías en frecuencia, severidad y duración las recaídas depresivas o maníacas, tasa y duración de hospitalizaciones y comportamiento suicida (170).

Un estudio piloto de 12 semanas de una intervención grupal según manual en 21 pacientes añosos con TB mostró evidencias de mejoría en la adherencia la medicación, capacidad de manejo de la medicación, síntomas depresivos y algunas medidas relacionadas a calidad de vida vinculada a la salud (171).

## **Manejo del TB en pacientes como patologías comórbidas**

### ***Epidemiología***

Los pacientes con TB tiene mayores tasas de comorbilidad psiquiátrica (por ejemplo: trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de sustancias) y con patologías médicas (por ejemplo: sobrepeso / obesidad, Diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, migrañas, Hepatitis C, HIV, demencia, dolores de espalda, EPOC, asma, alergias) en comparación con la población general (1, 2).

Un seguimiento a 20 años de la cohorte de Zurich (n = 591) mostró que los sujetos con síntomas maníacos tenían un riesgo significativamente mayor de abuso/dependencia de alcohol, uso/abuso/dependencia de cannabis y uso/abuso/dependencia de benzodicepinas (172). El TB II predijo tanto el abuso/dependencia de alcohol como de benzodicepinas. El abuso de sustancias fue un factor de riesgo significativo para arrestos criminales en pacientes con TB, especialmente entre mujeres con TB (173). La comorbilidad con abuso de sustancias también estuvo asociada con resultados significativamente más pobres y menos tasas de adherencia al tratamiento con litio/divalproato (174, 175).

En la Canadian Community Health Survey (n = 36.984) las tasas de comorbilidad médica, incluyendo síndrome de fatiga crónica, migraña, asma, bronquitis crónica, sensibilidad e múltiples químicos, hipertensión y úlcera gástrica era significativamente mayor en pacientes con TB comparado con aquellos sin TB (176). Las enfermedades médicas crónicas también estuvieron asociadas a un curso más severo del TB,

Los trastornos mentales crónicos también se asociaron con un curso más severo del TB, aumento de las alteraciones a nivel del funcionamiento hogareño o laboral, recepción de pensiones por incapacidad, reducción de empleo y utilización más frecuente de servicios médicos. Se reportó, además, un aumento del riesgo de cáncer en pacientes con TB tanto hombres como mujeres (177). La fibromialgia también se asoció con TB, sugiriendo que estas patologías pueden tener algún nexo fisiopatológico (178).

Como se reportó previamente (1, 2) y en la sección 8, las tasas de síndrome metabólico y diabetes son elevadas en pacientes con TB. En pacientes con TB, la comorbilidad con diabetes casi dobla el costo total de cuidados de salud en comparación con los pacientes sin diabetes (179). Los pacientes con trastornos psiquiátricos y diabetes comórbida tienen mayor deterioro tanto a nivel físico como mental, menor calidad de vida y menor satisfacción con su salud comparado con aquellos pacientes sin diabetes (180).

### ***Tratamiento del TB en pacientes con comorbilidad***

El agregado de olanzapina o lamotrigina al tratamiento con litio en pacientes con TB y trastorno por ansiedad actual (n = 47) fue efectivo en la reducción de la puntuación de la Escala de Ansiedad de Hamilton y la severidad de la puntuación de la Impresión Clínica Global en un estudio randomizado, de ciego único de 12 semanas (181). Esto representa un evidencia limitada de que el agregado de un segundo agente (olanzapina o lamotrigina) al litio es efectivo en la reducción de síntomas de ansiedad en pacientes con TB y un trastorno de ansiedad en comorbilidad.

En un ERC de 8 semanas, la monoterapia con risperidona no fue más efectiva que el placebo en la mejoría de los síntomas de ansiedad en pacientes con TB y comorbilidad con Trastorno de Pánico o Trastorno de Ansiedad Generalizada (182).

