

Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar

UAH/AEN

SANIDAD 2012

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Plan de **Calidad**
para el Sistema Nacional
de Salud



Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar

UAH/AEN
Núm. 2012/1

SANIDAD 2012

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye al juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 1ª edición Mayo 2012
© Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
© Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría.
Edita: Asociación Española de Neuropsiquiatría.
C/ Magallanes nº 1, Sótano 2. Local 4.
28015 Madrid
NIPO: En tramitación
ISBN: 978-84-95287-64-9
Depósito Legal: BI-883/2012
Imprime: Imprenta Arenas S.L.

Esta GPC ha sido financiada mediante un convenio suscrito por el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Universidad de Alcalá de Henares, vinculado a la Estrategia en Salud Mental del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Incluida en el Catalogo de Guías de Práctica Clínica en el SNS.

Esta guía debe citarse:

Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN Núm. 2012



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



Índice

Presentación	10
Autoría y Colaboraciones	11
Preguntas para responder	15
Resumen de las recomendaciones	16
1. Introducción	47
2. Alcance y Objetivos	50
2.1. Alcance.....	50
2.1.1. Población diana	50
2.1.2. Ámbito y niveles asistenciales que cubre la GPC	50
2.1.3. Ámbitos clínicos e intervenciones.....	50
2.2. Objetivos.....	51
2.2.1. Objetivo Principal	51
2.2.2. Objetivos Específicos	51
2.3. Principales usuarios	52
3. Metodología	53
3.1. Composición del grupo de trabajo	53
3.2. Estrategias de búsqueda	54
3.3. Evaluación y síntesis de la evidencia	56
3.4. Elaboración de recomendaciones	57
3.5. Colaboración y revisión externa.....	57
3.6. Formatos de presentación	57
3.7. Planificación para la revisión y/o actualización	58
4. Consideraciones Generales	59
4.1. Definición	59
4.2. Historia natural y curso.....	60
4.3. Epidemiología	61
5. Líneas generales del manejo del trastorno bipolar	63
5.1. Diagnóstico y Evaluación	63
5.1.1. Criterios diagnósticos	63
5.1.2. Controversias en diagnóstico	68
5.1.3. Diagnóstico diferencial	69

5.1.4. Comorbilidad	71
5.1.5. Métodos de evaluación	73
5.1.6. Evaluación de riesgos	74
5.1.7. Evaluación de la salud física	74
5.1.8. Evaluación del entorno	75
5.2. Manejo Clínico	75
5.3. Desarrollo del plan terapéutico	76
5.4. Recomendaciones	77
6. Tipos y ámbitos de intervención	82
6.1. Intervención farmacológica.....	82
6.1.1. Introducción.....	82
6.1.2. Tratamiento farmacológico de los episodios agudos maníacos, hipomaniacos o mixtos:	99
6.1.2.1. Fármacos.....	99
6.1.2.1.1. Litio	100
6.1.2.1.2. Anticonvulsivos.....	100
6.1.2.1.3. Antipsicóticos.....	102
6.1.2.1.4. Otros	104
6.1.2.2. Tranquilización rápida en el manejo de los episodios de agitación aguda	105
6.1.2.3. Recomendaciones	106
6.1.3. Tratamiento farmacológico de los episodios agudos depresivos	108
6.1.3.1. Fármacos:.....	108
6.1.3.1.1. Antipsicóticos.....	109
6.1.3.1.2. Litio	111
6.1.3.1.3. Anticonvulsivos.....	112
6.1.3.1.4. Antidepresivos.....	113
6.1.3.1.5. Otros	115
6.1.3.2. Depresión resistente	116
6.1.3.3. Recomendaciones	116
6.1.4. Tratamiento farmacológico de mantenimiento o prevención de recaídas	117
6.1.4.1. Fármacos.....	118
6.1.4.1.1. Litio	118
6.1.4.1.2. Anticonvulsivos.....	120
6.1.4.1.3. Antipsicóticos.....	121

6.1.4.1.4. Otros.....	124
6.1.4.2. Tratamiento farmacológico de mantenimiento de los pacientes con ciclación rápida.....	126
6.1.4.3. Recomendaciones.....	128
6.2. Terapia Electroconvulsiva y otros tratamientos biológicos.....	135
6.2.1. Terapia Electroconvulsiva.....	135
6.2.2. Estimulación Magnética Transcraneal.....	137
6.2.3. Estimulación del Nervio Vago.....	137
6.2.4. Fototerapia.....	138
6.2.5. Recomendaciones.....	138
6.3. Intervenciones psicosociales en el tratamiento de trastorno bipolar.....	138
6.3.1. Introducción.....	139
6.3.2. Intervenciones.....	139
6.3.3. Evaluación de la evidencia.....	141
6.3.3.1. Psicoeducación.....	142
6.3.3.2. Terapia Cognitivo-Conductual.....	143
6.3.3.3. Intervención Familiar.....	144
6.3.3.4. Terapia Interpersonal y de Ritmos Sociales.....	145
6.3.3.5. Terapia Psicológica para personas con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias.....	146
6.3.4. Recomendaciones clínicas en intervenciones psicosociales.....	146
6.4. Cuidados de enfermería en el trastorno bipolar.....	147
6.4.1. Introducción.....	147
6.4.2. Intervenciones.....	148
6.4.3. Recomendaciones.....	151
6.5. Red asistencial para la atención a los pacientes con trastorno bipolar, dispositivos, programas y servicios.....	153
6.5.1. Introducción.....	153
6.5.2. Dispositivos Asistenciales.....	154
6.5.2.1. Atención Primaria de Salud.....	154
6.5.2.2. Centros/ Unidades de Salud Mental en la comunidad.....	155
6.5.2.3. Servicios de Urgencias.....	156
6.5.2.4. Unidades de Hospitalización.....	156
6.5.2.5. Hospital de Día.....	157
6.5.2.6. Centros/unidades de rehabilitación psicosocial, laboral y de inserción en la Comunidad.....	158
6.5.2.6.1. Centros/unidades de rehabilitación psicosocial....	158

Anexo 9. Declaración de Intereses	335
Anexo 10. Comparación de la calidad metodológica de las GPC y recomendaciones sobre el trastorno bipolar según el cuestionario AGREE	340
Anexo 11. Búsquedas bibliográficas y estrategias utilizadas	384
Anexo 12. Cuestionario de revisión de la GPC y resumen de las revisiones externas efectuadas.....	395
Anexo 13. Tablas de evidencia Osteba.	399
Bibliografía	400

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de guías de práctica clínica (GPC), conjunto de “recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica”

El Plan de Calidad 2010 para el Sistema Nacional de Salud (SNS) pretende responder a los retos que tiene planteados el SNS, incrementando la cohesión del sistema, garantizando la equidad en la atención sanitaria a ciudadanas y ciudadanos, con independencia del lugar en el que residan y asegurando que esta atención sea de la máxima calidad. Entre sus objetivos figura el impulso a la elaboración y uso de GPC vinculadas a las Estrategias de Salud, consolidando y extendiendo el Proyecto Guía-Salud. En este contexto se enmarca la edición de la presente **GPC sobre el Trastorno Bipolar**.

Por otra parte, mejorar la atención a la salud mental en España es uno de los objetivos estratégicos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. De este modo, el Consejo Interterritorial del SNS aprobó en diciembre de 2006 la Estrategia de Salud Mental del SNS y, efectuada una primera evaluación de la misma a los dos años, aprobó la actualización de la Estrategia para el periodo 2009-2013, resultado del esfuerzo conjunto y consensuado entre el Ministerio, las Sociedades Científicas y de Pacientes y que recoge las conclusiones de la evaluación de la anterior estrategia, la nueva evidencia científica y los nuevos objetivos pactados.

El trastorno bipolar es un trastorno mental grave con importantes repercusiones para la salud del paciente y para su entorno. Su prevalencia y el retraso constatado en el diagnóstico, hacen necesaria la implementación de medidas que contribuyan a una detección más precoz.

Aunque existen tratamientos psicofarmacológicos que han demostrado su eficacia, se requiere una revisión actualizada de los mismos. Por otra parte, su dificultad de manejo y la frecuente politerapia exige una mayor claridad en cuanto a su prescripción y control de su cumplimiento.

El objetivo de esta GPC es elaborar unas recomendaciones sobre las actuaciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación para la atención a pacientes con Trastorno Bipolar.

Esta guía es el resultado del trabajo realizado por un grupo de expertos coordinado desde la Asociación Española de Neuropsiquiatría y la Universidad de Alcalá e incorpora dos aspectos fundamentales como son los cuidados enfermeros y las recomendaciones basadas en la experiencia de las personas afectadas y sus familias.

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación agradecemos el trabajo realizado a todas las personas que han participado en su elaboración y les felicitamos por esta GPC que ayudará a profesionales, pacientes, familiares y cuidadores en la toma de decisiones, mejorando la adecuación de los tratamientos y la calidad de vida de las personas afectadas.

M. Mercedes Vinuesa Sebastián

Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación

Autoría y Colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre Trastorno Bipolar

Marta Alonso Pinedo. Psiquiatra.
Hospital Universitario Donostia. CIBERSAM (San Sebastián)

Rosario Arce Cordón. Psiquiatra.
Unidad de Agudos. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid)

Antoni Benabarre Hernández. Psiquiatra.
Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

María Fe Bravo Ortiz. Psiquiatra. Psicóloga.
Jefa de Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario La Paz.
Profesora Asociada de la UAM. IdiPAZ (Madrid)

Consuelo De Dios Perrino. Psiquiatra.
Programa de Trastorno Bipolar del Hospital Universitario La Paz.
Centro de Salud Mental de Fuencarral. IdiPAZ (Madrid)

Elena Ezquiaga Terrazas. Psiquiatra.
Programa de Trastorno Bipolar. Hospital Universitario de la Princesa.
Profesora Asociada de la UAM (Madrid)

Pilar Famoso Pérez. Enfermera Especialista en Salud Mental.
Instituto Psiquiátrico José Germain. Red de Salud Mental Área 9.
Profesora Asociada de la UAM (Madrid)

Alberto Fernández Liria. Psiquiatra.
Jefe de Servicio de Psiquiatra. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Profesor Asociado de la Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares, Madrid)

Nandev Freund Llovera. Residente de Psiquiatría.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

Paz García-Portilla González. Psiquiatra.
Profesora Titular Universidad de Oviedo.
Centro de Salud Mental. CIBERSAM (Oviedo)

Juan González Cases. Psicólogo Clínico.
Coordinador Centro de Rehabilitación Psicosocial Área 3 (Alcalá de Henares, Madrid)

José Manuel Goikolea Alberdi. Psiquiatra.
Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

Esther Jiménez Martínez. Psicóloga.
Becaria de investigación de la Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM
(Barcelona)

Guillermo Lahera Forteza. Psiquiatra.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. CSM Torrejón de Ardoz.
Profesor Ayudante Doctor de la Universidad de Alcalá. (Alcalá de Henares, Madrid)

José Manuel Montes Rodríguez. Psiquiatra.
Jefe de Sección de Psiquiatría del Hospital del Sureste. CIBERSAM (Madrid)

Lilia Marinas Navarro. Residente de Psiquiatría.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

Carmen Moreno Ruiz. Psiquiatra.
Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente. CIBERSAM. IISGM.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

Carmen Pastor Gimeno. Psicóloga Clínica.
Centro de Terapia de Conducta (Valencia)

Mercedes Peña Granger. Enfermera Especialista en Salud Mental.
Supervisora de la Unidad de Hospitalización Breve Psiquiátrica del Hospital General
Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

María Reinares Gagnetten. Psicóloga Clínica.
Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

Lara Repeto Zilbermann. Residente de Psiquiatría.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

Pilar Rojas Marcos. Enfermera Especialista en Salud Mental.
Centro de Salud Mental de Tetuán (Madrid)

Juan Sevilla Gascó. Psicólogo Clínico.
Centro de Terapia de Conducta (Valencia)

Coordinación

Área Clínica:

María Fe Bravo Ortiz. Psiquiatra. Psicóloga.
Jefa de Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario La Paz.
Profesora Asociada de la UAM. IdiPAZ (Madrid)

Alberto Fernández Liria. Psiquiatra.
Jefe de Servicio de Psiquiatra. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Profesor Asociado de la Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares, Madrid)

Guillermo Lahera Forteza. Psiquiatra.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. CSM Torrejón de Ardoz.
Profesor Ayudante Doctor Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares, Madrid)

Área Metodológica:

Lluís Lalucat Jo. Coordinador Metodológico del proyecto. Psiquiatra.
Director del Centre d’Higiene Mental Les Corts. Coordinador de las GPC del SNS de
Esquizofrenia y Psicosis Incipiente y de la de Trastorno Límite de la Personalidad (Barcelona)

Colaboraciones

Personal Técnico y de apoyo:

Guillermo Benito Ruiz. Psicólogo.
Gestor del Conocimiento de la Asociación Española de Neuropsiquiatría (Madrid)

Rocío Casañas Sánchez. Psicóloga.
Centre d'Higiene Mental Les Corts (Barcelona)

Elvira García Álvarez Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Técnico de Área de Medicina Basada en la Evidencia. Guía Salud. Biblioteca de Guías de Práctica Clínica en el SNS. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) (Zaragoza)

Laia Mas Expósito. Psicóloga.
Centre d'Higiene Mental Les Corts (Barcelona)

Rosa Trueba Gómez. Documentalista.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

Estudio Cualitativo con personas afectadas y familiares:

María José Marqués Mateu. Psicóloga Clínica.
Agencia Valenciana de la Salut (Valencia)

Mikel Munárriz Ferrandis. Psiquiatra.
Unidad de Salud Mental de Burriana (Castellón)

Candela Santiago Alfaro. Psicóloga Clínica.
Centro de Salud Mental de Burela (Lugo)

Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental
(FEAFES)

Fundación Mundo Bipolar

Asociación Bipolar de Madrid

Colaboración experta

Celso Arango López. Psiquiatra.
Jefe de la Unidad de Adolescentes. HGU Gregorio Marañón.
Profesor Titular UCM. Director del CIBERSAM (Madrid)

Francesc Colom Victoriano. Psicólogo Clínico.
Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

Manuel Gómez Beneyto. Psiquiatra.
Catedrático de Psiquiatría. Coordinador Científico de la Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. CIBERSAM (Valencia)

Ana González Pinto. Psiquiatra.
Jefa Clínica y de Investigación del Servicio de Psiquiatría.
Hospital Universitario de Santiago Apóstol.
Profesora Titular UPV. CIBERSAM (Vitoria)

Mariano Hernández Monsalve. Psiquiatra.
Jefe de los Servicios de Salud Mental del Distrito de Tetuán (Madrid)

Abelardo Rodríguez González. Psicólogo Clínico.
Coordinador del Plan de Atención Social a Personas con Enfermedad Mental Grave y Crónica
(Madrid)

Francisco Rodríguez Pulido. Psiquiatra.
Profesor Titular de Psiquiatría ULL.
Coordinador del CIRPAC y de los Equipos Comunitarios de Atención (Tenerife)

Eduard Vieta Pascual. Psiquiatra.
Director de la Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic.
Profesor Titular UB. CIBERSAM (Barcelona)

Revisión externa

Rafael Casquero Ruiz
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

M^a Jesús Cerecedo Pérez
Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)

Eva María Garcés Trullenque
Asociación Española de Trabajo Social y Salud (AETSS)

Lourdes Gómez De Pedro
Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP)

Enrique Echeburúa Odriozola
Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología (AEPCP)

Encarna Mollejo Aparicio
Federación Española de Asociaciones de Psicoterapeutas (FEAP)

Iñaki Zorrilla Martínez
Sociedad Española de Psiquiatría (SEP)

Aurora Sanchez González
Asociación Nacional de Enfermería de Salud Mental (ANESM)

Eduard Vieta Pascual
Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

Maria Jesús San Pio Tendero
Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental
(FEAFES)

José Juan Uriarte Uriarte
Federación de Asociaciones de Rehabilitación Psicosocial (FEARP)

Celso Arango López
Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB)

Declaración de interés: Todos los miembros del grupo de trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de interés, que se presenta en el Anexo 9.

Preguntas para responder

HISTORIA NATURAL – DIAGNÓSTICO – MANEJO CLÍNICO DEL TRASTORNO BIPOLAR

1. ¿Cómo se lleva a cabo el diagnóstico de trastorno bipolar (TB)? ¿Cuáles son las áreas de valoración que debe incluir el diagnóstico del trastorno bipolar?
2. ¿Con qué entidades clínicas debe considerarse el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar?
3. ¿Cuáles son las comorbilidades más frecuentes del trastorno bipolar?
4. ¿Qué instrumentos de cribado y escalas específicas del trastorno bipolar son útiles/recomendables para el diagnóstico?
5. ¿Cómo se evalúa y monitoriza la salud física del paciente bipolar?
6. ¿Qué líneas generales deben regir el manejo clínico del trastorno bipolar?
7. En personas con trastorno bipolar con alto riesgo de conducta suicida, ¿cuáles son las intervenciones más efectivas para la prevención del suicidio?

INTERVENCIONES BIOLÓGICAS

8. En el tratamiento del trastorno bipolar, durante los episodios agudos de manía, hipomanía o mixtos, ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad?
9. En el tratamiento del trastorno bipolar, durante los episodios agudos de depresión, ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad?
10. En el tratamiento del trastorno bipolar, ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad en el mantenimiento y la prevención de nuevas recaídas?
11. En el tratamiento del trastorno bipolar, ¿qué otros tipos de intervenciones biológicas muestran eficacia y efectividad?

INTERVENCIONES PSICOSOCIALES

12. En población con diagnóstico de trastorno bipolar, ¿qué tipo de intervención psicosocial o combinación de las mismas muestra una mayor eficacia y efectividad?

PROGRAMAS ASISTENCIALES, DISPOSITIVOS Y ÁMBITOS DE INTERVENCIÓN

13. En población con trastorno bipolar, ¿cuáles son los dispositivos, ámbitos de intervención y programas específicos adecuados que mejoren la atención, los cuidados y el pronóstico?
14. Para población con trastorno bipolar, ¿cuál es la forma más efectiva de acceder a la inserción laboral o a la formación?
15. En población con trastorno bipolar, ¿cuáles son los dispositivos sociales de apoyo que facilitan la inserción en la comunidad?
16. En el trastorno bipolar, ¿cuáles son los cuidados enfermeros más adecuados?

SITUACIONES ESPECIALES

17. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para el trastorno bipolar de niños y adolescentes?
18. En la paciente embarazada o en periodo de lactancia con diagnóstico de trastorno bipolar, ¿qué consideraciones deberán tenerse en cuenta?