## ***Sección 7. Manejo del TB II: tratamiento agudo y de mantenimiento***

### ***Epidemiología***

La National Comorbidity Survey Replication (n = 9.228) reportó una prevalencia de vida de TB II de 1,1% (prevalencia a 12 meses de 0,8%) (3). Otros estudios epidemiológicos reportaron una prevalencia de vida en comunidad de cerca de 5% y que 50% de los pacientes deprimidos tienen un TB II (183). La edad media de inicio fue de 20,3 años (3). La mayoría de los que respondieron tenían una comorbilidad de vida con otros trastornos de eje I, particularmente

trastornos de ansiedad. La severidad clínica y deterioro de funcionamiento fue mayor en los pacientes con TB II que con TB I en los episodios de depresión mayor. Solo una minoría de los sujetos con TB II e la comunidad recibieron medicación apropiada (definida como litio/divalproato, anticonvulsivantes o antipsicóticos),

Un seguimiento naturalístico a un año de pacientes con TB I (n = 405) y con TB II (n = 102) confirmó que los pacientes con TB II están sintomáticos aproximadamente el 50% del tiempo y sugiere que pacientes con TB I y II tienen la misma tendencia a la inestabilidad del estado de ánimo (184).

En el seguimiento a 20 años de la cohorte de Zurich (n = 591) la presencia de TB II predijo el desarrollo ulterior de abuso de alcohol (razón de probabilidades [OR] 9,1), dependencia de alcohol (OR 21,1) y abuso/dependencia de benzodiacepinas (OR 14,1), pero no de uso o abuso de cannabis en comparación con sujetos sin TB II (172). En contraste, el TDM fue predictivo solamente de posterior abuso/dependencia de benzodiacepinas. Los diferentes riesgos de abuso de sustancias enfatizan la necesidad de diferenciar pacientes con TB II de aquellos con TDM.

Hay también evidencia de deterioro funcional y neurocognitivo. El TB II está asociado con discapacidad a largo plazo (185), con una pérdida de más de un año de trabajo en la vida debido a enfermedad psiquiátrica (186). Los pacientes con TB II tienen una calidad de vida relacionada con salud más pobre que los pacientes con TB I (187). El deterioro cognitivo incluye déficits en la memoria de trabajo, fluencia semántica, atención, memoria verbal y función ejecutiva que aparecen en comparación con controles sanos (188, 189).

## Diagnóstico de TB II

La ISBD Diagnostic Guidelines Task Force sugirió revisiones tanto en los criterios de la CIE-10 como del DSM-V del TB II y de la hipomanía (4). Las sugerencias más significativas involucran los criterios para hipomanía, cambiando la duración de los síntomas de al menos 4 días a al menos 2 días, incluyendo la presencia de de hipomanía mixta (hipomanía con síntomas depresivos) e incluyendo episodios hipomaniacos desencadenados por antidepresivos y otras sustancias (4, 190). La ISBD también sugiere cambios en los criterios para TB II, la exclusión de episodio mixto debe clarificarse como episodio mixto maniaco y el requerimiento de que los síntomas causen malestar o deterioro clínicamente significativos deben aplicarse a los síntomas depresivos, dado que los síntomas hipomaniacos pueden no causarlo. Por favor refiérase al ISBD Diagnostic Guidelines Task Force Report para más información (4).

La validez biológica del TB II fue apoyada por un estudio genético de 58 familias bipolares en las que se encontró evidencia de involucramiento del alelos en el cromosoma 18q (191). un análisis ulterior de 74 genealogías bipolares encontró que el TBII estaba asociado a heterogeneidad genética. Mientras hay hallazgos genéticos generales para el TB (por ejemplo el cromosoma 18q21) pueden haber marcadores distintos para el TB II (por ejemplo el cromosoma 9p13). Sin embargo los estudios neurobiológicos que involucran imágenes de RM, TEP y SPECT, no han encontrado diferencias concluyentes entre estos grupos (192). Estos puede ser debido al pequeño número de estudios comparativos disponibles y quizás debido a las muestras insuficientemente potentes, pero si es así, esto sugiere que el TB I y el II responderían de forma comparable a tratamientos similares. Sería de utilidad más investigación en ésta área.