Resumen de las recomendaciones

Evaluación y diagnóstico

Evaluación en Atención Primaria de Salud

√	Los médicos de atención primaria deberían preguntar por síntomas hipomaniacos o maniacos (presentes y pasados) cuando atienden pacientes con depresión mayor e hiperactivos o con conducta desinhibida.
√	Ante una sospecha de trastorno bipolar en atención primaria de salud, ha de hacerse un diagnóstico diferencial con enfermedades orgánicas, así como causas tóxicas, realizando las pruebas complementarias oportunas.
√	Los médicos de atención primaria deberían remitir a los pacientes con sospecha de trastorno bipolar a un especialista de salud mental para su evaluación, diagnóstico y desarrollo de un plan terapéutico, si están presentes algunos de los siguientes aspectos: <ul style="list-style-type: none">• Periodos de hiperactividad, comportamiento desinhibido que dure más de 4 días con o sin periodos de depresión.• Episodios depresivos recurrentes con una historia de ánimo expansivo, hiperactividad o comportamiento desinhibido.
√	Los médicos de atención primaria deberían remitir con carácter urgente a los servicios especializados en salud mental aquellos pacientes con manía o depresión grave que conllevan un peligro para sí mismos o los demás.
√	Cuando hay un paciente registrado como trastorno bipolar, el médico de familia debería considerar remitirle para evaluación a los servicios de salud mental y, si es apropiado, desarrollar un plan de cuidados.
√	Cuando un paciente con trastorno bipolar es atendido sólo en atención primaria de salud, se debería hacer una derivación urgente a los servicios de atención especializada: <ul style="list-style-type: none">• Si hay una exacerbación aguda de síntomas, en particular el desarrollo de una manía o depresión grave.• Si hay un aumento de riesgo, o cambio en la naturaleza del riesgo, para él u otros.
√	Cuando un paciente con trastorno bipolar es atendido exclusivamente en atención primaria de salud, debería considerarse una revisión en los servicios de atención especializada o aumentar la frecuencia de las citas de seguimiento en el Centro de Salud si: <ul style="list-style-type: none">• El funcionamiento de los pacientes empeora significativamente o hay una respuesta pobre al tratamiento.• La adherencia al tratamiento es un problema.• Se sospecha un abuso comórbido de alcohol y/o drogas. El paciente está considerando abandonar la medicación profiláctica tras un periodo relativamente estable.

Evaluación y diagnóstico en Atención Especializada de Salud

√	Cuando en la evaluación se sospecha un trastorno bipolar, los profesionales de salud mental deberían: <ul style="list-style-type: none">• Hacer una historia completa incluyendo antecedentes familiares, una revisión de todos los episodios previos y los síntomas interepisódicos.• Evaluar el perfil de los síntomas del paciente y los riesgos asociados, los desencadenantes de episodios previos, el funcionamiento personal y social, la comorbilidad incluyendo abuso de sustancias, ansiedad, salud física y estresores psicosociales habituales.
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Obtener cuando sea posible, y respetando los límites de la confidencialidad, la corroboración de la historia por un miembro de la familia o cuidador. • Realizar un diagnóstico diferencial con otros trastornos, tanto mentales como somáticos, para lo cual se realizarán las pruebas complementarias necesarias. • Establecer un diagnóstico clínico tomando como referencia los criterios operativos de las clasificaciones internacionales más utilizadas (CIE, DSM). • Si existen ciclos rápidos, realizar exploraciones complementarias para los síntomas incluyendo problemas como enfermedad tiroidea, virajes inducidos por antidepresivos, regímenes de medicación subterapéuticos, los efectos de la retirada del litio, y mal cumplimiento. También deberán considerar, preguntando al paciente y/o cuidadores, la evaluación del humor y la conducta en el último año. • Considerar la utilización de cuestionarios validados de evaluación de síntomas de manía o de depresión para la evaluación inicial y el seguimiento de su evolución.
√	<p>Los pacientes con trastorno bipolar presentan a menudo síntomas subumbrales o subsindrómicos que interfieren notablemente en su funcionamiento y aumentan el riesgo de presentar un nuevo episodio afectivo. Es necesario evaluar sistemáticamente la presencia de sintomatología subsindrómica, en especial la sintomatología subsindrómica depresiva, por su elevada prevalencia en esta población.</p>
√	<p>Cuando se está considerando un diagnóstico de trastorno bipolar los profesionales de la salud deberían tener en cuenta que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algunas formas de presentación del trastorno bipolar son difíciles de reconocer y por ello debe ponerse especial atención en casos con síntomas psicóticos prominentes (que pueden confundirse con esquizofrenia), ideación suicida y trastornos del comportamiento (que pueden confundirse con trastorno de personalidad) y pacientes que pertenecen a minorías étnicas con diferencias inter-culturales con el clínico. • El abuso de alcohol y/o drogas puede inducir síntomas de tipo maníaco en pacientes ingresados. Si hay evidencia de abuso, sería conveniente esperar 7 días antes de confirmar el diagnóstico de trastorno bipolar. • Los síntomas pueden ser debidos a condiciones orgánicas subyacentes, tales como enfermedad tiroidea, accidente cerebrovascular, y otros trastornos neurológicos (por ejemplo, demencia), particularmente en personas con trastorno bipolar de inicio tardío (más de 40 años).

Comorbilidad

√	<p>Cuando se diagnostica y se trata a un paciente con trastorno bipolar, debe prestarse atención a la potencial comorbilidad con otros trastornos, especialmente trastornos de ansiedad y abuso/dependencia de sustancias, presentes hasta en la mitad de casos.</p> <p>Ante un paciente bipolar con abuso de tóxicos comórbido, se recomienda tratar ambos trastornos dada la relación recíproca que suele existir entre ambos. La optimización del tratamiento de la patología afectiva puede reducir el <i>craving</i>. El abandono del consumo tóxico mejora el pronóstico del cuadro afectivo.</p> <p>Cuando se evalúan personas con sospecha de trastorno bipolar y/o trastorno de personalidad los profesionales de la salud deberían:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durante la evaluación inicial, considerar el diagnóstico de trastorno bipolar antes que el diagnóstico de trastorno de la personalidad en una persona con cambios de humor y deterioro funcional. • Durante el tratamiento, asegurarse que el paciente ha tenido un tratamiento adecuado para estabilizar síntomas antes de considerar un diagnóstico comórbido de trastorno de la personalidad.
---	---

Evaluación de riesgos

√	Se debe llevar a cabo una evaluación del riesgo suicida, de autolesión, o de dañar a otros, cuando: <ul style="list-style-type: none">• Es un primer diagnóstico de trastorno bipolar.• Hay un cambio significativo en el estado mental o circunstancias personales en un paciente con trastorno bipolar.• Se da un permiso o alta a un paciente con trastorno bipolar hospitalizado.
---	---

Evaluación y monitorización de la salud física

√	En todo paciente se debe realizar una anamnesis completa que recoja los antecedentes familiares y personales (médicos y psiquiátricos), incluyendo suicidalidad, consumo de sustancias adictivas, utilización de medicación concomitante e información sobre dieta y estilo de vida.
√	A su vez se les debe preguntar sobre la presencia de disfunción sexual y deseo reproductivo y, en su caso, orientar o recomendar acerca del método adecuado de contracepción. Se recomendará la utilización de preservativo u otros métodos protectores si existen conductas sexuales de riesgo.
√	A todos los pacientes se debe recomendar dieta y ejercicio, así como recordarles que deben mantener hábitos de vida saludable. Es fundamental la reducción de peso si existe sobrepeso/obesidad.
√	Se recomienda determinar la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de forma basal, frecuencia cardiaca y electrocardiograma (ECG). Si la tensión arterial es normal, se recomienda al menos una nueva determinación a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. Cuando se obtengan valores repetidos superiores o iguales a 140/90 mmHg, se derivará al médico de atención primaria para valoración.
√	Se debe determinar el peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y la medición del perímetro abdominal y realizar determinaciones analíticas de: glucosa, colesterol total, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), triglicéridos (TSH) y prolactina (sólo en caso de trastornos menstruales, disfunción sexual o población pediátrica). Si estas medidas se encuentran en el rango de la normalidad, se repetirán anualmente.
√	Se deben realizar de forma basal y siempre que existan sospechas de prácticas de riesgo las siguientes determinaciones serológicas: anticuerpos anti-VIH (ELISA), anticuerpos anti-VHB (ELISA), anticuerpos anti-VHC (ELISA) y VDRL/RPR.
√	Además de informar a todo paciente del riesgo asociado al consumo de sustancias para la evolución del trastorno bipolar, se recomienda recoger de forma basal y periódicamente el uso de sustancias y realizar hemograma para determinar volumen corpuscular medio (VCM) y perfil hepático como marcadores de consumo de alcohol.
√	Se debería también obtener información del hábito tabáquico y ofertar la posibilidad de realizar programas específicos de deshabituación.

Manejo Clínico

Recomendaciones de manejo clínico

√	Debe llevarse a cabo una evaluación exhaustiva del paciente, recogiendo la intensidad sintomática, funcionamiento global, comorbilidad, sustancias de abuso, riesgo autolítico, eventos estresores o traumáticos, patrones de afrontamiento, historia familiar, etc. Debe incluirse el diagnóstico diferencial, la evaluación somática y la evaluación del entorno.
---	---

√	La elección de la modalidad terapéutica, el tipo de tratamiento y su contexto debe realizarse en función de la gravedad de la situación clínica y la experiencia previa de adherencia al tratamiento y a los servicios.
√	El establecimiento de una alianza terapéutica o una relación de confianza en la que el paciente percibe al profesional como una ayuda genuina es esencial para el buen curso de un tratamiento. Permite una buena transmisión de información, una buena exploración psicopatológica y un acuerdo de los objetivos terapéuticos en sintonía con las aspiraciones y demandas del paciente.
√	Se recomienda aplicar todas las medidas posibles para potenciar la adherencia terapéutica, tanto a nivel farmacológico como terapéutico/asistencial y motivacional.
√	Se recomienda involucrar al entorno sociofamiliar del paciente en el tratamiento, dándole educación, apoyo y pautas de manejo de situaciones conflictivas. Ha de considerarse la aplicación de intervenciones psicoeducativas específicas para la familia.
√	El tratamiento del trastorno bipolar debe ser global e integrar las frecuentes enfermedades comórbidas. La comorbilidad es enormemente frecuente y su abordaje es decisivo para el curso clínico. Debe analizarse la asociación dinámica entre ambos trastornos y establecer un plan conjunto de tratamiento.
√	Se recomienda un abordaje integral de la enfermedad en su contexto vital, no olvidando que el paciente bipolar, más allá de sus síntomas, es una persona con una biografía que incluye sus relaciones íntimas, familiares y de amistad, sus aspiraciones personales y profesionales, sus anhelos, miedos, aficiones, inquietudes... La relación terapéutica debe establecerse no entre el profesional sanitario y los síntomas del paciente, sino entre el profesional y la persona, para mejorar secundariamente los síntomas del paciente.
√	En la medida de lo posible, deben integrarse las distintas modalidades terapéuticas, evitando la fragmentación del tratamiento por parte de los distintos profesionales que atienden al paciente (p.ej. psiquiatra, psicólogo clínico, enfermero...), lo cual puede ser fuente de contradicciones, envío de mensajes discrepantes y confusión. Las reuniones periódicas acerca de la evolución del caso son recomendables. En caso de participar distintos ámbitos de intervención (hospital, centro de salud mental, hospital de día...) es fundamental la gestión de casos con coordinación entre estos dispositivos.
√	En casos de patología dual, se recomienda el abordaje integral de la patología afectiva y adictiva por un único equipo, dada la íntima relación bidireccional entre ambas comorbilidades.
√	La historia clínica debe recoger los aspectos fundamentales del plan de tratamiento, incluyendo la evaluación y el diagnóstico, los objetivos generales y específicos, los tratamientos aplicados y la evolución del paciente, así como los planes de cuidado y de rehabilitación.
√	Especialmente en pacientes con síntomas residuales interepisódicos, el <i>life-chart</i> o gráfico vital (de la evolución de la enfermedad a lo largo de la vida) puede ser útil e ilustrativo.

Manejo en situaciones de crisis y de riesgo suicida

√	<p>Si un paciente tiene riesgo de suicidio, de autolesión severo, un riesgo significativo de dañar a otros, historia de ingresos recurrentes, particularmente ingresos involuntarios, debería desarrollarse un Plan de Crisis en colaboración con el paciente (y/o cuando sea necesario con el cuidador) que cubra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una lista de situaciones personales, sociales o ambientales identificadas o potenciales que actúen como desencadenantes. • Los síntomas prodrómicos de recaídas que presenta esa persona. • Los servicios sanitarios que debe utilizar ante la crisis dentro y fuera de las horas de servicio. • Un sistema de acceso rápido que garantice el contacto (telefónico o presencial) del paciente (o cuando sea necesario el cuidador) con los profesionales sanitarios.
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Un aumento de los contactos con los servicios de atención primaria de salud y especializada (o cualquier otra medida acordada) para responder ante cualquier aumento del riesgo identificado. • Un acuerdo con el paciente (o sus cuidadores) para aumentar la dosis de medicación o para considerar tomar medicación adicional (la cual debe ser proporcionada al paciente con anterioridad), para aquellos pacientes que tengan un riesgo de inicio rápido de manía o aquellos otros que puedan identificar signos tempranos de recaídas. • Un sistema de control de la medicación psicotrópica prescrita a los pacientes durante los períodos de alto riesgo de suicidio. • La identificación de los profesionales responsables del paciente y de la monitorización regular de su Plan de Crisis. • La recomendación de que dicho Plan de Crisis esté accesible (en papel o en formato electrónico) a los profesionales de salud mental que puedan tener que intervenir de forma urgente en dicha crisis, con la garantía de la salvaguarda de la confidencialidad.
--	--

Tipos y ámbitos de intervención

Intervenciones farmacológicas

Recomendaciones Generales

√	<p>Tras el diagnóstico de un paciente con trastorno bipolar, los profesionales sanitarios deben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Establecer el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias. • Exploración física, analítica sistemática de sangre con función tiroidea, renal y hepática, perfil lipídico y serologías. • Medida de la tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca, perímetro abdominal, peso y altura, IMC. • Electroencefalograma (EEG), tomografía axial computarizada (TC) o resonancia magnética (RMN) si se sospecha etiología orgánica o comorbilidad. • Tóxicos en orina y ECG, según la anamnesis (Adaptado de NICE¹).
√	Las medidas anticonceptivas y el riesgo de embarazo se deben abordar con todas las mujeres en edad fértil, independientemente de que tengan planeado o no quedarse embarazadas ¹ .
√	Para ayudar a reducir las consecuencias negativas de los síntomas maníacos, los profesionales sanitarios deben considerar aconsejar a los pacientes evitar la excesiva estimulación, participar en actividades relajantes, retrasar las decisiones importantes, y establecer una rutina estructurada (incluyendo un patrón regular de sueño) en el que el nivel de actividad se reduce ¹ .
√	Si un paciente está tomando un antidepresivo al inicio de un episodio maníaco, este debe ser suspendido. Puede suspenderse de forma abrupta o gradual, dependiendo de las necesidades clínicas actuales del paciente y de la experiencia previa de supresión ¹ .
√	Si una persona presenta un episodio maníaco o depresivo grave debe valorarse en primer lugar el ámbito más adecuado para la intervención.
√	Las personas que experimentan un episodio maníaco o un cuadro depresivo grave, deben ser vistos con frecuencia, al menos dentro de la semana siguiente a su primera evaluación y posteriormente a intervalos regulares apropiados, por ejemplo, cada 2-4 semanas en los primeros 3 meses y menos a menudo después, si la respuesta es buena ¹ .

Tratamiento de la manía aguda

Tratamiento farmacológico de la manía aguda para aquellas personas que no están tomando actualmente medicación antimaniaca

√	<p>Si un paciente desarrolla un cuadro de manía aguda y no está tomando medicación antimaniaca las opciones terapéuticas incluyen comenzar con antipsicóticos, valproato y/o litio. Para hacer la elección el psiquiatra tiene que tener en cuenta las preferencias para su futuro uso profiláctico, su perfil de efectos secundarios y considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescribir un antipsicótico si los síntomas maniacos son graves o si existe una alteración conductual marcada como parte del cuadro maniaco. • Prescribir litio o valproato si los síntomas han respondido previamente a estos fármacos y la persona ha demostrado una buena adherencia. • Evitar el valproato en las mujeres en edad fértil. • Utilizar el litio en monoterapia sólo si los síntomas no son graves, ya que tiene un comienzo de su acción más lento que los antipsicóticos y el valproato¹.
√	<p>El manejo inicial de las alteraciones de conducta y la agitación puede requerir añadir benzodiacepinas a corto plazo, además del agente antimaniaco¹.</p>
√	<p>Si se trata la manía aguda con antipsicóticos, se debe tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los factores de riesgo individuales en función de los efectos secundarios. • La necesidad de iniciar el tratamiento en los rangos más bajos de la dosis terapéutica de cada uno de los fármacos y después ir regulando según la respuesta. • Si un antipsicótico resulta ineficaz a pesar de su aumento de dosis, se debe considerar la combinación con litio o valproato. • En las personas mayores existe un mayor riesgo de un comienzo brusco de los síntomas depresivos después de la recuperación de un episodio maniaco agudo¹.
A	<p>Para el manejo de los episodios de manía aguda se recomienda la utilización de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio.</p>
B	<p>Se puede considerar la utilización de haloperidol, ziprasidona y asenapina como alternativa terapéutica en los episodios de manía aguda.</p>
C	<p>Se puede considerar la utilización de paliperidona como alternativa terapéutica en los episodios de manía aguda.</p>
√	<p>En casos de manía aguda resistente se puede considerar la utilización de clozapina.</p>
B	<p>Para el manejo de los episodios mixtos pueden utilizarse: olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina.</p>
B	<p>Se recomienda la utilización de valproato, en su formulación estándar o de liberación prolongada, en el tratamiento de la manía aguda.</p>
B	<p>La carbamacepina y la oxcarbamacepina no se debe utilizar de forma rutinaria para tratar la manía aguda.</p>
B	<p>No deben utilizarse la gabapentina, lamotrigina y topiramato en el tratamiento de la manía aguda¹.</p>

Tratamiento farmacológico de la manía aguda para aquellos pacientes que ya están con medicación antimaniaca

√	<p>Si un paciente que está tomando ya un antipsicótico presenta un episodio maniaco, se debe revisar la dosis e incrementarla si es necesario. Si no hay signos de mejoría se debe añadir litio o valproato¹.</p>
---	--

√	Si un paciente que está tomando litio experimenta un episodio maníaco, se deben revisar los niveles plasmáticos de litio. Si estos son subóptimos (por debajo de 0.8 mmol/l) se debe incrementar la dosis de litio hasta alcanzar una litemia de 1.0 mmol/l. Si los síntomas son moderados o graves, añadir un antipsicótico. Si los síntomas son leves pero la respuesta no es adecuada, considerar añadir un antipsicótico.
√	Si un paciente está tomando valproato y presenta un episodio maníaco, se deben revisar los niveles plasmáticos (50-120 microgramos por mililitro) y considerar el aumento de la dosis hasta que: <ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas comiencen a mejorar. • Los efectos secundarios limiten el incremento de la dosis. • Si no hay signos de mejoría se añadirá un antipsicótico. • Los pacientes con dosis mayores de 45 mg/kg deben ser monitorizados cuidadosamente¹.
√	Para aquellos pacientes que presenten un episodio maníaco cuando ya está tomando litio o valproato, se considerará la adición de un antipsicótico al mismo tiempo que se van optimizando gradualmente las dosis de valproato o litio.
√	Para aquellos pacientes que están tomando carbamacepina y presentan un episodio maníaco, no se debe incrementar la dosis de forma rutinaria. Se considerará añadir un antipsicótico, dependiendo de la severidad de la manía y de la dosis actual de carbamacepina. Las interacciones de la carbamacepina con otros fármacos son comunes y se deben reajustar las dosis si es necesario ¹ .
√	En el manejo de pacientes con manía aguda que no hayan respondido satisfactoriamente a tratamientos con antipsicóticos y litio o valproato, sería conveniente ofrecer tratamiento electroconvulsivo en combinación con otros psicofármacos para el manejo del episodio.

Tratamiento farmacológico de los episodios agudos mixtos

√	Se debe considerar tratar a los pacientes con un episodio agudo mixto como si se tratara de un episodio agudo maníaco y evitar la prescripción de antidepresivos ¹ .
√	Se debe monitorizar a los pacientes con un episodio agudo mixto con mucha frecuencia (al menos una vez a la semana), especialmente en lo que respecta al riesgo suicida ¹ .

Tranquilización rápida en los episodios de agitación aguda

√	Si un paciente con trastorno bipolar muestra una alteración conductual importante, o existe riesgo de que esto pueda ocurrir, los profesionales sanitarios deben: <ul style="list-style-type: none"> • Ubicar al paciente en el medio disponible con menos estímulos y con más apoyo. • Revisar la seguridad y estado físico del paciente, incluyendo los niveles de hidratación, y tomar las medidas necesarias • Considerar la utilización de las técnicas de distracción y de desviación de la energía del paciente a actividades menos arriesgadas para prevenir o reducir la alteración conductual¹.
√	Una alteración conductual severa en una persona con trastorno bipolar se debe tratar en primer lugar, si es posible, con medicación oral antipsicótica, o una combinación de un antipsicótico y una benzodiacepina.
√	Si una persona con trastorno bipolar tiene una alteración conductual severa que no se maneja de forma efectiva con medicación oral, debe utilizarse una tranquilización rápida con medicación antipsicótica y/o benzodiacepinas intramuscular, utilizando siempre que sea posible un único fármaco.

Tratamiento del episodio depresivo agudo en el trastorno bipolar

√	Si una persona tiene un episodio depresivo agudo cuando está tomando una medicación estabilizadora, el psiquiatra debe primero revisar si lo está tomando a la dosis adecuada y optimizar la dosis si es necesario ¹ .
√	Para los pacientes con un episodio agudo depresivo leve, se debe realizar una evaluación posterior, normalmente a las 2 semanas si: <ul style="list-style-type: none"> • Ha tenido episodios depresivos leves que no han evolucionado a la cronicidad o a un cuadro depresivo más intenso. • Se juzga que el paciente no tiene un riesgo significativo de desarrollar una depresión más severa. <p>Si el paciente parece tener un riesgo significativo de empeoramiento o tras la revisión continúa no encontrándose bien, debe manejarse como si se tratara de una depresión severa o moderada, sobre todo cuando la alteración funcional es evidente¹.</p>
A	En pacientes con depresión bipolar aguda, no se recomienda la utilización de antidepresivos en monoterapia. <ul style="list-style-type: none"> • Si se utilizan, siempre deben añadirse a litio, valproato u otro estabilizador. • Se debe vigilar la aparición de síntomas hipomaniacos que indiquen riesgo de viraje.
A	En pacientes con depresión bipolar aguda tipo I y II se recomienda la utilización de quetiapina.
B	En pacientes con depresión bipolar aguda tipo I sería conveniente ofrecer quetiapina de liberación prolongada.
B	Se recomienda no utilizar como primera opción la adición de un antidepresivo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda, especialmente en la depresión bipolar tipo I.
B	En caso de utilización de antidepresivos usar preferentemente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).
B	Se puede considerar la utilización de lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar aguda (en TB I y II) ya sea en monoterapia o en combinación con litio, sobre todo en los pacientes con sintomatología depresiva más severa.
A	Se recomienda no utilizar el tratamiento con aripiprazol o ziprasidona en monoterapia en pacientes con depresión bipolar aguda.

Monitorización de riesgos cuando se comienza un tratamiento antidepresivo

√	Se deben evitar los antidepresivos en pacientes con síntomas depresivos que son: <ul style="list-style-type: none"> • Cicladores rápidos. • Han tenido recientemente un episodio hipomaniaco. • Han tenido alteraciones recientes en su funcionamiento por oscilaciones rápidas del estado de ánimo. • Presentan sintomatología mixta.
√	Cuando se comienza un tratamiento antidepresivo se debe hablar con los pacientes sobre: <ul style="list-style-type: none"> • La posibilidad de un viraje a manía o hipomanía. • El retraso del comienzo del efecto terapéutico y la naturaleza gradual y fluctuante de la mejoría. • La necesidad de monitorizar los signos de acatisia, ideación suicida y si se ha incrementado la ansiedad o inquietud (particularmente en los momentos iniciales del tratamiento). • La necesidad de buscar ayuda rápidamente si esos efectos secundarios son angustiosos.

Respuesta incompleta al tratamiento de la depresión aguda y depresión resistente en el trastorno bipolar

√	<p>Cuando los síntomas depresivos no responden completamente a un tratamiento farmacológico, el paciente debe ser reevaluado en busca de que pueda existir abuso de sustancias, estresores psicosociales, problemas de salud física, trastornos comórbidos, tales como ansiedad o síntomas obsesivos graves, o una inadecuada adherencia a la medicación. Se debe considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimizar el tratamiento farmacológico. • Proveer psicoterapia focalizada en los síntomas depresivos. • En casos graves resistentes, la utilización de la terapia electro-convulsiva (TEC).
√	<p>Si un paciente con síntomas depresivos no ha respondido a las estrategias farmacológicas y psicoterapéuticas indicadas se puede considerar la búsqueda de consejo o derivación a un clínico especializado en trastornos bipolares¹.</p>

Manejo de una depresión con síntomas psicóticos

√	<p>Para los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que presenten un cuadro depresivo con síntomas psicóticos se debe considerar potenciar el plan de tratamiento actual con medicación antipsicótica, o bien utilizar la terapia electroconvulsiva si el episodio depresivo es grave¹.</p>
---	---

Tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar

Inicio de tratamiento a largo plazo

√	<p>Se iniciará un tratamiento a largo plazo una vez que se confirme el diagnóstico de trastorno bipolar.</p>
√	<p>En la elección del tratamiento farmacológico a largo plazo del trastorno bipolar se tomara en consideración:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La respuesta a tratamientos previos. • El riesgo de episodios maníacos o depresivos (polaridad predominante). • Factores de riesgo de salud física, en especial enfermedad renal, obesidad y diabetes. • Las preferencias del paciente y el tipo de cumplimiento y adherencia previo. • Sexo (el valproato se debería evitar en mujeres con probabilidad de gestación) (Adaptado de NICE¹).
√	<p>Si el paciente tiene frecuentes recaídas o los síntomas se mantienen y causan alteraciones en el funcionamiento del paciente, se debe considerar el cambio a otro fármaco en monoterapia o la adición de un segundo fármaco profiláctico. El estado clínico, los efectos secundarios y los niveles sanguíneos deben ser monitorizados cuidadosamente. Deben quedar documentadas las razones para la elección y la discusión con el paciente de los beneficios potenciales y de los riesgos (Adaptado de NICE¹).</p>
√	<p>El tratamiento farmacológico a largo plazo debe prescribirse de forma individualizada y mantenerse al menos 5 años (aunque generalmente será indefinido); revisándose con el paciente en función de la presencia de factores de riesgo, como antecedentes de recaídas frecuentes, episodios psicóticos graves, abuso de drogas, acontecimientos vitales estresantes mantenidos o deficiente soporte social.</p>
√	<p>Si finalmente el paciente con un trastorno bipolar rechaza la medicación a largo plazo, se le debe ofrecer un seguimiento regular en los servicios de salud mental¹.</p>

Utilización del litio en el tratamiento farmacológico a largo plazo

A	Se recomienda la utilización de litio en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad, especialmente en pacientes con TB I. Resulta especialmente eficaz en la prevención de episodios maníacos.
A	Se recomienda el tratamiento con litio o la combinación de litio con valproato para la prevención de episodios afectivos en los pacientes con TB I.
√	<p><i>Inicio del litio</i></p> <p>El tratamiento con litio debe iniciarse en el nivel de atención especializada.</p> <p>Cuando se inicie el litio como tratamiento a largo plazo, el médico debería:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informar a los pacientes de que el cumplimiento errático o el abandono rápido puede incrementar el riesgo de recaída maníaca. • Registrar peso y altura y realizar tests de función renal, incluyendo urea y creatinina sérica, electrolitos y función tiroidea. • Realizar ECG en pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para la misma. • Recuento sanguíneo completo. • Establecer un protocolo de cuidado compartido con enfermería y con el médico de atención primaria del paciente para prescribir y monitorizar el litio y tener en cuenta los efectos adversos. • Ser consciente de que los pacientes deberían tomar el litio durante al menos 6 meses para establecer su efectividad como tratamiento a largo plazo. <p>Los niveles de litio sérico deberían medirse una semana después del inicio y una semana después del cambio de dosis y hasta que los niveles sean estables. Los niveles séricos de litio se deben mantener entre 0,6 y 0,8 mmol/l en pacientes a los que se les prescriba por primera vez.</p> <p>En pacientes que hayan recaído mientras tomaban litio o que tengan todavía síntomas subsindrómicos o dificultades funcionales mientras toman litio, se debe considerar el alcanzar niveles de litio entre 0,8 y 1,0 mmol/l¹.</p>
√	<p><i>Monitorización del litio</i></p> <p>En los pacientes con trastorno bipolar en tratamiento con litio, su psiquiatra junto con la enfermera responsable de su plan de cuidados debería realizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorización de los niveles plasmáticos de litio normalmente cada 3 meses. • En los pacientes ancianos, monitorización cuidadosa de síntomas de toxicidad por litio, ya que pueden alcanzar niveles plasmáticos elevados con dosis dentro del rango normal, y la toxicidad por litio es posible con niveles plasmáticos moderados. • Monitorización del peso, especialmente en las personas con incremento de peso rápido. • Realizar las pruebas más frecuentemente si hay evidencia de deterioro clínico, resultados anormales, cambio en la ingesta de sodio, o síntomas sugerentes de función tiroidea o renal anormal como fatiga inexplicable, u otros factores de riesgo, por ejemplo, inicio de tratamiento con IECAs, AINEs o diuréticos. • Realizar pruebas de función tiroidea y renal cada 12 meses, y más frecuentemente si hay evidencia de deterioro de la función renal. • Iniciar monitorización estrecha de la dosis de litio y niveles plasmáticos si los niveles de urea y creatinina se elevan, y evaluar el grado de insuficiencia renal. La decisión de continuar el tratamiento con litio depende de la eficacia clínica y del grado de deterioro de la función renal; se debe considerar solicitar asesoría de un nefrólogo y de un experto en el manejo del trastorno bipolar. • Monitorizar síntomas de neurotoxicidad, incluyendo parestesias, ataxia, temblor y deterioro cognitivo, que pueden suceder a niveles terapéuticos¹. • Determinar las concentraciones de calcio en sangre antes de iniciar el tratamiento y cada 12 meses.

√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de litio</i></p> <p>Debería advertirse a los pacientes que tomen litio que no deben tomar AINES sin que se los haya prescrito un clínico. Si es posible, debería evitarse la prescripción de AINES a estos pacientes, y si se prescriben debe monitorizarse al paciente estrechamente.</p> <p>Debería informarse a los pacientes que tomen litio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Buscar atención médica si presentan diarrea y/o vómitos. • Asegurarse de mantener la ingesta de líquidos, especialmente tras sudoración (por ejemplo, tras ejercicio, en climas cálidos, o si tienen fiebre), si permanecen inmóviles por periodos de tiempo prolongados o (en el caso de los ancianos) desarrollen infección respiratoria o neumonía. • Considerar interrumpir el litio hasta 7 días ante afección respiratoria o metabólica aguda y graves, cualquiera que sea la causa¹.
	<p><i>Interrupción del litio</i></p> <p>El litio debe suspenderse gradualmente en al menos 4 semanas, y preferiblemente durante un periodo de hasta 3 meses, especialmente si el paciente tiene historia de recaída maníaca (incluso si ha iniciado tratamiento con otro agente antimaniaco).</p> <p>Cuando se interrumpa el tratamiento con litio o se va a interrumpir abruptamente, los clínicos deberían considerar cambiar a monoterapia con un antipsicótico atípico o valproato, y monitorizar estrechamente signos precoces de manía y depresión¹.</p>

Utilización de valproato en el tratamiento farmacológico a largo plazo

B	<p>En los pacientes con TB I en fase maníaca, se recomienda la utilización de valproato en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad.</p>
A	<p>La combinación de litio con valproato es más adecuada que la monoterapia con valproato para la prevención de un nuevo episodio.</p>
B	<p>En las pacientes con TB II comórbidos con trastorno límite de la personalidad no se recomienda la utilización de valproato en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio depresivo de la enfermedad.</p>
√	<p><i>Inicio del valproato</i></p> <p>El tratamiento con valproato debe iniciarse en el nivel de atención especializada.</p> <p>Cuando se inicie el valproato como tratamiento a largo plazo, debería pesarse y medirse a los pacientes, así como realizarles un recuento hematológico completo y pruebas de función hepática.</p> <p>No se debería prescribir valproato de rutina a las mujeres en edad fértil. Si no se encuentra un tratamiento alternativo al valproato efectivo, debería utilizarse un método anticonceptivo adecuado, y explicar los riesgos de tomar valproato durante el embarazo.</p> <p>No se debería prescribir valproato a mujeres menores de 18 años con trastorno bipolar debido al riesgo de síndrome de ovario poliquístico y embarazo no planificado en este grupo de edad¹.</p>
√	<p><i>Monitorización del valproato</i></p> <p>La determinación rutinaria de los niveles plasmáticos de valproato se recomienda especialmente en caso de evidencia de falta de efectividad, adherencia escasa o toxicidad.</p> <p>Tras 6 meses de tratamiento con valproato deberían realizarse pruebas de función hepática y recuento hematológico completo, así como monitorizar el peso en los pacientes con incremento de</p>

	peso rápido. (Adaptado de NICE ¹).
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de valproato</i></p> <p>Debería informarse a los pacientes en tratamiento con valproato, y a sus cuidadores, de cómo reconocer los signos y síntomas de los trastornos hematológicos y hepáticos, y buscar atención médica inmediatamente si éstos aparecen. Si se detecta función hepática anormal o discrasia sanguínea debería suspenderse inmediatamente el fármaco.</p> <p>A la hora de prescribir valproato, los clínicos deberían conocer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sus interacciones con otros antiepilépticos. • La necesidad de monitorizar más cuidadosamente la sedación, el temblor y las alteraciones de la marcha en los ancianos. • El mayor riesgo de síntomas extrapiramidales sobre todo cuando se combina con antipsicóticos (Adaptado de NICE¹).
√	<p><i>Interrupción del valproato</i></p> <p>Cuando se interrumpa el valproato en pacientes con trastorno bipolar, debería reducirse gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización¹.</p>

Utilización de la lamotrigina en el tratamiento farmacológico a largo plazo

A	Para la prevención de nuevos episodios depresivos se recomienda por igual la utilización en monoterapia de litio o lamotrigina.
B	No debería recomendarse la utilización de lamotrigina en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio maníaco de la enfermedad en pacientes con TB I.
√	<p><i>Inicio de la lamotrigina</i></p> <p>El tratamiento con lamotrigina debe iniciarse en el nivel de atención especializada.</p> <p>La dosis de lamotrigina debería incrementarse gradualmente para minimizar el riesgo de rash cutáneo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. El incremento debería ser más lento en los pacientes que toman también valproato.</p> <p>Al ofrecer lamotrigina a las mujeres que toman anticonceptivos orales, los clínicos deberían explicarles que este fármaco puede disminuir la efectividad del anticonceptivo y comentar métodos alternativos de contracepción. Si una mujer tomando lamotrigina suspende la toma del anticonceptivo oral, la dosis de lamotrigina puede necesitar reducirse hasta el 50%¹.</p>
√	<p><i>Monitorización de la lamotrigina</i></p> <p>No es necesaria la monitorización de rutina de los niveles plasmáticos de lamotrigina¹.</p>
√	<p><i>Riesgos asociados al uso de lamotrigina</i></p> <p>Los pacientes que tomen lamotrigina deberían ser informados, especialmente cuando se inicia el tratamiento, de buscar atención médica urgentemente si aparece rash cutáneo. Debe suspenderse el fármaco a no ser que esté claro que el rash no está relacionado con el uso de lamotrigina. Si en unos días no puede concertar una cita o si el rash empeora, debería aconsejarse al paciente suspender el fármaco, y después, si la lamotrigina no estaba implicada en el rash, reintroducirla¹.</p>
√	<p><i>Interrupción de la lamotrigina</i></p> <p>Cuando se interrumpa la lamotrigina, debería reducirse gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización¹.</p>