## Manejo agudo de la depresión en TB II

La mayoría de los pacientes con depresión en TB II son tratadas de forma inadecuada. La National Comorbidity Survey Replication (n = 9.282) reportó que solo cerca del 16% de los pacientes con TB II recibieron medicación apropiada (definida como litio/divalproato, anticonvulsivantes o antipsicóticos), mientras que el 60% no recibió medicación (3). Datos similares del Jorvi Bipolar Study (193) mostraron que solo el 44% de los sujetos con Tb II fueron tratados con litio o anticonvulsivante (193). Los pacientes con TB II tuvieron más probabilidades de recibir tratamiento con antidepresivos en comparación con sujetos con TB I. Solo el 31% de los pacientes con TB II tuvieron un tratamiento farmacológico adecuado. En una muestra comunitaria de pacientes recientemente diagnosticados como TB II (n = 1.001), al 55% le fue prescrito un antidepresivo (65% como monoterapia) comparado con el 31% al que se le prescribió litio, un anticonvulsivante o un antipsicótico (194).

Las siguientes tablas ilustran la fuerza de la evidencia y recomendaciones para el tratamiento agudo de la depresión en TB II

| Fuerza de le evidencia para el tratamiento en monoterapia de la depresión en TB II |                    |
|--|--------------------|
| Agente   | Nivel de evidencia |
| Litio  | 3                  |
| Anticonvulsivantes   |                    |
| Divalproato  | 3                  |
| Lamotrigina  | 3                  |
| Gabapentina  | 3 (-ve)            |
| Antipsicóticos atípicos  |                    |
| Olanzapina   | Sin datos          |
| Risperidona  | Sin datos          |
| Quetiapina   | 1                  |

|  |           |
|--|-----------|
| Ziprasidona                            | 3         |
| Aripiprazol                            | Sin datos |
| Clozapina                              | Sin datos |
| Antidepresivos                         |           |
| Monoterapia con antidepresivos         | 4         |
| Fluoxetina                             | 3         |
| Venlafaxina                            | 3         |
| Tranilcipromina                        | 2         |
| Tratamiento combinado                  |           |
| Litio o divalproato + pramipexol       | 2         |
| Litio o divalproato + ISRS o bupropion | 2 (-ve)   |
| Litio o divalproato + topiramato       | 3         |
| Antipsicótico atípico + antidepresivo  | 4         |
| Lamotrigina + bupropion                | 2 (-ve)   |

ISRS = Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina

| Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la depresión aguda en TB II |   |
|--|---|
| Primera línea  | Quetiapina (a)  |
| Segunda línea  | Litio, lamotrigina, divalproato (a), litio o divalproato + antidepresivos, litio + divalproato, antipsicótico atípico + antidepresivo             |
| Tercera línea  | Monoterapia con antidepresivos (particularmente para aquellos con hipomanías infrecuentes), cambio a antidepresivos alternativos, ziprasidona (a) |
| No recomendado   | Ver en el texto recomendaciones en cuanto a la monoterapia con antidepresivos.  |

(a) Nuevo.

### **Antipsicóticos atípicos**

Hay 4 grandes ECR que demuestran la eficacia de quetiapina en monoterapia en grupos combinados de pacientes con depresión en TB I o TB II: BOLDER I (62) y II (63), que fueron citadas en versiones previas de esta guía; y dos ERC adicionales de 8 semanas, EMBOLDEN I (64) y II (65). Estos 4 ensayos incluyeron un número importante de pacientes con depresión en TB II: BOLDER I (n = 181) y II (n = 170), EMBOLDEN I (n = 303) y II (n = 262). En pacientes con depresión en TB II en BOLDER I y EMBOLDEN I, las mejorías en la MADRS fueron numéricamente, pero no estadísticamente significativas al punto de finalización (semana 8), aunque fueron significativas en varios controles semanales. En contraste, los ensayos BOLDER II y EMBOLDEN II mostraron beneficios significativos en pacientes con TB II (Nivel 1). Adicionalmente análisis combinados post-hoc de los pacientes con depresión en TB II en ambos ensayos BOLDEN (n = 351) encontraron que ambas dosis de quetiapina demostraron beneficios significativos tan precozmente como la semana 1, que fueron sostenido en las 8 semanas (195). Dos subanálisis de los datos de BOLDEN I mostraron que entre los pacientes con depresión en TB II, la quetiapina fue efectiva en pacientes con ciclado rápido (196), pero sin mejoría significativa en puntuaciones de ansiedad (HAM-A) (197). Sin embargo, en el análisis combinado de BOLDER I y II, los cambios en HAM-D, HAM-A y CGI fueron significativamente mayores para ambos grupos de quetiapina en relación al placebo, y quetiapina 600 mg/día fue efectiva tanto en la depresión con como con sin ciclado rápido (195). Basado en las mejorías estadísticamente significativas en dos ERC y mejorías numéricamente superiores en dos ensayos adicionales, se recomienda la quetiapina en monoterapia como tratamiento de primera línea. Un estudio abierto de 8 semanas de ziprasidona en 20 pacientes con depresión con TB II encontró mejoría significativa en puntajes de depresión dentro de 1-2 semanas que se sostuvieron hasta el final del tratamiento (Nivel 3) (198).

### **Litio y anticonvulsivantes**

Además de los datos consignados en las pautas de 2005 (1), la evidencia de varios estudios abierto apoya la eficacia de litio, lamotrigina y divalproato en el tratamiento agudo de la depresión en TB II. Un estudio randomizado abierto de 16 semanas evaluó la eficacia de litio (n = 56) o lamotrigina (n = 46) en monoterapia en pacientes con depresión aguda en TB II (Nivel 3) (199). Las puntuaciones medidas de la MADRS disminuyeron de forma significativa desde la línea de base en ambos grupos (lamotrigina de 28,9 a 12,5 y litio de 29,9 a 15,2), sin diferencias entre ambos tratamientos. No hubo diferencias en la respuesta entre pacientes con ciclado rápido (72 % de los pacientes) y los que no lo tenían, aunque hubo más tasa de abandono en el grupo con ciclado



rápido (42% de los pacientes).

El Divalproato ER, principalmente usado en monoterapia pero también como coadyuvante fue efectivo en un estudio abierto de 7 semanas en 28 pacientes con depresión en TB II (Nivel 3) (200). La respuesta fue estadísticamente similar con monoterapia (45%, n=21) como en su uso como coadyuvante (71%, n=7).

### **Antidepresivos.**

El balance riesgo/beneficio para el uso de antidepresivos en el TB II aún es un tema sin resolver. El estudio STEP-BD, que compara el uso de antidepresivos como coadyuvantes (bupropion o paroxetina) más litio o divalproato y litio o divalproato solo por hasta 26 semanas, incluyó a 114 pacientes con TB II (67). En la muestra combinada (TB I y TB II) así como entre pacientes con TB I y TB II, las tasas de recuperación duradera (8 semanas consecutivas de eutimia) fueron comparables entre los antidepresivos como coadyuvantes y el litio o divalproato solos (Nivel 2, negativo). Este estudio, con su significado práctico y clínico, no deja establecido en forma definitiva que los antidepresivos no tienen utilidad en la depresión bipolar, pero implica que debe pensarse cuidadosamente su uso.