Utilización de la carbamacepina en el tratamiento farmacológico a largo plazo

B	Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y dado el mejor perfil de tolerabilidad, debe recomendarse litio antes que carbamacepina
√	<p><i>Inicio de la carbamacepina</i></p> <p>La carbamacepina debería utilizarse en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar sólo tras consultar a un especialista.</p> <p>La dosis de carbamacepina debería aumentarse gradualmente para reducir el riesgo de ataxia.</p> <p>Cuando se inicia el tratamiento a largo plazo con carbamacepina, debería pesarse y medirse a los pacientes, así como realizarles pruebas de función hepática y recuento hematológico completo¹.</p>
√	<p><i>Monitorización de la carbamacepina</i></p> <p>Deberían medirse los niveles plasmáticos de carbamacepina cada 6 meses para descartar toxicidad, ya que los niveles terapéuticos y tóxicos están próximos.</p> <p>A los 6 meses de iniciar el tratamiento con carbamacepina deberían repetirse las pruebas de función hepática y el recuento hematológico completo, y la monitorización del peso.</p> <p>Cada 6 meses tras iniciar el tratamiento con carbamacepina deberían medirse los niveles plasmáticos de urea y electrolitos para descartar hiponatremia.</p> <p>Deberían monitorizarse estrechamente las interacciones medicamentosas de la carbamacepina, incluyendo los anticonceptivos orales, especialmente si el paciente inicia tratamiento con una medicación nueva¹.</p>
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de carbamacepina</i></p> <p>A la hora de prescribir carbamacepina a pacientes tomando medicaciones concomitantes (por ejemplo, personas mayores de 65 años y personas con problemas somáticos múltiples), los clínicos deberían conocer que la carbamacepina tiene un potencial de interacciones medicamentosas mayor que otros fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar¹.</p>
	<p><i>Interrupción de la carbamacepina</i></p> <p>La dosis de carbamacepina debería reducirse gradualmente durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización¹.</p>

Utilización de antipsicóticos en tratamiento farmacológico a largo plazo

A	Se recomienda la utilización de olanzapina en monoterapia en pacientes con TB tipo I que han sufrido una fase maníaca o mixta recientemente, que han respondido en la fase aguda a tratamiento con olanzapina y cuando el objetivo es prevenir fases maníacas. Sería especialmente aconsejable en aquellos con polaridad predominante maníaca.
B	La asociación de olanzapina al tratamiento con estabilizadores (litio/valproato) es recomendable para prevenir fases maníacas y mixtas en pacientes con TB tipo I que han tenido recientemente una fase maníaca y que han respondido a tratamiento con olanzapina más estabilizadores en la fase aguda. No es recomendable en la prevención de fases depresivas.
A	No es recomendable la sustitución de litio o valproato por olanzapina para la prevención de episodios depresivos.
A	Se recomienda la asociación de quetiapina al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, mixtos y depresivos, cuando en fase aguda el paciente ha

	respondido a quetiapina asociada al estabilizador.
B	Se puede considerar la asociación de ziprasidona al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, cuando el paciente ha respondido en fase aguda a esta combinación.
B	La utilización de aripiprazol en monoterapia puede considerarse en la prevención de nuevos episodios maníacos o mixtos en aquellos pacientes con trastorno bipolar que han respondido en la fase aguda maníaca o mixta.
B	Se puede considerar la asociación de aripiprazol al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, cuando el paciente ha respondido en fase aguda a esta combinación.
B	La utilización de risperidona de acción prolongada en monoterapia o asociado al tratamiento habitual con estabilizadores puede tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes bipolares con alta frecuencia de recaídas que han sufrido una fase maníaca o mixta recientemente y que han respondido en la fase aguda de tratamiento.
C	La utilización de asenapina en monoterapia puede considerarse en la prevención de nuevos episodios maníacos o mixtos en aquellos pacientes con trastorno bipolar que han respondido en la fase aguda maníaca o mixta.
√	<p><i>Inicio del tratamiento con antipsicóticos</i></p> <p>Cuando se inicie un tratamiento a largo plazo con antipsicóticos en un paciente con trastorno bipolar, se deben determinar peso, perímetro abdominal, altura, niveles plasmáticos de glucosa y lípidos, y debe realizarse un ECG en pacientes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo para la misma. Se deben valorar niveles de prolactina cuando se inicie un tratamiento con risperidona, en pacientes con disminución de libido, disfunción sexual, trastornos menstruales, ginecomastia o galactorrea.</p> <p>Cuando se inicie un tratamiento con quetiapina, la dosis se debe incrementar gradualmente, para ayudar a mantener tensiones arteriales normales (Adaptado de NICE¹).</p>
√	<p><i>Monitorización en pacientes en tratamiento con antipsicóticos</i></p> <p>En los pacientes que tomen antipsicóticos se deben monitorizar el peso y el perímetro abdominal cada 3 meses durante el primer año, y más a menudo si presentan un incremento rápido del peso. Los niveles de glucosa plasmática y de lípidos en ayunas deberían medirse a los 3 meses del comienzo del tratamiento (al mes si toman olanzapina), y más a menudo si hay datos de niveles elevados. En pacientes que toman risperidona, los niveles de prolactina deben ser medidos si hay síntomas de niveles altos de prolactina, como disminución de libido, disfunción sexual, trastornos menstruales, ginecomastia y galactorrea (Adaptado de NICE¹).</p>
	<p><i>Riesgos asociados con el uso de antipsicóticos</i></p> <p>Los profesionales sanitarios deberían valorar con los pacientes el riesgo de la ganancia de peso, y conocer la posibilidad de empeorar una diabetes existente, el síndrome neuroléptico maligno y la cetoacidosis diabética con el uso de medicación antipsicótica (Adaptado de NICE¹).</p>
	<p><i>Interrupción de los antipsicóticos</i></p> <p>Si un paciente con trastorno bipolar va a interrumpir la medicación antipsicótica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debería ser suspendido gradualmente durante al menos 4 semanas si el paciente va a seguir con otra medicación. • Debería ser suspendido durante un periodo de hasta 3 meses si el paciente no va a continuar con otra medicación, o si tiene historia de recaída maníaca¹.

Utilización de antidepresivos en el tratamiento a largo plazo

B	No se recomienda el mantenimiento del tratamiento con antidepresivos para prevenir la aparición de nuevos episodios ni para aumentar el tiempo global de remisión.
B	En aquellos pacientes con depresión bipolar que han sido buenos respondedores a los antidepresivos en la fase aguda, se puede mantener el tratamiento antidepresivo, siempre como coadyuvante al estabilizador.
A	No se recomienda la continuación del tratamiento con antidepresivos en los pacientes cicladores rápidos, ya que pueden empeorar su evolución.

Utilización de otros fármacos en el tratamiento farmacológico a largo plazo

C	No se debe considerar la adición de N-Acetil Cisteína al tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar.
C	No se debe considerar la adición de gabapentina al tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar, salvo para el control de determinados síntomas como el insomnio.

Tratamiento farmacológico a largo plazo de los pacientes con trastorno bipolar cicladores rápidos (CR)

√	<p>Los episodios agudos en pacientes con trastorno bipolar que son cicladores rápidos se deben tratar en los servicios especializados de salud mental. Se debe realizar tanto el tratamiento del episodio maniaco, como del episodio depresivo, pero además los profesionales sanitarios deben considerar:</p> <ul style="list-style-type: none">• La revisión de los tratamientos previos del paciente para el trastorno bipolar y considerar un ensayo adicional por si no se hubiera producido un seguimiento previo adecuado.• Enfocarse hacia la optimización del tratamiento a largo plazo, más que a tratar los episodios individuales y síntomas; los ensayos de medicación deben durar al menos 6 meses.• Adoptar un enfoque psicoeducativo y animar a los pacientes a llevar un diario de su estado de ánimo, de los cambios en frecuencia y severidad de los síntomas, y del impacto de las intervenciones¹.
B	Se recomienda el tratamiento con litio o valproato.
B	Se recomienda la terapia combinada de litio y valproato en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida con consumo de alcohol.
B	Se recomienda la utilización de lamotrigina en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida y con predominio de fases depresivas, especialmente en el trastorno bipolar tipo II.
B	Se recomienda la utilización de olanzapina y aripiprazol como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes con ciclación rápida que hayan respondido a este tratamiento durante un episodio maniaco.
C	Se recomienda considerar el tratamiento con quetiapina en el mantenimiento de los pacientes con ciclación rápida y predominio de síntomas depresivos.

Terapia electroconvulsiva

Recomendaciones de la TEC en el trastorno bipolar

√	<p>Se recomienda la terapia electroconvulsiva (TEC) para alcanzar una mejoría rápida de los síntomas graves después de que hayan resultado ineficaces otras opciones terapéuticas, y/o que la situación actual del paciente sea potencialmente amenazante para la vida, en personas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno depresivo grave • Episodio maniaco y mixto persistente (Adaptado de NICE¹).
√	<p>La decisión sobre la indicación de la TEC debe basarse en una evaluación documentada de los riesgos y potenciales beneficios de los individuos, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los riesgos asociados a la anestesia. • Comorbilidades actuales. • Posibles efectos adversos, especialmente la alteración cognitiva. • Los riesgos de no tener tratamiento. <p>En el caso del trastorno bipolar se debe tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valorar la suspensión o reducción de anticonvulsivos, benzodiazepinas y litio. • Monitorizar el estado mental cuidadosamente, para evitar el viraje al polo opuesto (Adaptado de NICE¹).
√	<p>En todos los casos en los que se indique la TEC será un requisito indispensable el consentimiento informado del paciente y/o sus familiares.</p>

Intervenciones psicosociales

√	<p>El tratamiento integral de los pacientes con trastorno bipolar debe incluir abordajes psicológicos estructurados que ofrezcan información sobre la enfermedad y entrenamiento en estrategias de afrontamiento para optimizar el manejo de la misma, tales como instruir en la detección precoz (y consecuente actuación) ante la aparición de los primeros síntomas de recaída, potenciar la adherencia terapéutica y la regularidad de hábitos, evitando conductas poco saludables como el abuso de tóxicos, e introducir estrategias que contribuyan a la reducción del estrés, como la resolución de problemas y la mejora del funcionamiento interpersonal.</p>
√	<p>El tratamiento debe fomentar el establecimiento de hábitos de ocio en la vida cotidiana y la potenciación de los recursos personales. Debe estar adaptado a la demanda y necesidades de cada persona.</p>
√	<p>En pacientes con trastorno bipolar las intervenciones psicológicas deberían:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizarse siempre de forma complementaria al tratamiento farmacológico. • Dirigirse a pacientes que se encuentren estabilizados o con sintomatología afectiva leve/moderada. • Llevarse a cabo por profesionales con experiencia en dichas intervenciones y en el manejo de pacientes con trastorno bipolar (Adaptado de NICE¹).
A	<p>En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico y que se encuentren sintomáticamente estabilizados se recomienda llevar a cabo psicoeducación.</p>
B	<p>En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico y que tengan un contacto regular con sus familiares, sería conveniente implicar a estos últimos en el abordaje terapéutico con intervenciones familiares psicoeducativas que también incluyan entrenamiento en habilidades de comunicación y en resolución de problemas.</p>
B	<p>En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico se puede considerar el abordaje cognitivo-conductual.</p>
B	<p>En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico sería posible considerar la terapia</p>

	interpersonal y de ritmos sociales.
--	-------------------------------------

Cuidados de enfermería

Evaluación de Enfermería

√	Se recomienda realizar una valoración de enfermería en el ámbito biopsicosocial a todo paciente con TB tanto a nivel hospitalario como comunitario, teniendo en cuenta los aspectos culturales.
√	Para realizar esta valoración sería conveniente la utilización de los Patrones Funcionales, que permiten identificar diagnósticos de enfermería North American Nursing Diagnosis Association (NANDA) hacia los que se deben orientar los objetivos de los planes de cuidados.
√	Se recomienda identificar riesgos potenciales derivados de la valoración de enfermería, incluidos los riesgos sociales, y considerar la necesidad de derivación.
√	Se deben monitorizar los signos vitales, y supervisar el patrón nutricional.

Elaboración de Planes de Cuidados Enfermeros

C	Se recomienda que todo paciente con TB, dentro de su plan integral de atención, tenga definido un Plan de Cuidados Enfermero. Este plan debe incluir las áreas problemas más importantes en cada paciente (teniendo en cuenta los Patrones Funcionales y los Diagnósticos Enfermeros), los objetivos a plantearse (se puede considerar la taxonomía NOC para su definición), y las intervenciones a realizar (que pueden ser definidas en base a la taxonomía NIC)
√	Se recomienda consensuar el plan de cuidados con el paciente, familia y equipo.
B	Se recomienda el seguimiento a través de gestión de casos para el mantenimiento integral de la salud.

Intervenciones

√	Se recomienda establecer una relación empática positiva.
√	Se debe realizar un seguimiento del cumplimiento del tratamiento psicofarmacológico: <ul style="list-style-type: none"> • Adecuado conocimiento del manejo de la medicación para su sintomatología. • Control sistemático de las constantes y los signos vitales y de datos analíticos (sangre y orina) relacionados con los psicofármacos.
√	Se recomienda que todo plan de cuidados enfermero incluya: <ul style="list-style-type: none"> • Psicoeducación referente a las diferentes fases del trastorno, su sintomatología y tratamiento que le permitan reconocer y prevenir situaciones de descompensación, trabajando prioritariamente la conciencia de enfermedad. • Ayudar a identificar a los pacientes y familiares los factores desencadenantes de la desestabilización afectiva. • Apoyo al cuidador principal y familia.
C	El seguimiento debe realizarse con contactos regulares en la consulta de enfermería y además es aconsejable: <ul style="list-style-type: none"> • Apoyo al seguimiento a través de la consulta telefónica. • Visita domiciliaria en los casos en los cuales el seguimiento ambulatorio requiera el conocimiento expreso del medio.

√	<p>En pacientes con sintomatología activa se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intentar una disminución de la ansiedad y orientación hacia la realidad. • Presencia y vigilancia en un ambiente seguro para evitar lesiones en pacientes con riesgo. • Facilitar la expresión de los sentimientos y encauzar la elaboración adecuada de las emociones. • Manejo de los distintos tipos de ansiedad.
√	<p>En pacientes estabilizados es aconsejable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumentar los sistemas de apoyo potenciando los roles positivos para conseguir el conocimiento de su enfermedad y la adherencia al tratamiento. • Mantenimiento de las relaciones familiares y afectivas evitando el aislamiento y fomentando el sistema de apoyo. • Facilitar la responsabilidad en la realización de sus autocuidados. • Técnicas de relajación musculares, respiratorias y cognitivas como forma de manejo de su situación psicoemocional. • Entrenamiento en la asertividad y manejo de conflictos, técnicas de afrontamiento. • Fomento de la autoestima y habilidades sociales. • Apoyo en la toma de decisiones.
√	<p>Se aconseja incluir al paciente con TB en programas de educación sanitaria para mantenimiento eficaz de la salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Educación sanitaria sobre una adecuada eliminación, sexualidad, nutrición y sueño. • Modificación de los hábitos alimentarios para conseguir un buen manejo nutricional. • Fomentar el ejercicio para conseguir una vida sana.

Organización asistencial

Generalidades

Continuidad de cuidados

√	Se debe garantizar la continuidad de cuidados, asegurando que sea un mismo profesional el que actúe como referente para el paciente y sus cuidadores en distintos momentos del proceso.
√	Estas actividades deben estructurarse en base a programas definidos y evaluables basados en la evidencia disponible

Colaboración entre profesionales pacientes, familiares y asociaciones de autoayuda

√	<p>El plan de atención a los pacientes bipolares debe otorgar un papel importante a los autocuidados aunque, en función de la evolución de la enfermedad, en algunos momentos las decisiones pueden tener que ser tomadas por el profesional sanitario en contacto con los cuidadores informales (siempre informando al paciente).</p> <p>El autocuidado puede estar facilitado por las organizaciones de autoayuda que disponen de programas específicos para entrenar el autocuidado.</p>
---	---

Dispositivos

Atención Primaria de Salud

√	Dado que ambos van a actuar secuencial o simultáneamente sobre el paciente, los servicios de atención primaria y especializada deberían establecer programas integrados de atención que deberían incluir ¹ :
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Control periódico en atención primaria y especializada del estado psicopatológico y el funcionamiento personal y social para asegurar que los síntomas, incluidos los subumbrales, son tratados si interfieren en el funcionamiento personal y social. • Protocolos claros para la administración y control de tratamientos farmacológicos y psicosociales. • Acuerdos claros entre los profesionales de los distintos niveles asistenciales sobre el reparto de tareas y responsabilidades. • Planes de tratamiento escritos y acordados con el paciente y, cuando proceda, con sus cuidadores informales, que promuevan el autocuidado.
--	--

Centros/Unidades de Salud Mental

√	A los pacientes con trastorno bipolar debería ofertárseles en el centro de salud mental, además de atención por un equipo multidisciplinar adaptada a sus necesidades, contacto con un profesional de referencia que asegure la continuidad de cuidados y la coordinación entre los profesionales de ese o otros dispositivos que deben actuar sucesiva o simultáneamente sobre el paciente.
---	--

Unidades de Hospitalización

√	La hospitalización debe considerarse en los pacientes con trastorno bipolar cuando existe un riesgo de que se produzca un daño importante para él o para su entorno. La unidad de hospitalización debe proporcionar un entorno de apoyo, seguro, emocionalmente acogedor e interculturalmente sensible con un alto nivel de compromiso por parte del personal.
---	--

Hospitales de Día

√	La hospitalización parcial podría considerarse una alternativa posible para disminuir la estancia en hospitalización completa en pacientes agudos con depresión bipolar grave o para el tratamiento de cicladores rápidos caracterizados por depresión severa o hipomanía.
---	--

Centros/unidades de rehabilitación psicosocial

√	La utilización de recursos específicos de rehabilitación en régimen de día para pacientes con trastorno bipolar debe reservarse para aquellos casos en los que éstos puedan estar indicados por una limitación funcional que los requiera.
---	--

Programas

Programas de coordinación de cuidados / *case management*

√	Los programas de coordinación de cuidados o case management podrían ofrecer una vía eficaz para garantizar la continuidad de cuidados y la coordinación de los distintos profesionales que han de actuar simultánea o sucesivamente sobre un mismo paciente con trastorno bipolar.
---	--

Tratamiento asertivo comunitario

√	En el caso de los pacientes con trastorno bipolar, la indicación de programas de tratamiento asertivo comunitario debería reservarse sólo para pacientes con un alto uso de la hospitalización y graves dificultades para implicarse en el tratamiento por otros métodos.
---	---

Equipos de atención domiciliaria en crisis

√	Los equipos multidisciplinares de intervención domiciliaria en crisis pueden suponer una alternativa a la urgencia hospitalaria y la hospitalización.
√	Las razones para el uso de ésta y otras medidas para favorecer la permanencia en su medio de los pacientes deben contrapesarse con consideraciones sobre los riesgos y la carga familiar.

Intervención temprana

√	Los pacientes con trastorno bipolar pueden beneficiarse de programas de atención precoz que se han desarrollado para personas con psicosis y que deberían servir para proporcionar una atención altamente especializada en diagnóstico, e intervenciones, farmacológicas, psicológicas, sociales, ocupacionales y educativas adecuadas para esta población y disminuir el período de tiempo en el que el trastorno está presente sin recibir tratamiento adecuado.
---	--

Otras propuestas de organización de la atención

√	La coordinación entre las actividades realizadas en la atención primaria de salud y la atención especializada debe ser garantizada en los términos establecidos en el apartado sobre el papel de la atención primaria de salud.
---	---

Programas específicos

√	Para los centros de salud mental se recomienda la articulación de programas específicos para trastorno bipolar que organicen la intervención de los distintos miembros del equipo multiprofesional garantizando la provisión de tratamientos farmacológicos y psicosociales y cuidados, apoyo y la relación con atención primaria de salud.
√	Las unidades especializadas en trastorno bipolar pueden jugar un papel en la atención a casos especiales o en la provisión de segundas opiniones, aunque los pacientes no deberían perder en ningún caso vínculo con los dispositivos estándar que garanticen la necesaria proximidad y el carácter asertivo que requieren algunas actuaciones.

Inserción Laboral

Preparación laboral

√	Los servicios de salud mental en colaboración con otras agencias deberían poder ofertar a las personas con trastorno bipolar preparación laboral
---	--

Empleo con apoyo

√	Los servicios de salud mental en colaboración con otras agencias deberían poder ofertar a las personas con trastorno bipolar empleo con apoyo.
---	--

Dispositivos Sociales

Alojamiento

√	<p>La provisión de alternativas residenciales estructuradas puede ser considerada como una posibilidad en pacientes con dificultades para mantenerse en un alojamiento autónomo, con gran uso de la hospitalización o con dificultades para mantener la adherencia al tratamiento, adaptando el tipo de alternativa residencial a las necesidades del paciente. Se puede valorar su utilización en aquellos casos que requieran algún grado de supervisión para las actividades de la vida diaria, evidencia de carencia o debilitamiento de los soportes familiares y del fracaso reiterado de otras alternativas de soporte comunitario.</p>
---	--

Situaciones especiales

Recomendaciones de tratamiento en niños y adolescentes

√	<p><i>Manía aguda</i></p> <p>Para el tratamiento a corto plazo de los episodios maniacos o mixtos, se recomienda el uso de los antipsicóticos atípicos, entre ellos especialmente risperidona, quetiapina y aripiprazol, seguidos de la olanzapina, monitorizando en todo caso los siguientes parámetros²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia personal y familiar (basal y anual). • Estilo de vida (en cada visita). • Altura, peso e IMC (en cada visita). • Somnolencia y sedación (en cada visita). • Síntomas sexuales (basal, durante el incremento de dosis y luego cada 3 meses). • TA y frecuencia cardíaca (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses). • Glucemia en ayunas, lípidos (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses). • Función renal (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses). • Efectos extrapiramidales, en especial la acatisia (basal, durante el incremento de dosis, a los 3 meses y luego anualmente). • Discinesias (basal, a los 3 meses y anualmente). • Electrolitos y hemograma con fórmula y función renal (basal y anual). • Prolactina (solo si hay síntomas). • Electrocardiograma (solo si tratamiento con ziprasidona). <p>Cuando se prescribe medicación a niños y adolescentes con un episodio de manía aguda, se deben seguir las recomendaciones para los adultos con trastorno bipolar, excepto que (especialmente en niños) los fármacos se deben iniciar a dosis más bajas y realizar el escalado de forma más lenta, siempre que sea posible.</p> <p>Cuando exista una respuesta inadecuada a un antipsicótico se puede añadir litio o valproato. El valproato se debe utilizar con cautela en mujeres adolescentes por el riesgo de embarazo y del síndrome de ovario poliquístico (Adaptado de NICE¹).</p>
A	<p>En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de aripiprazol para el tratamiento agudo de las fases maniacas o mixtas, a pesar de existir riesgo de desarrollo de síntomas extrapiramidales y (aunque en un porcentaje menor) de reagudización de manía.</p>
A	<p>En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de risperidona para el tratamiento agudo de los episodios maniacos o mixtos, teniendo en cuenta el riesgo de aumento de los niveles de prolactina y de peso.</p>
B	<p>En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de quetiapina para el tratamiento agudo de los episodios maniacos o mixtos.</p>

B	<p>En pacientes adolescentes con TB I se recomienda considerar el uso de olanzapina para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos, siempre teniendo en cuenta el riesgo de efectos adversos metabólicos y de aumento de peso.</p>
√	<p><i>Depresión aguda</i></p> <p>En niños y adolescentes con trastorno bipolar que experimentan síntomas depresivos leves, puede no considerarse necesario añadir un tratamiento inmediato, pero deben ser monitorizados semanalmente y se les debe ofrecer un apoyo adicional en casa y en el colegio.</p> <p>Aquellos con síntomas depresivos que necesitan tratamiento deben ser tratados por clínicos especializados. A falta de evidencia específica en esta población, el tratamiento debe ser como en los adultos con trastorno bipolar excepto que se debe considerar siempre añadir una psicoterapia estructurada para tratar la depresión además de la medicación profiláctica.</p> <p>Si no ha habido respuesta a la psicoterapia para la depresión combinada con la medicación profiláctica después de 4 semanas, los prescriptores deben considerar iniciar tratamiento psicofarmacológico para la depresión, siguiendo las pautas utilizadas para el tratamiento de la depresión mayor en niños y adolescentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Añadir fluoxetina, comenzando por 10 mg/d, e incrementando a 20 mg/d si es necesario. • Utilizar un ISRS alternativo (sertralina o citalopram) si no hay respuesta a la fluoxetina en un ensayo adecuado. <p>Si sigue sin haber respuesta se debe derivar a un especialista en trastornos afectivos.</p> <p>Para adolescentes mayores se deben seguir las recomendaciones de tratamiento de la depresión aguda en los adultos (Adaptado de NICE¹).</p>
B	<p>En pacientes adolescentes con trastorno bipolar con predominio de recaídas del espectro depresivo se puede considerar complementar el tratamiento farmacológico con tratamiento psicoterapéutico familiar para adolescentes (Family Focused Treatment for Adolescents, FFT-A)</p>
√	<p><i>Tratamiento a largo plazo</i></p> <p>El tratamiento de mantenimiento de niños y adolescentes con trastorno bipolar debe ser realizado por clínicos especializados. Puesto que no existen estudios específicos disponibles con menores, el tratamiento debe ser como para los adultos teniendo muy en cuenta los efectos secundarios</p> <p>Los padres y cuidadores deberían recibir apoyo para ayudar al paciente a mantener un estilo de vida regular.</p> <p>El centro educativo debe estar informado (con el permiso del paciente y de sus padres) acerca del tratamiento.</p>

Recomendaciones en el embarazo y la lactancia

Principios generales del tratamiento del TB en las mujeres que están considerando un embarazo o que están embarazadas

√	<p>Se debería informar de los riesgos posibles o conocidos de tratar el trastorno bipolar durante el embarazo frente a no tratarlo, incluyendo la repercusión que puede tener sobre el feto y la madre la presencia de un trastorno bipolar no tratado, también el riesgo de recaída en el posparto y el potencial efecto de la medicación sobre la fertilidad.</p>
√	<p>Se debería considerar un mayor número de visitas al especialista de salud mental y trabajar estrechamente junto con los obstetras.</p>
√	<p>Sería conveniente que toda mujer embarazada con trastorno bipolar pudiera contar con la</p>

	posibilidad de un apoyo psicoterapéutico desde el inicio del embarazo hasta el puerperio.
√	Se debería desarrollar lo antes posible junto con la paciente y pareja un plan en el que conste el consentimiento informado escrito del tratamiento durante el embarazo, parto y período postnatal, y compartir la información continuamente con su ginecólogo y médico de atención primaria y ser considerado embarazo de alto riesgo. La información acerca de la medicación debería incluirse en el plan del parto y en las anotaciones de cuidados postnatales.
√	Si una mujer embarazada con trastorno bipolar está estable con un antipsicótico y es probable que tenga una recaída sin medicación, debería mantener el tratamiento antipsicótico a la dosis más baja posible, y monitorizar la ganancia de peso y la glucemia, ante el elevado riesgo de desencadenarse una diabetes.
√	Los siguientes fármacos se deberían evitar prescribir de rutina en una mujer embarazada con trastorno bipolar: <ul style="list-style-type: none"> • Litio • Valproato • Carbamacepina • Paroxetina • Lamotrigina • Tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas

Mujeres que pueden planificar un embarazo

√	En mujeres con un trastorno bipolar que están considerando quedarse embarazadas, si hay otra alternativa, generalmente se debería aconsejar discontinuar el tratamiento con valproato, carbamacepina y lamotrigina, y considerar un tratamiento profiláctico alternativo (como un antipsicótico).
√	A las mujeres que están tomando un antipsicótico y están planificando un embarazo, se les debería avisar que el aumento de los niveles de prolactina asociados a algunos antipsicóticos reducen las posibilidades de concepción y considerar un tratamiento alternativo.
√	Si una mujer en tratamiento profiláctico con litio planea quedarse embarazada, se deberían considerar las siguientes opciones: <ul style="list-style-type: none"> • Si la paciente está eutímica, asintomática desde hace mucho tiempo y se consideran pocas probabilidades de recaída, se podría optar por la supresión de la medicación, después de una adecuada información sobre riesgos y beneficios, de manera paulatina, incrementando las visitas de seguimiento y dejando abierta la posibilidad de reiniciar el tratamiento a partir del segundo trimestre si fuera necesario. • Si la paciente no está bien o tiene un riesgo alto de recaída: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cambiar gradualmente a un antipsicótico. ○ Continuar el tratamiento con litio, tras exponer los riesgos en un consentimiento informado escrito, sobre todo si la mujer ha tenido embarazos previos complicados con trastorno bipolar, y más si los síntomas respondieron entonces bien al litio. • Si la mujer desea suspender el tratamiento estabilizador, hacerlo siempre de forma gradual y si es posible reintroducir la medicación estabilizadora en el segundo trimestre si no tiene pensado la lactancia y sus síntomas han respondido mejor a litio que a otros fármacos en el pasado • Si la mujer continúa tomando litio durante el embarazo se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36, luego semanalmente hasta el parto y menos de 24 horas tras el mismo. Sería conveniente fraccionar la dosis de litio hasta en cuatro tomas al día durante el embarazo así como control ecocardiográfico durante las semanas 18-20 de gestación.
√	Si una mujer que está planificando un embarazo tiene un episodio depresivo tras dejar la medicación profiláctica, se ofrecerá terapia psicológica, si no responde sería conveniente tratarla igual que la depresión bipolar en paciente no embarazada y se aconsejará posponer planificación embarazo hasta recuperarse.

Mujeres con un embarazo no planificado

√	Si una mujer con trastorno bipolar tiene un embarazo no planificado: <ul style="list-style-type: none"> • Se debería confirmar el embarazo lo antes posible. • Si está tomando valproato, carbamacepina o lamotrigina sería conveniente aconsejar su retirada, intentar sustituirlo por un antipsicótico como medicación profiláctica. • Si se confirma el embarazo en el primer trimestre y está tomando litio, si la mujer está estable desde hace mucho tiempo y su historia sugiere escaso riesgo de recaída, podría considerarse, tras adecuada información de riesgos beneficios, la suspensión del litio gradualmente en 1-2 semanas, y sería conveniente informar que esta medida no suprime el riesgo de defectos cardíacos en el feto; si tiene un alto riesgo de recaída podría ser más adecuado mantener el tratamiento. Si se suspende la medicación se ofrecería un antipsicótico como medicación profiláctica.
√	Si la mujer continúa con el tratamiento con litio durante el embarazo, se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36. Después, semanalmente, hasta el parto y 24 horas tras el mismo. Habría que ajustar las dosis para mantener las litemias en rango terapéutico y asegurarse de que la paciente ingiera una cantidad adecuada de líquido.
√	Sería conveniente ofrecerle la posibilidad de un screening apropiado y consejo sobre la continuación del embarazo, la necesidad de monitorización adicional y los riesgos para el feto si permanece con la medicación.
√	Si la mujer continúa con un embarazo que no ha sido planificado, sería conveniente que el recién nacido tenga una valoración pediátrica completa, así como ayuda tanto médica como social para la madre y el niño.
√	Si se identifican malformaciones congénitas sería conveniente ofrecer consejo. Debe proporcionarse apoyo psicológico a una mujer que concibe un niño con malformaciones, tanto si decide continuar con el embarazo como si no.

Episodio agudo de manía en mujeres embarazadas

√	Si una mujer embarazada que no toma medicación desarrolla un episodio maniaco agudo se debería considerar un antipsicótico, de ellos del que se tiene más datos de seguridad es el haloperidol, a la dosis más baja posible y monitorizar estrechamente a la mujer.
√	Si una mujer embarazada desarrolla un episodio maniaco agudo mientras está tomando medicación profiláctica, se debería: <ul style="list-style-type: none"> • Comprobar la dosis del tratamiento y su adherencia. • Aumentar la dosis si la mujer está tomando un antipsicótico o considerar el cambio a un antipsicótico si no lo está tomando. • Si no responde a los cambios del tratamiento o la dosis y la manía es grave considerar el uso de TEC, y excepcionalmente litio.

Episodio agudo de depresión en mujeres embarazadas

√	Para síntomas depresivos leves en una mujer embarazada con trastorno bipolar se debería considerar tratamiento psicológico.
√	Para síntomas depresivos moderados-graves en mujeres embarazadas con trastorno bipolar se debería considerar: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento psicológico para síntomas moderados. • Tratamiento combinado de psicoterapia con medicación en episodios depresivos graves. • Hay que tener en cuenta la falta de datos en el embarazo o los posibles efectos adversos de algunos de los regímenes terapéuticos indicados en la depresión. Si está en tratamiento estabilizador con litio se debería comprobar si toma la dosis adecuada y ajustarla, teniendo en cuenta el riesgo de defectos cardíacos en el feto en el primer

	<p>trimestre. La quetiapina debería ser considerada aunque hay que tener en cuenta que los datos en embarazo son limitados.</p> <ul style="list-style-type: none"> En casos que se decida y haya respuesta previa a antidepresivos, los ISRS (excepto paroxetina) en combinación con tratamiento profiláctico sería preferible a otros antidepresivos porque es menos probable un viraje con ISRS que con ADT. Hay que monitorizar estrechamente si hay signos de viraje y suspender los ISRS si el paciente comienza con sintomatología maniforme.
√	La TEC podría considerarse en casos graves resistentes al tratamiento.
√	Se debería informar a las mujeres que toman antidepresivos durante el embarazo de los efectos potenciales de los antidepresivos en el neonato.

Cuidados en el periodo perinatal

√	Las mujeres que reciban tratamiento con litio deberían dar a luz en un hospital que cuente con un psiquiatra y ser monitorizadas estrechamente por el equipo obstétrico. Debería revisarse el equilibrio de líquidos, por el riesgo de deshidratación y toxicidad del litio.
√	Después del parto, si no está tomando medicación y tiene un riesgo elevado de recaída, se debería reiniciar el tratamiento eutimizante tan pronto como la paciente está medicamente estable (cuando se restablezca el equilibrio electrolítico).
√	Si una mujer está tomando litio y tiene un alto riesgo de recidiva maníaca en el periodo postnatal, se debería considerar añadir un antipsicótico.
√	Si la mujer presenta síntomas maníacos graves o psicóticos en el periodo intraparto, deberíamos pensar en sedación rápida con un antipsicótico, mejor que con benzodiazepinas por el riesgo de síndrome hipotónico en el niño. El tratamiento se debería hacer en colaboración con anestesia.

Lactancia

√	<p>Las mujeres con un trastorno bipolar que estén tomando medicación psicotrópica y opten por la lactancia se debería:</p> <ul style="list-style-type: none"> Informar de los riesgos beneficios de la lactancia. No recomendar la lactancia si está tomando antiepilépticos de los que no existen datos suficientes; tampoco se recomienda con litio o benzodiazepinas. Se debería ofrecer un tratamiento profiláctico diferente que pueda usarse durante la lactancia. La carbamacepina y el valproato son fármacos compatibles con la lactancia. Si ya tomaban un antipsicótico durante el embarazo se recomienda mantener el mismo. El riesgo asociado al uso de antipsicóticos parece mínimo aunque hay que tener en cuenta la escasez de datos. Si se inicia un tratamiento antipsicótico de novo se recomienda la opción más segura entre los de mejor perfil de efectividad para cada caso. Se dispone de más datos de seguridad de antipsicóticos típicos y de entre los atípicos risperidona y quetiapina tienen un perfil favorable de relación riesgo-beneficio. No se recomienda clozapina ni olanzapina en este período por un mayor riesgo de reacciones adversas.
√	Si precisa un tratamiento antidepresivo los ISRS serían una buena opción, aunque no la fluoxetina ni el citalopram.