En un pequeño estudio cruzado, randomizado, de 9 meses que involucraba a 10 pacientes vírgenes de tratamiento con TB II, el tratamiento con ISRS llevó una reducción significativa en la severidad de la depresión, porcentaje de días deprimido o con humor elevado y porcentaje de días de discapacidad, sin desestabilización de la enfermedad en comparación con placebo (Nivel 4) (201). Adicionalmente, un análisis post-hoc de un ERCP de monoterapia con antidepresivos en 248 pacientes unipolares y 62 pacientes con TB II, mostró que ambos grupos se beneficiaban en forma comparativa del tratamiento activo, sin que se notara viraje en el grupo de pacientes con TB II (Nivel 4) (202).

También se evaluó el uso de venlafaxina y bupropion. Un estudio abierto de 12 semanas en 83 pacientes con depresión en TBII, encontró que había más tasa de respuesta y remisión con venlafaxina en comparación con litio (Nivel 3) (203). Las tasas de discontinuación fueron significativamente menores con venlafaxina en comparación con litio y no hubo evidencia de viraje del humor en ninguno de los grupos. Por otro lado un ERC de 16 semanas con bupropion en 20 pacientes con depresión en TB II que tenían una inadecuada respuesta a 8 semanas de lamotrigina, no encontró diferencias entre bupropion y placebo tanto en las puntuaciones de depresión como las de manía (Nivel 2, negativo) (204).

Todavía es controvertido si el riesgo de viraje a hipomanía o aceleración de los ciclos con antidepresivos en pacientes con TB II es menor que en TB I (1). Entre los pacientes tratados con antidepresivos como coadyuvante en un estudio de 10 semanas, aquellos con TB II tenían significativamente menos viraje (2%) que los sujetos con TB I (12%) (205). Más aún, una revisión sistemática reciente también reportó índices de viraje con antidepresivos menores en pacientes con TB II en comparación con TB I (206).

### **Tratamiento de mantenimiento para el TB II**

El foco del tratamiento a largo plazo de pacientes con TB II es la prevención de episodios depresivos. Las recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento permanecen incambiadas desde las pautas de 2005 y 2007, con litio y lamotrigina permaneciendo como agentes recomendados como primera línea (1, 2). Aunque la quetiapina se recomienda como opción de primera línea para el tratamiento agudo de la depresión en TB II, no se encuentran aún disponible datos del uso a largo plazo. Se espera el análisis combinado de EMBOLDEN I y II en el tratamiento de mantenimiento de la depresión en TB II.

| Fuerza de la evidencia en el tratamiento de mantenimiento del TB II |                    |
|---|--------------------|
| Agente  | Nivel de evidencia |
| Litio   | 2                  |
| Anticonvulsivantes  |                    |
| Divalproato   | 3                  |
| Lamotrigina   | 2                  |
| Carbamazepina   | 3                  |
| Gabapentina   | 4                  |
| Antipsicóticos atípicos   |                    |
| Riperidona como coadyuvante   | 3                  |
| Antidepresivos  |                    |
| Fluoxetina  | 3                  |
| Imipramina  | 2 (-ve)            |
| Tratamiento combinado   |                    |
| Litio + imipramina  | 2 (-ve)            |
| Litio + ISRS, venlafaxina o bupropion                               | 4                  |

|  |   |
|--|---|
| ECT  | 4 |
| ISRS = Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina, ECT = Electro-convulso terapia |   |

| Recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento en el TB II |  |
|--|--|
| Primera línea  | Litio, lamotrigina   |
| Segunda línea  | Divalproato, litio o divalproato o antipsicótico atípico + antidepresivo, combinación de 2 de: litio, lamotrigina, divalproato o antipsicótico atípico |
| Tercera línea  | Carbamazepina, antipsicótico atípico, ECT  |
| No recomendado   | Gabapentina  |

### Lamotrigina

Dos estudios retrospectivos naturalísticos que incluyeron un total de 61 pacientes con TB II reportaron mejoría clínica con lamotrigina, principalmente usada en combinación con antidepresivos o litio/divalproato, por un promedio de 20 meses (207, 208). Estos datos dan apoyo adicional al uso de lamotrigina como coadyuvante en pacientes con TB II.