Cuidado del niño

√	Los niños nacidos de madres que han tomado fármacos psicotrópicos durante el embarazo deberían ser monitorizados por los posibles efectos adversos de los fármacos, toxicidad o retirada (por ejemplo, síndrome del niño hipotónico, irritabilidad, llanto continuo, temblores, tironas, inquietud, hipertensión, dificultades para la alimentación y el sueño y raramente crisis). Si a la madre
---	---

	se le prescribió antidepresivos en el último trimestre, estos síntomas pueden ser debidos a un síndrome serotoninérgico más que a un síndrome de retirada, y se debería monitorizar cuidadosamente al neonato (Adaptado de NICE ¹).
--	---

Recomendaciones desde la visión de las personas afectadas y sus familias

Recomendaciones del grupo de familiares

Recomendaciones generales

√	El profesional de referencia de una persona afectada por un trastorno bipolar debería ser accesible a la familia del afectado, y considerar la información aportada por la familia como cuidadores principales. La relación entre familiares y profesionales debería ser abierta y flexible, conjugando el derecho a la confidencialidad del paciente con su derecho y el de su familia a ser bien cuidados.
√	Las intervenciones han de ser coordinadas, concretas y deben responder a las necesidades del paciente. El peso de esa coordinación lo ha de llevar el profesional referente. La oferta de servicios debe responder a las necesidades de los distintos momentos de la enfermedad, y las intervenciones deben ser orientadas y tramitadas por el profesional o el equipo referente en colaboración con el afectado y la familia.
√	Se debería dar información desde el inicio del contacto con los servicios de salud mental, aunque no se conozca el diagnóstico con certeza. Se deberían transmitir a afectado y familia las posibilidades diagnósticas en un lenguaje comprensible junto a una información general y unas pautas de manejo básicas.
√	Se debe dar el mismo trato al trastorno bipolar que a otras enfermedades físicas, en un doble sentido: se deben ofrecer todos los niveles de atención o todos los recursos que en otras enfermedades físicas, y no se deben dejar de tratar enfermedades físicas que pueden estar presentándose por el hecho de tener diagnosticada una enfermedad mental.
√	Los psiquiatras deben ser reactivos a los cambios, o a la ausencia de estos, probando nuevas opciones terapéuticas en un tiempo razonable.

Situaciones de crisis

√	Deben potenciarse intervenciones más tempranas y de carácter preventivo, educando a los familiares en pautas de reconocimiento y escuchando la información relevante que aportan con el propósito de evitar situaciones de internamiento.
√	Los procedimientos de internamiento deberían ser tramitados con fluidez y agilidad, evitando la intervención de terceros si no es necesario. Los ingresos deberían ser facilitados por el equipo de salud mental cuando estén indicados.
√	Los procedimientos coercitivos deben estar protocolizados y aplicarse cuando sea estrictamente necesario, respetando la dignidad de la persona.

Depresión y prevención del suicidio

√	Se debería dar apoyo y formación a los familiares para el manejo de las fases depresivas y del
---	--

	riesgo suicida. Trabajar específicamente pautas concretas para abordar estos momentos de riesgo suicida. Potenciar las “escuelas de familias”.
√	Deberían potenciarse las campañas informativas generales, que se proporcione información sobre depresión y suicidio en los medios de comunicación. Proporcionar formación tanto a profesionales sanitarios como no sanitarios (SAMUR, policías, bomberos...).

Fase de mantenimiento. Eutimia

√	Los servicios de salud mental deben cubrir las necesidades de rehabilitación, de ocio y tiempo libre, de empleo, de vivienda, que presentan los afectados por trastorno bipolar en fase de eutimia. Los servicios generales deben contar con recursos suficientes para responder adecuadamente a las demandas de los afectados por trastorno bipolar.
√	Se debería prestar una atención regular a los afectados también en la fase de mantenimiento, pudiendo disponer de asistencia psicológica si lo requieren. Los servicios de salud mental deberían ofrecer psicoeducación y psicoterapia tanto a familias como a afectados.
√	El profesional de referencia, debería poseer información actualizada de todos los recursos de los cuales se pueda beneficiar el paciente afectado por trastorno bipolar y poder recomendar y gestionar la derivación a estos, si se precisa. Los servicios de salud mental deberían ofrecer un listado de recursos suficientemente descritos y con un perfil de pacientes idóneos definido, así como, en la medida de lo posible, explicitadas las actividades que se realizan.

Otros profesionales

√	Todos los profesionales de los equipos de salud mental y de los recursos rehabilitadores deberían ser visibles y accesibles para afectados y familiares y participar en los planes de continuidad de cuidados de las personas afectadas por trastorno bipolar.
---	--

El papel de las asociaciones

√	Las asociaciones tendrían que cumplir una función informativa, reivindicativa, de apoyo y de ayuda mutua. Deberían ser un medio de interlocución con la administración sanitaria.
---	---

Estigma

√	Debería haber más campañas contra el estigma en los medios de comunicación y que se hicieran visibles.
---	--

Recomendaciones del grupo de usuarios

Proceso diagnóstico

√	El proceso diagnóstico debe llevarse a cabo lo más breve y eficazmente posible. Se debería poder contar con la posibilidad de que haya varias opiniones paralelas cuando no hay un diagnóstico de certeza, de que intervengan diferentes profesionales en el proceso, apoyándose en la utilización de cuestionarios de manera rutinaria.
---	--

Aspectos de las intervenciones

√	El trato a las personas con trastorno bipolar debe ser como el proporcionado en otras enfermedades, que no se estigmatice ni se culpabilice por padecerla.
√	Todos los profesionales que intervienen en los tratamientos de personas con enfermedad mental deberían tener información y formación suficiente, destacando habilidades que propicien un trato empático y cercano.
√	Las intervenciones farmacológicas deberían ser revisadas con suficiente frecuencia. Debe haber un límite temporal flexible después del cual se debe modificar un tratamiento si no produce los cambios esperados. Se debe informar de los posibles efectos secundarios
√	Desde los servicios de salud públicos se deben proporcionar tratamientos adecuados a los distintos momentos de la enfermedad y que respondan a la diversidad de necesidades de los afectados; de información y orientación, psicoterapéuticas, laborales, de ocio y tiempo libre. Se deben potenciar los dispositivos intermedios, así como facilitar la información y el acceso a los diferentes perfiles profesionales.
√	Desde los servicios públicos de salud, deberían proporcionarse folletos informativos no sólo de síntomas de alarma de la enfermedad, también de los tratamientos, que se incluyan las voluntades anticipadas, direcciones de sitios donde se informa a las personas, listado de todas las asociaciones, de páginas Web donde las personas con trastorno bipolar se puedan dirigir.

El papel de las familias

√	Es necesario contar con las familias de los afectados en todas las fases del proceso, definiendo los términos de esta relación y con autorización de la persona afectada. Los familiares deben poder contar con ayuda directa si la requieren.
√	Se debería facilitar el acceso al tratamiento para hijos de personas con trastorno bipolar siempre que sea necesario y en coordinación con otros profesionales implicados.

Situaciones de crisis y condiciones de hospitalización

√	Los afectados por trastorno bipolar tendrían que tener la posibilidad de delegar o autorizar a un familiar para que en situaciones críticas pudiera acceder al médico y solicitar asistencia. El acceso a la atención urgente debería ser fácil y rápido. Debería haber cauces de coordinación establecidos entre los equipos de salud mental y los de atención en crisis.
√	Los ingresos deberían durar el tiempo necesario, la atención debería ser frecuente, con profesionales adecuadamente formados, y procurando un trato digno y respetuoso con los derechos de los afectados.
√	La atención domiciliaria en crisis debería ser una opción al ingreso hospitalario en aquellos casos que se ajusten a las indicaciones, y estar disponible en todo el territorio.

Prevención del suicidio

√	Se debe abordar de manera directa el riesgo suicida. Deben existir y difundirse guías clínicas de detección y actuación ante la presencia de riesgo suicida dirigidas a profesionales, familiares y usuarios.
---	---

Aspectos jurídico-legales

√	Desde los servicios de salud públicos, se debería informar a pacientes y familiares de las posibilidades existentes en el ámbito jurídico sobre materias que competen a los afectados y de manera preferente en caso de necesidad.
√	Debería haber un cauce accesible y gratuito, que permitiera de manera voluntaria, determinar lo que cada persona quisiera o no que ocurriera con su tratamiento en caso de crisis. Facilitar el acceso al documento de voluntades anticipadas.

Representación, asociacionismo y lucha contra el estigma

√	Debe haber una tendencia creciente desde la administración a incorporar la voz del usuario en la formación, organización de los servicios, representación en órganos colegiados y en los equipos de salud mental. Se deberían difundir iniciativas de buenas prácticas en este sentido.
√	Deberían potenciarse y apoyarse económicamente desde la administración proyectos concretos de difusión y conocimiento de la enfermedad mental y de lucha contra el estigma llevados a cabo desde asociaciones de usuarios.
√	Las asociaciones de usuarios deben tener la misma consideración que las de familiares de cara a ayudas de la administración, y si se les delegan servicios que en principio deberían ofrecer los servicios públicos, debería contemplarse la dotación económica correspondiente.

Recomendaciones para la investigación

Recomendaciones de investigación en el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

√	Sería aconsejable establecer mejor el perfil de pacientes a los que estaría indicado asociar un antipsicótico atípico al tratamiento habitual con estabilizadores.
√	También sería aconsejable establecer mejor el perfil de pacientes en los que estaría indicado un tratamiento con antipsicóticos atípicos en monoterapia frente al uso de litio y otros estabilizadores.
√	Sería aconsejable poder establecer pautas, basadas en datos científicos, respecto al tiempo que los pacientes bipolares deben mantener el tratamiento de mantenimiento.
√	Se debe incluir un estudio más detallado en todas las investigaciones con tratamientos farmacológicos sobre las consecuencias en la salud física de los pacientes.

Recomendaciones de Investigación en las intervenciones psicosociales

√	Se recomienda que futuros estudios evalúen los mediadores y moderadores que influyen en la eficacia de los distintos tratamientos psicológicos. Sería conveniente evaluar en mayor profundidad si aspectos como el estado sintomático del paciente o el número de episodios previos influyen en la respuesta terapéutica. Convendría analizar si existen diferencias entre los mecanismos que resultan eficaces para la prevención de episodios depresivos y aquellos que actúan sobre la prevención de los episodios maníacos. Así como determinar cuáles son los componentes específicos de las intervenciones que explican los efectos terapéuticos.
√	Se debería analizar más la eficacia de las intervenciones psicosociales en pacientes con trastorno bipolar que presenten otras comorbilidades como el abuso de sustancias.

√	Se recomienda que se lleven a cabo seguimientos prolongados que permitan evaluar si la eficacia de las intervenciones se mantiene a largo plazo.
√	Se recomienda que se analice si existe una duración óptima para que las intervenciones sean más eficaces.
√	Se recomienda que se incremente el número de estudios metodológicamente rigurosos que evalúen distintos tipos de intervenciones incluyendo tamaños de las muestras más amplios y siendo replicados en distintos centros.
√	Se recomienda que se lleven a cabo análisis coste-beneficio de los tratamientos psicológicos.
√	Se recomienda protocolizar más específicamente los tratamientos psicológicos, comparando, por ejemplo, las intervenciones breves con los tratamientos psicológicos más estructurados.
√	Se recomienda estudiar la eficiencia comparativa de los tratamientos en formato individual y grupal, y valorar también los posibles efectos adversos y la aceptabilidad de las intervenciones.
√	Se recomienda estudiar con más detalle las variables predictoras que influyen en la eficacia de los distintos tratamientos psicológicos.
√	Se recomienda ampliar las muestras de los estudios sobre intervenciones familiares incluyendo aspectos sobre

Recomendaciones de Investigación en los Programas Asistenciales

√	Se recomienda realizar estudios que evalúen la efectividad y eficiencia de los distintos programas asistenciales en relación a la atención con las personas con trastorno bipolar.
√	Se recomienda realizar estudios que evalúen la eficacia, efectividad y eficiencia de las intervenciones psicofarmacológicas, psicosociales y organizativas en las primeras etapas del TB.
√	Se recomienda investigar las barreras existentes en los profesionales y equipos para que estos proporcionen efectivamente las intervenciones psicosociales que han demostrado eficacia y eficiencia.
√	Se recomienda profundizar en las estrategias de prevención del suicidio en personas con TB y estudiar la efectividad de las mismas.

Recomendaciones de Investigación en situaciones especiales

√	Se recomienda realizar estudios sobre estabilidad diagnóstica, comorbilidad, psicofarmacología e intervenciones psicosociales en niños y adolescentes que reciben el diagnóstico de trastorno bipolar, así como específicamente sobre el tratamiento de la depresión de estos niños y la comorbilidad con el TDAH.
√	Se recomienda realizar estudios de detección y tratamiento precoz del TB en niños y adolescentes.
√	Se recomienda realizar estudios sobre la eficacia de los tratamientos psicológicos en mujeres embarazadas con TB.
√	Se recomienda realizar estudios sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos y psicológicos en personas mayores.

Recomendaciones de Investigación en relación a las personas afectadas y sus familias

√	Sería aconsejable diseñar y desarrollar investigaciones por parte de personas con enfermedad mental y sus familias con el fin de conocer de primera mano su perspectiva de los tratamientos, procesos de recuperación y necesidades percibidas.
---	---

1. Introducción

El Trastorno Bipolar es un trastorno mental grave y recurrente que se extiende a lo largo de la vida y que se caracteriza por oscilaciones en el estado de ánimo con fases de manía, hipomanía o mixtas que generalmente se alternan con episodios depresivos.

Clínicamente se distinguen varias formas según los episodios que predominen. De acuerdo con los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, décima versión (CIE-10) y los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta versión (DSM-IV) los pacientes con Trastorno Bipolar I (TB I) tienen al menos un episodio de manía franco o un episodio mixto y pueden tener antes o después episodios depresivos. En el Trastorno Bipolar II (TB II) el sujeto experimenta síntomas maníacos menos graves que se denominan fases hipomaníacas y episodios depresivos. También distingue la Ciclotimia en la cual se alternan la hipomanía con los cuadros depresivos subclínicos. Aunque existen ligeras variaciones en la clasificación de la CIE-10, se aceptan estos tipos fundamentales como dentro de lo que se denomina “Espectro Bipolar”.

Es un trastorno relativamente frecuente con una prevalencia a lo largo de la vida aproximada entre el 0,5 y el 1,6% en muestras en población general³⁻⁶. Ocurre en todas las edades, aunque el pico de presentación es entre los 15 y los 25 años. El TB I presenta una prevalencia a lo largo de la vida entre el 0.5 y 1.6% según los distintos estudios^{3,5,7-10} mientras que la del TB II oscila entre el 0.9 y 1.6%^{7,11}. Si se consideran síntomas subumbrales y trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún TB específico, esta cifra puede ascender al 2.4%¹². Cuando el comienzo se produce por encima de los 60 hay que sospechar una causa orgánica del trastorno. Los casos con un comienzo más temprano están más asociados a factores genéticos. En las formas graves se presenta por igual en hombres y en mujeres.

El TB constituye la sexta causa de discapacidad (según el estudio Global Burden Disease, 1996¹³ y supone una gran carga global para el paciente, afectando a su calidad de vida, funcionamiento cotidiano, educación, trabajo, relaciones familiares y sociales^{14,15}. Los estudios muestran un retraso medio en el diagnóstico correcto de al menos 10 años¹⁶, y aunque existen tratamientos biológicos y psicosociales que han demostrado su eficacia, metodológicamente hay una disparidad en la solidez de los datos y se requiere una revisión actualizada de los mismos. El retraso en el diagnóstico afecta especialmente de forma negativa a los pacientes con inicio precoz de la enfermedad, en la medida en que impide un adecuado desarrollo en las etapas infanto-adolescentes, claves en la conformación de la personalidad, las relaciones sociales y las expectativas académicas y laborales. Por otra parte, la complejidad del trastorno y su tratamiento exige revisiones actualizadas de los distintos abordajes clínicos y psicosociales que han demostrado eficacia, tanto en las fases agudas como durante el seguimiento, para incorporar en nuestro sistema sanitario aquellas intervenciones que han evidenciado su efectividad terapéutica, sobre todo de cara a mejorar el funcionamiento y calidad de vida y la adherencia del tratamiento.

El curso de la enfermedad es muy variable; aproximadamente el 90% de los pacientes que han tenido un episodio maníaco presentan un nuevo episodio afectivo. Los pacientes con TB no tratado tienen unos 10 episodios maníacos o depresivos a lo largo de la vida, con una duración de estos y de los períodos interepisódicos que se suelen estabilizar a partir de la cuarta o quinta fase. De un 10 a 15% presentan más de 3 episodios al año, es decir son “cicladores rápidos” (CR) y pueden tener una recuperación total o parcial entre ellos y cambiar de polaridad. Algunos pacientes tienen una discapacidad persistente con sintomatología leve y deterioro cognitivo entre los episodios.

El TB se considera un trastorno mental grave ya que produce una importante afectación en el funcionamiento de los sujetos y en su bienestar, con repercusiones tanto durante los episodios como en los períodos intermedios. Tanto en las fases maníacas como en las depresivas puede asociarse sintomatología psicótica congruente o no con el estado de ánimo. La necesidad de hospitalización es frecuente, sobre todo en las fases maníacas. Claramente se ha encontrado una asociación entre el TB y un incremento de la morbilidad y mortalidad de los sujetos afectados. Las tasas de mortalidad por cualquier causa son de 2 a 3 veces mayores que en la población general. El incremento de la morbilidad se atribuye generalmente a los factores de estilo de vida asociados al trastorno y al abuso de sustancias que con frecuencia se produce durante o entre los episodios. Las tasas de suicidio son altas entre las personas con TB. Se estima que entre el 10 y

el 15% de los pacientes con TB I cometen suicidio. Esto es más frecuente durante las fases depresivas o en las mixtas. Al menos un tercio de los pacientes ha realizado algún intento de suicidio. También el ámbito de las relaciones interpersonales y del funcionamiento psicosocial se ve frecuentemente afectado como consecuencia tanto de los comportamientos realizados durante las fases activas (ya sean maníacas, ya sean depresivas) como de la sintomatología residual que puede persistir en los períodos de eutimia. Se estima que más del 60% de las personas diagnosticadas de TB I experimentan dificultades laborales o interpersonales, y tienen tasas de divorcio 2 ó 3 veces más altas que la población general.

El tratamiento del TB tiene dos pilares básicos que se han desarrollado de forma desigual. Por una parte los tratamientos psicofarmacológicos de las fases agudas tanto maníacas como depresivas, y la profilaxis con estabilizadores del ánimo. Por otra las intervenciones psicosociales, fundamentalmente de tipo psicoeducativas que están introduciéndose recientemente en la práctica clínica. Probablemente el TB es uno de los trastornos mentales graves en los que es más arduo realizar investigación ya que se dan una serie de circunstancias que la dificultan. Una de las razones tiene que ver con su carácter episódico reversible, en el que se pueden producir remisiones espontáneas, que pueden incluso afectar a los resultados de los estudios de tratamientos en la fase aguda. Otra razón tiene que ver con la capacidad para reclutar pacientes para los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que se ve afectada tanto por los estados maníacos como depresivos. La dificultad de realizar estudios a muy largo plazo que nos permitan conocer la efectividad en la prevención de aparición de nuevas fases de los estabilizadores del estado de ánimo, es sin duda una de las más importantes; y en aquellos casos de tratamientos más antiguos en los que la experiencia clínica nos ha demostrado su utilidad existen pocos estudios metodológicamente rigurosos que los avalen.

En la práctica clínica se producen una serie de dificultades que justifican la elaboración de una Guía que nos permita mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos trastornos en nuestro sistema sanitario. La primera de ellas, de gran importancia, es la dificultad para un diagnóstico precoz. Como se ha señalado, el retraso medio en diagnosticar el TB es de 10 años lo que supone una gran repercusión clínica y de pronóstico de la enfermedad. Cuando esto se realiza la utilización de los tratamientos psicofarmacológicos, aunque conocidos, requiere un cuidadoso manejo por parte de los profesionales, y requiere un control frecuente de sus posibles repercusiones somáticas. Como en otras enfermedades crónicas, la adherencia a los tratamientos prescritos no es buena, existiendo estimaciones de que casi el 50% de los pacientes no sigue adecuadamente dicho tratamiento. Las intervenciones psicoeducativas que entre otros objetivos tienen el de la mejora de dicha adherencia, aunque cuentan con datos sólidos que apoyan su uso están todavía escasamente implementados, y es necesario impulsar su implantación.

Con el objeto de solventar estas dificultades se han desarrollado en la última década una serie de GPC para la atención de los Trastornos Bipolares por parte de diversas instituciones internacionales. Las más reconocidas son las de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA)^{17, 18}, la de Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT, con versiones de 1997, 2005 y actualización de 2009¹⁹⁻²¹), la de The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP, con versiones de 2002-4²²⁻²⁴ y actualizaciones de 2009-10^{25, 26}), la de British Association for Psychopharmacology (BAP)²⁷, la del Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)²⁸, la del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)²⁹, y la del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹.

En resumen, podemos justificar la necesidad de realizar una GPC para la atención a los Trastornos Bipolares porque:

- Se trata de un trastorno grave con importantes repercusiones para la salud del paciente y para su entorno
- Es un trastorno suficientemente prevalente (alrededor de un 1%)
- Existe un retraso constatado en el diagnóstico correcto de al menos 10 años
- Aunque existen tratamientos psicofarmacológicos que han demostrado su eficacia, metodológicamente hay una disparidad en su solidez y se requiere una revisión actualizada de los mismos. Por otra parte, su dificultad de manejo y la frecuente politerapia exige una mayor claridad en cuanto su prescripción y control de su seguimiento. Es necesario también desarrollar estrategias que mejoren su cumplimiento.
- Las intervenciones psicosociales que se han demostrado eficaces, deben implantarse de manera generalizada en nuestro sistema sanitario.

Dentro del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud español, una de las estrategias fundamentales es mejorar la práctica clínica a través de la elaboración y uso de GPCs vinculadas a las estrategias en salud. En esta línea se ha impulsado la elaboración, siguiendo las recomendaciones metodológicas del Proyecto Guía Salud, de GPCs en problemas de salud mental como Trastornos de la Conducta Alimentaria, Ansiedad, Depresión, Esquizofrenia y Trastorno Bipolar. La presente guía nace de un convenio suscrito entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Universidad de Alcalá, vinculado a la Estrategia en Salud Mental, participando la Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN) como promotora y gestora del proyecto.

2. Alcance y Objetivos

2.1. Alcance

2.1.1. Población diana

La presente guía pretende dar respuesta al diagnóstico e intervenciones realizadas en la población con diagnóstico de trastorno bipolar (TB).

Los **grupos que la GPC cubre** son:

- Adultos, adolescentes y niños que cumplan criterios diagnósticos de TB.

Los **grupos que la GPC no cubre** son:

- Pacientes diagnosticados de Trastorno Esquizoafectivo.
- Pacientes con otros cuadros afectivos distintos del TB (Depresión Mayor, Distimia, Ciclotimia...).

2.1.2. Ámbito y niveles asistenciales que cubre la GPC

Esta GPC incorporará recomendaciones para la atención proporcionada a las personas afectadas de TB desde los dispositivos asistenciales del SNS, tanto la atención primaria de salud (APS), como la especializada. En concreto:

- Atención Sanitaria Primaria y Especializada (Servicios de Psiquiatría y Salud Mental):
 - Centros de Salud Mental de Adultos.
 - Centros de Salud Mental Infanto-juvenil.
 - Servicios de Urgencia.
 - Unidades de Hospitalización de Agudos y Subagudos.
 - Hospitalización Parcial.
 - Dispositivos de atención a pacientes con dependencia a sustancias.
 - Centros de Atención Primaria de Salud, etc.
- Además la GPC, pese a no dar recomendaciones específicas, será de interés para otros recursos, como Centros de Rehabilitación Psicosocial, Miniresidencias, Centros de Día, Centros de Apoyo Comunitarios, y otros dispositivos de rehabilitación.

2.1.3. Ámbitos clínicos e intervenciones

Las áreas clínicas que la GPC incluirá son:

- Prevención secundaria (detección precoz) y terciaria.
- Diagnóstico: descripción y confirmación de los criterios diagnósticos en uso y validez de las pruebas diagnósticas.
- Intervenciones: valoración del uso apropiado de las mismas, su indicación y uso en las distintas fases del trastorno. Se revisarán los siguientes tipos de intervención:
 - Tratamientos farmacológicos.
 - Terapia electroconvulsiva y otros tratamientos biológicos no farmacológicos.
 - Intervenciones psicosociales.
 - Cuidados de enfermería.

- Red asistencial, programas y dispositivos.

La GPC no cubrirá aspectos relacionados con la prevención primaria del TB ni con el cálculo coste/efectividad de las intervenciones.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo Principal

El **objetivo** de esta GPC es elaborar unas recomendaciones sobre las actuaciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación para la atención a pacientes con TB aplicables sobre todo en los servicios de salud mental públicos. Tiene por objeto dar apoyo al profesional en la toma de decisiones y mejorar la adecuación del tratamiento al paciente al ofrecerle las opciones asistenciales más adecuadas y efectivas.

2.2.2. Objetivos Específicos

Los **objetivos específicos** de la GPC son:

- Facilitar la detección precoz y la atención temprana del TB. Cabe señalar que el diagnóstico precoz en población infanto-juvenil es especialmente importante porque el adecuado manejo de la enfermedad puede prevenir la pérdida de oportunidades sociales, educativas y laborales que a la vez influyen en el impacto de la enfermedad en la edad adulta.
- Contribuir a realizar de manera adecuada la evaluación y el diagnóstico del paciente con TB incluyendo diagnósticos de enfermería como la taxonomía de la North American Nursing Diagnosis Association (NANDA) y sus clasificaciones Nursing Outcome Classification (NOC) y Nursing Intervention Classification (NIC) así como la identificación del riesgo de suicidio y/o de alteraciones somáticas.
- Ayudar a elaborar un plan de atención integral individualizado del paciente con TB, considerando intervenciones biológicas y psicosociales:

Intervenciones biológicas:

- Tratamientos farmacológicos incluyendo tipo, dosis, duración, efectos secundarios, interacciones, otros problemas asociados a la medicación así como la adherencia y el cumplimiento terapéutico.
- Terapias biológicas no farmacológicas como la terapia electroconvulsiva (TEC) la estimulación magnética transcraneal o la fototerapia.

Intervenciones psicosociales:

- Tratamientos psicológicos y psicosociales incluyendo tipo, formato, frecuencia, duración e intensidad así como la adherencia y el cumplimiento terapéutico.

Programas asistenciales, dispositivos y ámbitos de intervención

- Dispositivos, ámbitos de intervención e itinerarios sanitarios asistenciales adecuados que optimicen el seguimiento y la continuidad de cuidados (centros de atención primaria, de salud mental, de rehabilitación, hospitales de día, ...).
- Programas específicos adecuados para el tratamiento del TB en la red asistencial (programas de continuidad de cuidados, tratamiento asertivo comunitario, gestión de casos, ...).

- Formas efectivas de acceder a la inserción laboral o a la formación (centro ocupacional, centro especial de trabajo, orientación formativa, continuidad de estudios, ...).
- Dispositivos sociales de apoyo que faciliten la inserción en la comunidad (clubes sociales, residencias, pisos tutelados, protegidos, ...).

Situaciones especiales

- Facilitar la toma de decisiones clínicas en situaciones especiales (embarazo, lactancia, niños y adolescentes), en presencia de riesgo suicida y/o alteraciones somáticas asociadas al TB y/o su tratamiento así como en caso de comorbilidad.
- Ofrecer un soporte al paciente, familiares, allegados y otros cuidadores del paciente con TB para favorecer su participación en la toma de decisiones.

2.3. Principales usuarios

Los principales **usuarios** de esta GPC son los psiquiatras, psicólogos clínicos, psicólogos sanitarios, enfermeros especialistas en salud mental, trabajadores sociales y educadores, terapeutas ocupacionales, auxiliares psiquiátricos y demás profesionales de la salud mental, así como médicos de atención primaria, enfermeros y otros profesionales de atención primaria de salud que atienden a los pacientes con TB.

3. Metodología

- 3.1. Composición del grupo de trabajo
- 3.2. Estrategia de búsqueda
- 3.3. Evaluación y síntesis de la evidencia
- 3.4. Elaboración de recomendaciones
- 3.5. Colaboración y Revisión externa
- 3.6. Formatos de presentación
- 3.7. Planificación para la revisión y/o actualización

3.1. Composición del grupo de trabajo

Para la elaboración de esta GPC, se constituyó un grupo multiprofesional y de distintos servicios asistenciales, con conocimiento y experiencia sobre el TB y un equipo técnico de apoyo. El Grupo Elaborador de la Guía (GEG) contó con la presencia de psiquiatras, psicólogos clínicos, psicólogos, trabajadores sociales, enfermeros especialistas en salud mental, y miembros del equipo técnico (experto/s en revisiones sistemáticas, lectura crítica, documentalista y personal administrativo). Los profesionales pertenecían a diferentes niveles asistenciales especializados como Centros de Salud Mental Infantil y de Adultos, Unidades de Hospitalización (agudas, breves y hospitalares de día) unidades específicas de TB y Servicios de Rehabilitación. Se estableció que concluido el proceso de elaboración se contaría para la revisión externa con la participación de profesionales de otros niveles asistenciales (Atención Primaria de Salud) y de usuarios (Pacientes, familiares) en la elaboración de las recomendaciones y sus condiciones de aplicación. Todos los participantes firmaron Declaración de Conflicto de Intereses.

El grupo de trabajo que ha desarrollado la GPC se constituyó de un grupo coordinador y un grupo elaborador:

1. Un **grupo coordinador**: llevaron a cabo la organización de la GPC, el establecimiento del alcance y los objetivos, la formulación de las preguntas clínicas, así como los aspectos metodológicos y de apoyo al grupo elaborador. Así mismo incorporaron las aportaciones de los colaboradores expertos y de los revisores externos en la redacción final de la GPC.
2. Un **grupo elaborador**: formado por profesionales asistenciales que se encargaron de la revisión y síntesis de la literatura científica, así como de la elaboración de las recomendaciones que se debían actualizar. Cabe señalar que los miembros de este grupo se dividieron en tres subgrupos que abarcaban los diferentes aspectos tratados en la GPC: a) tratamiento biológico y atención somática; b) intervenciones psicosociales; y c) dispositivos y programas asistenciales.

En el capítulo de autoría y colaboraciones se detalla la afiliación y especialidad de los miembros del grupo de trabajo (coordinador y elaborador).

Tras su composición, el GEG recibió tres talleres (07/05/09, 10/12/09 y 26/02/10) a cargo de Guía Salud sobre lectura crítica de artículos, clasificación de niveles de evidencia y uso del programa OSTEBA que permite extraer una ficha crítica de cada artículo analizado. Además de varias teleconferencias, se realizaron 7 reuniones presenciales con el fin de homogeneizar los criterios de evaluación de la evidencia y coordinar los distintos apartados de la guía. (10/10/2009, 23/11/2009, 4/02/2010, 10/02/2010, 04/03/2010, 21/05/2010, 08/07/2010).

Formulación de preguntas clínicas clave se siguió el formato PICO: paciente / intervención / comparación / outcome o resultado.

3.2. Estrategias de búsqueda

Estudio comparativo y evaluación de GPC

Se estudiaron y compararon las GPC existentes mediante instrumentos específicos de revisión, elaboración de conclusiones y selección de la(s) guía(s) base. A través de la *National Guideline Clearinghouse* se pudo realizar de forma automática la comparación de las GPCs de la *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (AACAP) la *American Psychiatric Association* (APA) y la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)

Para la realización de la valoración de las guías de TB encontradas se utilizó el instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (AGREE) del Manual de Formación elaborado por Osteba y Biblioteca Josep Laporte³⁰. El AGREE es un instrumento diseñado para evaluar la calidad de GPCs. En concreto, el AGREE se organiza en seis dimensiones diferenciadas e incluye un total de 23 ítems cuya valoración se realiza a través de una escala *Likert* de 4 puntos. La evaluación a través del instrumento AGREE de las 7 guías de TB mencionadas anteriormente la realizaron dos evaluadores que posteriormente se reunieron con una tercera persona para llevar a cabo una nueva evaluación del AGREE de forma conjunta (evaluador general). En el Anexo 10 se recogen los resultados de dicha evaluación.

Tras el proceso de evaluación, se identificó como “Guías Recomendables del todo”:

- The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care), publicada en julio de 2006, elaborada por el National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) (CG-38).
- Bipolar affective disorder. A National Clinical Guideline (CG-82) elaborada por Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN) en 2005.

Estos dos documentos fueron los elegidos como referente para la elaboración de la GPC.

Preparación de la búsqueda sistemática de la evidencia

Se hizo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Pubmed, Embase, Psychoinfo, Cinahl y Cochrane, con las siguientes palabras clave y sus posibles variaciones tanto en inglés como en castellano:

- Trastorno bipolar.
- Depresión.
- Manía.
- Hipomanía.
- Ciclotimia.
- Ultradiano.
- Ciclador.

Sobre los resultados obtenidos se filtró en base al tipo de publicación para identificar en otro apartado las Revisiones Sistemáticas y los Metanálisis

- Años: Enero 2005 – Marzo 2010 (completándose mediante búsquedas manuales hasta Octubre 2011)
- Idiomas: Inglés y castellano.
- Bases de datos revisadas:
 - Pubmed: Estrategia basada en NICE adaptada a las posibilidades de recuperación de información de esta base de datos. Años 2005-2010. Última búsqueda bibliográfica hasta el 05/03/10.
 - Embase: Estrategia basada en NICE adaptada a las posibilidades de recuperación de información de esta base de datos. Años 2005-2010. Última búsqueda bibliográfica hasta el 05/03/10
 - Psychoinfo: Estrategia basada en NICE adaptada a las posibilidades de recuperación de información de esta base de datos. Años 2005-2010. Última búsqueda bibliográfica hasta el 05/03/10

- CINAHL: Estrategia basada en NICE adaptada a las posibilidades de recuperación de información de esta base de datos. Años 2005-2010 Última búsqueda bibliográfica hasta el 05/03/10
- Cochrane Library (Wiley). Años 2005-2010. Solo se recuperaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).

Última búsqueda bibliográfica sistemática hasta el 05/03/10.

- Estrategia de Búsqueda: Se describe a modo de ejemplo una de las realizadas en Pubmed. Las otras son análogas a esta, precisando de cambios en la sintaxis y conectores para adaptarse a los motores de búsqueda de cada base de datos. En el Anexo 11 se recoge la sintaxis completa de la búsqueda en Pubmed.
 1. Delimitación del tema: Trastorno Bipolar (todos los conceptos relacionados y sus posibles sinónimos):
(((((((disorder* OR depress*)) AND ((bipolar OR bi polar)))) OR (((hypomani* OR manía* OR manic*) OR (((((cyclothymi* OR rapid* OR ultradian*)) AND ((cycl* OR cyclin* OR cycling))) OR ((RCBD)))))) OR ((bipolar disorder)))
 2. Delimitación de tipo de documentos dentro de los campos MeSH (Medical Subject Headings): Revisión sistemática, Meta-análisis:
Systematic[sb] OR ((meta analys* [Title/Abstract]) OR systematic review [Title/Abstract]) OR ("Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])
 3. Se aplicaron las dos búsquedas consecutivamente. Posteriormente, se aplicaron los siguientes filtros:
Filtro Idiomático: Inglés y Castellano.
Filtro Cronológico: Desde 01-01-2005 hasta 05-03-2010.

La búsqueda a cargo del personal técnico se actualizó periódicamente hasta el 5 de marzo de 2010. A partir de ese momento, los coordinadores de cada grupo se encargaron de la actualización e inclusión de las referencias publicadas desde entonces hasta el momento de clausurar el periodo de revisión (octubre de 2011). Se han incluido referencias posteriores (hasta mayo 2012) propuestas por los colaboradores expertos y revisores, una vez comprobado que reunían los criterios de calidad exigidos en esta GPC.

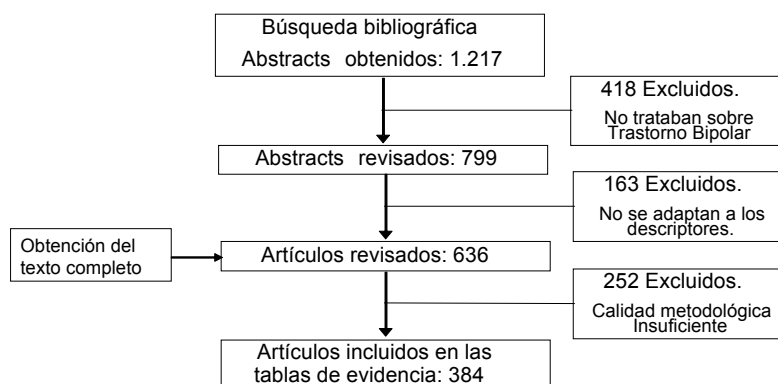
En los talleres y reuniones de coordinación se propuso incluir también posters y ponencias presentadas a eventos científicos recientes, considerando ese material como el paso previo a la publicación de artículos relevantes plenamente integrables en el cuerpo de evidencias a evaluar. Si bien no se llegó a evaluar ninguna de estas referencias para su inclusión en la guía, los coordinadores valoraron en cada caso la importancia de ese material.

La búsqueda bibliográfica identificó 1.217 artículos que reunían los criterios. Tras un primer filtro para identificar los que se centraban en el tema de la guía, se redujo a 799 referencias, las cuales fueron evaluadas por los coordinadores y asignadas a los grupos temáticos. Se consiguieron 636 artículos a texto completo, que se distribuyeron entre los miembros de los distintos subgrupos para su evaluación.