Trastornos del espectro bipolar

Los pacientes con trastornos del espectro bipolar se ven comúnmente en la práctica clínica y muchos de estos pacientes tienen alteraciones significativas en el funcionamiento y requieren de tratamiento. Pero, aún, ningún ERC doble ciego evaluó la eficacia de los tratamientos para pacientes con estos trastornos. En la ausencia de evidencia, no pueden hacer recomendaciones definitivas para el tratamiento y se aconseja a los clínicos el tratamiento de estos pacientes según cada caso en particular usando su experiencia clínica y evidencia de estudios abiertos. Dada la prevalencia de estos trastornos en la práctica clínica, se necesita con urgencia estudios de eficacia de estos tratamientos.

## Sección 8. Seguridad y monitorización

### Monitorización

Las pautas de la CANMAT de 2005 y 2007 para el manejo del TB dan recomendaciones para los estudios de laboratorio y monitorización inicial y al seguimiento para pacientes con TB (1, 2). Continúa acumulándose la evidencia de que los pacientes con TB tienen riesgo aumentado de comorbilidad con patología médica, que puede verse aumentado por algunos de los tratamientos. Muchos factores de riesgo para patología cardiovascular están elevados en pacientes con TB, particularmente con el tratamiento con antipsicóticos; estos incluyen sobrepeso/obesidad, diabetes, síndrome metabólico y dislipidemia.

Idealmente, debe realizarse una investigación completa médica y de laboratorio antes de iniciar el tratamiento farmacológico como se sugiere en la tabla siguiente. Sin embargo, si una situación clínica aguda impide una evaluación inmediata, la evaluación debe ser realizada lo antes posible. Los pacientes con TB deben ser regularmente monitorizados por cambios de peso y efectos adversos de la medicación.

| Investigación de laboratorio basal en pacientes con TB   |   |
|--|---|
| Hemograma completo                                       | Investigación de tóxicos en orina                                       |
| Glicemia   | Creatinina sérica   |
| Perfil lipídico  | Clearance de creatinina en 24 horas si hay historia de enfermedad renal |
| Ionograma  | TSH   |
| Funcional y enzimograma hepático                         | EKG (en mayores de 40 años o si está indicado)                          |
| Tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina | Prolactinemia   |
| Tasa estimada de filtrado glomerular                     | Test de embarazo (si es relevante)                                      |
| Orina completa   |   |

La práctica clínica, en términos de monitorización puede ser mejorada (209, 210). En un relevamiento de un año de pacientes con TB, solo el 40% recibió una dosificación de niveles séricos de litio/divalproato y 39% recibió un test de función tiroidea estando con litio (209).

Más del 70% de los paciente recibieron hemograma completo y tests de función hepática por tratamiento con valproato o carbamazepina, pero de los que recibían antipsicóticos, solo el 50% recibió tests de lípidos y de niveles séricos de glucosa. En otro relevamiento, 78% de los psiquiatras reportó monitorizar el peso, 69% glucosa, 61% lípidos y 52% PA (210).

## Seguridad y tolerabilidad de la farmacoterapia del TB

Las guías de CANMAT de 2005 y 2007 revisaron extensamente la seguridad y tolerabilidad de las opciones farmacológicas; acá sólo se incluyen datos nuevos (1, 2).

Revisiones sistemáticas y metaanálisis de ERC de fármacos para el TB confirmaron los efectos secundarios más comunes de los diferentes tratamientos (13, 14, 16, 25, 37, 44, 98). Durante el tratamiento agudo, carbamazepina, aripiprazol y litio tuvieron tasas de abandono más altas que el placebo, mientras que risperidona y aripiprazol estuvieron asociados a tasas más altas de síntomas extrapiramidales (SEP) (13). Durante el tratamiento de mantenimiento, el abandono por efectos adversos fue dos veces más probable con litio en comparación con divalproato o lamotrigina (98). Un análisis de 24 estudios mostró que comparado con placebo, la incidencia de SEP fue significativamente más alta con aripiprazol y risperidona y numéricamente pero no significativamente mayor con ziprasidona (14). Adicionalmente, la ganancia de peso fue significativamente mayor con olanzapina y quetiapina pero no con los otros antipsicóticos atípicos y todos los agentes exhibieron tasas más altas de somnolencia;

Los efectos adversos más comunes con quetiapina fueron somnolencia y boca seca en una revisión de 5 ERC (25). La quetiapina no indujo SEP pero la ganancia de peso fue notable. Una revisión sistemática de 6 ERC encontró que la risperidona causaba más ganancia de peso, SEP, sedación y aumento de niveles de prolactina comparada con placebo y más ganancia de peso, pero menos SEP que haloperidol (16). Una revisión sistemática de 15 ensayos encontró que el haloperidol estaba asociado a menos aumento de peso que olanzapina, pero mayor incidencia de temblor y otros trastornos del movimiento (44). Como era de esperarse, la terapia combinada de litio/divalproato más un antipsicótico estuvo asociada con menor tolerabilidad y mayor ganancia de peso en comparación con litio/divalproato en monoterapia (37).

### **Ganancia de peso**

Un estudio naturalístico encontró un 10% de aumento en la prevalencia de obesidad (de 25% a 35%) en 4 semanas durante el tratamiento hospitalario en la manía aguda (211).

Los mayores aumentos de peso se vieron con olanzapina más divalproato; pacientes con cualquier antipsicótico atípico mostraron mayor aumento de peso que aquellos con antipsicóticos típicos o sin antipsicóticos.

Una revisión sistemática de 19 estudios en 684 pacientes pediátricos mostró que el aumento de peso significativo asociado al tratamiento es común también en niños (212). El aumento de peso fue mayor con la combinación de antipsicóticos más litio/divalproato (5,5 Kg) comparado con litio/divalproato solo (1,2 Kg) pero no comparado con antipsicóticos en monoterapia (3,4 Kg).

Las intervenciones sobre el control de peso pueden ser efectivas. Un estudio abierto prospectivo en 110 pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos encontró que un programa de control de peso de 18 meses, disminuyó significativamente el peso corporal, IMC y circunferencia de cintura, mientras que estos parámetros aumentaron significativamente en un grupo control (213). Adicionalmente, los perfiles lipídicos mejoraron en el grupo activo y empeoraron en el grupo control. Un estudio de 8 semanas encontró que el tratamiento con olanzapina más modificaciones dietéticas y moderada actividad física estuvo asociado con un aumento de peso significativamente menor comparado con el tratamiento con olanzapina solo (2Kg versus 3.5 Kg) (214). También hay evidencia que sugiere que pacientes con enfermedad mental severa con tratamiento farmacológico a largo plazo tienen una reducción en el gasto basal de energía que puede causar ganancia de peso (215)

### **Síndrome metabólico y diabetes tipo 2**

Hay estudios adicionales desde la actualización de 2007 que apoyan reportes previos de altas tasas de síndrome metabólico en pacientes con TB (216-218).

En un análisis, 18-30 % de pacientes cumplieron con criterios de síndrome metabólico y 7% tenía diabetes mellitus (216). Las tasas de síndrome metabólico fueron significativamente más altas en pacientes psiquiátricos que recibían antipsicóticos (27%) comparado con los que no recibían antipsicóticos (14%) (217). En una revisión sistemática, las tasas de síndrome metabólico en pacientes con TB fueron de 25-50% (218).

Datos de dos estudios de mantenimiento sugieren que el tratamiento con quetiapina como coadyuvante (como otros antipsicóticos atípicos) pueden causar aumentos clínicamente significativos en la resistencia a insulina que pueden llevar a nuevos casos o exacerbación de diabetes tipo 2 (101-103). La incidencia de efectos adversos potencialmente asociados a diabetes tipo 2 fue de 3,1% en el grupo de la quetiapina comparado con 1,0% en el grupo placebo. La estimación del aumento de riesgo de diabetes tipo 2 con el tratamiento con quetiapina como coadyuvante en comparación con placebo fue de 6% basado en una única glicemia en ayunas > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) y cerca de 2,5% si se coloca como umbral una única glicemia en ayunas > 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Sin embargo dado que estos estudios no fueron diseñados para evaluar este aspecto, se necesitan más estudios para estimar adecuadamente el riesgo de diabetes.

Mientras los datos sugieren un aumento del riesgo de diabetes tipo 2 con el tratamiento con antipsicóticos (1, 2), los riesgos relativos con agentes individuales continúan pobremente definidos. Una revisión de 25 estudios observacionales encontró que el riesgo atribuible al desarrollo de diabetes mellitus para antipsicóticos atípicos individuales en relación a antipsicóticos convencionales iba desde 53 más a 46 menos nuevos casos de diabetes por 1.000 pacientes, con pequeñas diferencias entre antipsicóticos individuales (219). Sin embargo pocos de estos estudios controlaron peso corporal, raza o etnicidad o la presencia de medicación para diabetes y ninguno ajustó según historia familiar, niveles de actividad física o dieta.

## ***Dislipidemia***

Estudios epidemiológicos adicionales aportan evidencia ulterior del riesgo de dislipidemia con el tratamiento con antipsicóticos (220, 221). Un estudio de corte transversal encontró que la glucosa, VLDL y triglicéridos tenían niveles elevados, mientras que los niveles de HDL eran menores en pacientes con TB tratados con antipsicóticos atípicos o litio/divalproato en relación a controles (220). En otro estudio de cohorte que incluyó a 13.133 casos de hiperlipidemia y 72.140 sujetos controles emparejados, clozapina (OR 1,82), risperidona (OR 1,53), quetiapina (OR 1,52), olanzapina (OR 1,56), ziprasidona (OR 1,40) y antipsicóticos convencionales (OR 1,26) pero no aripiprazol (OR 1,19) estuvieron asociados a aumentos significativos en riesgos de hiperlipidemia en comparación con la ausencia de medicación antipsicótica (221).

## ***Efectos secundarios neurológicos***

En un metaanálisis de 11 ERC, el haloperidol aumentó significativamente el riesgo de acatisia, SEP y uso de anticolinérgicos (222).

Entre los antipsicóticos, ziprasidona y risperidona aumentaron significativamente el riesgo para SEP en general y para el uso de anticolinérgicos. Aripiprazol aumentó el riesgo de acatisia y quetiapina aumentó el riesgo para SEP en general.

## ***Reacciones dermatológicas***

La lamotrigina está asociada con riesgo de rash serio, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica y SSJ (1). Un estudio de caso-control reportó que el riesgo de reacción severa de piel aumentó 14 veces con el uso de lamotrigina (223). El riesgo puede verse aumentado por la administración concomitante de divalproato (1) o aripiprazol (224).

La carbamazepina también se asoció con un riesgo aumentado de rash y de SSJ (1). Recientemente la FDA recomendó el uso de una advertencia recuadrada en el prospecto de las presentaciones de carbamazepina que establecía la posibilidad de ocurrencia de reacciones dermatológicas peligrosas o aún fatales (SSJ y necrólisis epidérmica) y que son significativamente más comunes en pacientes con el alelo del antígeno HLA-B\*1502, encontrado primariamente en pacientes con ascendencia asiática (225).

Tasas altas de reacciones dermatológicas, incluyendo eritema multiforme y SSJ, fueron reportadas en niños que toman modafinil, probablemente por las dosis más altas en proporción mg/kg en estos casos (71). El modafinil debe usarse con precaución en pacientes con bajo peso corporal.