Tras un segundo filtro, se obtuvieron 384 artículos que se decidieron evaluar para la guía, los cuales fueron enviados a los coordinadores de los subgrupos y posteriormente asignados a sus miembros.

En el Anexo 11 se detalla el procedimiento de búsqueda bibliográfica y se adjunta la relación de los textos recogidos en las tablas de evidencia.

Figura 1. Flujo de las referencias bibliográficas de la GPC



3.3. Evaluación y síntesis de la evidencia

Siguiendo las recomendaciones del Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud³¹ se procedió a los siguientes pasos: una vez finalizada la búsqueda bibliográfica, se llevó a cabo un primer cribado de los artículos encontrados. Se desecharon los artículos que, según título y resumen, no podían responder a las preguntas. Con los artículos restantes, aquellos cuyo título y resumen sugerían utilidad, se procedió a un segundo cribado y se hizo una primera lectura para ver si podían responder a algunas de las preguntas de la GPC. Después se procedió a la evaluación de la calidad de aquellos artículos que habían pasado las dos cribas, utilizando la herramienta de lectura crítica de OSTEBA (OST FLCritica).

Una vez completada la evaluación de la calidad de la evidencia científica, el siguiente paso consistió en extraer los datos relevantes de los estudios cuyo riesgo de sesgo se consideró bajo o moderado (++ y +), y llevar a cabo un resumen de los estudios incluidos. Para sintetizar los estudios seleccionados se emplearon las denominadas *Tablas de evidencia*. Además de resumir las principales características y resultados de cada estudio, permitió compararlos entre sí.

La tabla de evidencia incluye:

- Breve descripción del estudio: datos bibliográficos del estudio, tipo de estudio y número de pacientes.
- Características de los pacientes/población y contexto de realización.
- Intervenciones y comparadores.
- Medidas de resultados utilizadas.
- Resumen de los resultados principales.
- Comentario sobre los problemas específicos del estudio.
- Valoración general del estudio (++,+, -).

Para cada pregunta de intervención, se seleccionó el nivel de evidencia más alto encontrado. Cuando había una revisión sistemática o metanálisis en relación a la pregunta, se utilizaban como fuente de evidencia y se desechaban los estudios menos sólidos o de peor calidad. Cuando no se encontraron revisiones sistemáticas o metanálisis, se utilizaron ECAs, y sino estudios observacionales o series de casos. Se mantuvo el nivel de evidencia de la información que se obtuvo de otras fuentes, como las GPC anteriormente citadas, siempre y cuando se especificase de forma clara la fuente original de la que provenía esa evidencia. En los casos en los que no estaba claro, se utilizó esa información, pero se bajó el nivel de evidencia a

uno inferior y, por lo tanto, el grado de recomendación. En los anexos 3 y 13 se encuentran todas las tablas de evidencia y síntesis de la evidencia (o juicio razonado) que sustentan las recomendaciones clínicas de la Guía.

3.4. Elaboración de recomendaciones

Tras finalizar la lectura crítica de la evidencia disponible, se procedió a la formulación de recomendaciones. Para ello, con todo el GEG, se realizó un grupo de discusión utilizando el juicio razonado, en el que teniendo en cuenta la calidad de la evidencia encontrada, y la experiencia clínica del grupo elaborador de la GPC, se fueron elaborando las recomendaciones con su graduación correspondiente.

Para cada pregunta se elaboraron varias recomendaciones, indicando su nivel de evidencia y grado de recomendación. Cuando hubo recomendaciones controvertidas o ausencia de evidencia, se resolvió por consenso del GEG. En aquellos casos en que se adoptaron recomendaciones procedentes de la Guía NICE, que no utiliza el sistema SIGN de clasificación del nivel de recomendación, el GEG acordó utilizar la notación de Buena Práctica Clínica, aunque dichas recomendaciones estuvieran sustentadas en un grado superior de evidencia. En estos casos la recomendación va acompañado de la cita bibliográfica correspondiente a la Guía NICE:¹. En aquellas preguntas respecto a las cuales no había una certeza clara de evidencia sobre un tema en particular, el grupo sugirió recomendaciones de investigación. En total, exclusivamente para la elaboración de las recomendaciones a incluir y su grado, se realizaron dos reuniones presenciales (13/01/2011 y 5/05/2011) y seis multiconferencias (02/02/2011, 10/02/2011, 25/02/2011, 22/03/2011, 05/04/2011, y 28/04/2011).

3.5. Colaboración y revisión externa

Las pautas establecidas en el *Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud*³¹ incluyen la participación de colaboradores expertos y revisores externos. Los colaboradores expertos participaron en la revisión de las preguntas, de las recomendaciones y del borrador de la GPC y los revisores externos contribuyeron a la revisión del borrador. Antes de enviar el borrador de la GPC a los revisores externos, los líderes clínicos de la GPC también realizaron una revisión del texto. La revisión externa la realizaron profesionales de diferentes disciplinas y ámbitos sanitarios nacionales, así como algunos representantes de asociaciones relacionadas con el TB (ver capítulo autoría y colaboraciones). Todos los revisores recibieron un cuestionario de evaluación. El Grupo Coordinador del GEG consideró cuidadosamente todos los comentarios y aportaciones realizadas durante el periodo de consulta a los colaboradores y revisores de la GPC e introdujo los cambios que consideró oportunos derivados de sus comentarios. Las recomendaciones que se aportan en esta GPC no tienen necesariamente que coincidir ni estar de acuerdo con las aportaciones de los revisores y colaboradores. La responsabilidad última de las recomendaciones recae en el GEG. El borrador de la GPC ha sido revisado también por asociaciones de personas con TB y sus familias, introduciéndose los cambios oportunos derivados de sus comentarios.

3.6. Formatos de presentación

Los formatos de presentación de la GPC acordados son los siguientes:

1. Una versión completa. Documento base que surge de la tarea del grupo de trabajo aplicando la metodología que se ha comentado en el punto anterior.

2. Una versión resumida. Compendio que, a partir de la versión extensa, contiene los principales puntos de interés, recomendaciones y los algoritmos y esquemas de actuación clínica.
3. Una versión para pacientes. Documento dirigido a personas afectadas de TB y a sus familiares, amigos o personas con las que se relacionan.

La versión completa de la GPC se editará en formato electrónico (disponible en www.guiasalud.es y www.aen.es) y la versión resumida y la versión para pacientes se editarán en papel y en formato electrónico.

3.7. Planificación para la revisión y/o actualización

Una vez publicada la GPC, se seguirá el procedimiento de revisión y actualización: al cabo de tres años se realizará una nueva búsqueda bibliográfica para ver si es preciso actualizarla o modificarla. En caso de ser necesaria una actualización se seguirán las indicaciones del Manual de Actualización de GPC del Sistema Nacional de Salud. La versión actualizada se prevé que esté disponible a los cinco años posteriores a la publicación de la presente edición.

4. Consideraciones Generales

4.1. Definición

Considerado como un trastorno mental grave, el TB (antes llamado enfermedad maníaco-depresiva) se caracteriza por un estado de ánimo cambiante que fluctúa entre dos polos completamente opuestos: la manía, o fase de exaltación, euforia y grandiosidad, y la depresión, o fase en la que predominan la tristeza, la inhibición y las ideas de muerte. Es una enfermedad crónica y recurrente del estado de ánimo, que generalmente limita la funcionalidad del paciente y en todo caso requiere un abordaje integral farmacológico y psicosocial. Especialmente en los casos que son mal o infradiagnosticados (y consecuentemente mal tratados) constituye una enfermedad devastadora³²⁻³⁴, con una enorme carga socioeconómica y sanitaria^{35,36}.

A partir del esquema inicial de la alternancia cíclica entre la manía y la depresión, la presentación clínica del trastorno es muy heterogénea siendo los casos “clásicos” (manía eufórica seguida de depresión inhibida y restitución ad integrum entre las fases, con buena respuesta al tratamiento y ausencia de comorbilidad) una minoría; lo más frecuente es encontrarse cuadros complicados, asociados a ansiedad, abuso de sustancias, formas atípicas, respuestas parciales a la monoterapia y con un deterioro cuanto menos funcional aun en estado de eutimia.

En las fases de manía puede predominar tanto la euforia como la expansividad o la irritabilidad, con síntomas acompañantes como autoestima exagerada, verborrea, fuga de ideas, desinhibición, distraibilidad, impulsividad, hiperactividad, búsqueda de situaciones de riesgo, inquietud o agitación. En los casos graves, es frecuente el desarrollo de síntomas psicóticos, como delirios, alucinaciones o incluso los llamados “síntomas de primer rango”, antiguamente atribuidos en exclusividad a la esquizofrenia. El cuadro de manía, en general, provoca una seria alteración de la vida cotidiana del paciente, dificultando al máximo su actividad sociolaboral y en ocasiones requiriendo ingreso hospitalario. Esto es menos frecuente en las fases de hipomanía, donde, aun predominando el estado de ánimo elevado, expansivo o irritable y otros síntomas propios de la manía, no se alcanza el grado de repercusión funcional y nunca se asocia a sintomatología psicótica.

Las fases de depresión se caracterizan por la tristeza patológica y la pérdida de interés y capacidad para obtener placer. El paciente puede referir pena, congoja, abatimiento, desesperanza, vacío interno, disforia (confluencia de bajo ánimo e irritabilidad), ansiedad, angustia o intensa apatía. El pensamiento se hace lento, monótono, con una disminución general de las ideas y proyectos, siempre con un tono pesimista y desagradable. En la depresión psicótica se desarrollan delirios (en ocasiones congruentes con el estado de ánimo, como el delirio de ruina o de negación) y alucinaciones. Los ritmos vitales del paciente deprimido se alteran, apareciendo insomnio o hipersomnias diurnas, astenia, fatigabilidad, pérdida de apetito y de interés por el sexo³⁷.

Los episodios mixtos son aquellos que combinan simultáneamente síntomas maníacos y depresivos, pudiendo presentar el paciente hiperactividad, irritabilidad, inquietud, insomnio, taquipsiquia, bajo ánimo, tendencia al llanto e ideas de culpa. Su aparición complica el manejo clínico del trastorno, dada la dificultad de diagnóstico y la frecuencia de riesgo suicida.

El TB I incluye la aparición de cuadros depresivos y maníacos, mientras que el TB II incluye cuadros depresivos e hipomaniacos. Esta variante del TB (tipo II), lejos de representar una forma leve o abortiva, asocia una gran limitación funcional, dificultades de manejo y mayor comorbilidad. La ciclotimia se caracteriza por un curso crónico y mantenido en el tiempo, con presencia durante al menos dos años de numerosos períodos de síntomas hipomaniacos y numerosos períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor. Previamente considerado dentro de los trastornos de personalidad, hoy se considera un trastorno anímico independiente del TB, por lo que no se considerará en esta guía.

En cuanto a los antecedentes históricos del TB, es preciso señalar que Jules Baillarger (discípulo de Esquirol) describió en 1850 una enfermedad mental de dos fases que causa oscilaciones entre la manía y la depresión (*folie à double forme*) y simultáneamente Jean-Pierre Falret presentó una descripción de la *folie circulaire* (locura circular). Griessinger (1817-1868)

realizó ricas descripciones clínicas de melancolía y manía, aunque concibiendo ésta como la etapa final y agravada de aquella. Pero de nuevo fue Kraepelin, en 1896, quien introdujo el concepto de psicosis maníaco-depresiva como entidad nosológica independiente, tras observar que algunos pacientes bajo su observación tenían unos intervalos de enfermedad, maníaca o depresiva, y generalmente después periodos libres de síntomas en los que el paciente podía funcionar normalmente. Delimitó así su naturaleza respecto de la esquizofrenia, en una dicotomía nosológica que décadas después sería parcialmente cuestionada.

4.2. Historia natural y curso

El TB es una enfermedad crónica con un curso fásico y recurrente. Tras los episodios francos puede aparecer un intervalo libre de síntomas, aunque es muy frecuente la sintomatología subsindrómica entre los episodios, fuente de grandes limitaciones funcionales para el paciente. Según diversos estudios realizados en distintos medios socioculturales, los pacientes con TB están sintomáticos entre un tercio y la mitad del tiempo de seguimiento, fundamentalmente con síntomas depresivos³⁸⁻⁴⁰.

Es esencial por ello abordar este trastorno de forma longitudinal, sabiendo que tras la aparición de un cuadro maníaco o hipomaniaco el riesgo de recaída es altísimo, llegando al 100% en algún estudio⁴¹. Entre dos tercios y tres cuartas partes de los pacientes ingresados por manía vuelven a ingresar por el mismo motivo en el futuro. El porcentaje de pacientes con un episodio único no superan el 15%⁴², siendo el número más frecuente de recaídas a lo largo de la vida entre 7 y 22⁴³. El primer episodio puede ser maníaco, hipomaniaco o depresivo (aunque se ha observado una mayor tendencia a primeros episodios maníacos en hombres y depresivos en mujeres⁴⁴⁻⁴⁶). Tras el primer episodio pueden transcurrir un largo periodo de eutimia (de hasta 4-5 años), pero a partir de ahí se va reduciendo la duración del intervalo interepisódico, hasta su estabilización a partir del cuarto o quinto episodio⁴⁷.

Este curso depende decisivamente del tratamiento aplicado y existe una gran variabilidad. Desde que apareciera el estudio Global Burden of Disease, que colocaba al TB como la sexta causa médica de discapacidad (actualmente la quinta, tras la esquizofrenia), han proliferado los estudios que ratifican este negativo impacto sobre la vida cotidiana del paciente^{48,49}. Es preciso diferenciar entre recuperaciónindrómica (ausencia de episodio afectivo con criterios diagnósticos), sintomática (ausencia de síntomas desde una perspectiva dimensional) y funcional (regreso al nivel previo laboral y psicosocial) del TB. Según Keck 1 año después de un primer episodio de manía, el 48% de pacientes tenía una recuperaciónindrómica, 26% sintomática y 24% funcional⁵⁰. Según Tohen, sólo un tercio mostraba recuperación funcional a los dos años del episodio. Queda atrás la visión optimista del trastorno según la cual el paciente, tras la recuperación anímica, retornaba a su nivel funcional previo⁵¹. Este deterioro psicosocial no puede atribuirse solamente a las fases de descompensación afectiva, dado que se mantiene en estado de eutimia, y aparece tanto en el TB I como en el II⁵², incluso también en pacientes adolescentes⁵³. De esta forma, la evolución del paciente bipolar ya no queda sólo determinada por la evaluación de las características clínicas (tasas de hospitalización, reducción de síntomas, etc.) sino por medidas de adaptación psicosocial y de calidad de vida. Existe, pues, un hiato entre la remisión clínica y la evolución funcional^{48,54-56}, de forma que se calcula que sólo el 40% de los pacientes recuperan su funcionalidad premórbida durante la eutimia⁵⁷. A su vez, la calidad de vida de los pacientes bipolares, incluso en el estado de eutimia, se ve notablemente afectada⁵⁸.

A lo largo de la evolución de la enfermedad, el paciente bipolar puede desarrollar síntomas psicóticos, ciclación rápida (cuatro o más descompensaciones en un año), presencia de fases mixtas (con simultaneidad de síntomas depresivos y maniformes), comorbilidad psiquiátrica y médica, deterioro cognitivo y psicosocial, riesgo de suicidio y auto o heteroagresividad. En la valoración y plan de tratamiento deben considerarse estos fenómenos clínicos, que agravan el pronóstico de la enfermedad. La mortalidad de los pacientes bipolares, en conjunto, es mayor respecto a la población general, tanto en muertes naturales como no naturales⁵⁹. La probabilidad de morir por suicidio es 15 veces mayor que la de la población general⁵⁹⁻⁶¹ calculándose que entre el 7 y el 15% de los pacientes bipolares consuman la autolisis. Este hecho parece ocurrir con mayor frecuencia en las fases mixtas y depresivas⁶²⁻⁶⁶.

Cada vez hay más pruebas de que los acontecimientos ambientales adversos pueden incidir en la aparición y posterior recaída del TB, siempre dentro de un modelo teórico de vulnerabilidad genética⁶⁷. Estos acontecimientos vitales (económicos, sociales, psicológicos o familiares) producen desadaptación social o distress psicológico, y junto con los cambios del ritmo vigilia-sueño y el abuso de alcohol y otras sustancias tóxicas, afectan significativamente al curso y prolongan el tiempo de recuperación.

La comorbilidad psiquiátrica del TB es muy alta, hasta el punto de ser raro el TB “puro”. Kessler y cols. encontraron que el 92.1% de los pacientes bipolares cumplía también criterios para trastornos de ansiedad y el 71% sufrían trastorno por uso de sustancias. Estos datos del National Comorbidity Survey (NCS) mostraron que la tasa de pacientes con TB que mostraban un trastorno de ansiedad era 35 veces mayor que en la población general⁶⁸. Particular atención merece la patología dual del TB. En torno al 50% de pacientes bipolares tiene historia de abuso/dependencia de alcohol (Epidemiological Catchment Area Study (ECA): 46%⁶⁹; Estudio de Edmonton: 45%⁷⁰; NCS: 64%⁶⁸). En muestras clínicas los números difieren significativamente (comorbilidad a lo largo de la vida: 66%⁷¹; 30%⁴²; 67% para hombres y 31% para mujeres⁷²). En cuanto al tabaco, los datos reportados en nuestro país sitúan su consumo en estos pacientes en torno al 50%⁷³. La prevalencia de consumo de cannabis en el TB se encuentra entre un 29 y un 46%^{74, 75}. Las cifras de comorbilidad con el consumo de cocaína oscilan entre el 10 y el 24%⁷⁶⁻⁷⁹.

Finalmente, estudios recientes han detectado un riesgo aumentado, entre los pacientes con TB, de presentar hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, enfermedades pulmonares, migraña e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Datos de nuestro país indican que el 22% de los pacientes con TB presentan síndrome metabólico (un 58% más que la población general)⁷³, el 34% está obeso, y que los riesgos en 10 años de enfermedad coronaria y de mortalidad cardiovascular son respectivamente 7.6% y 1.8%⁷³. Teniendo en cuenta todos estos datos resulta imprescindible monitorizar convenientemente la salud física de estos pacientes y derivar para su tratamiento, tal como señala el Consenso Español de Salud Física del Paciente con TB⁸⁰. También se encontró evidencia de un aumento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciones, además del mencionado riesgo de suicidio⁸⁰.

4.3. Epidemiología

La prevalencia a lo largo de la vida del TB está entre el 0.5 y 1.6%³⁻⁶. Según datos de la U.S. National Comorbidity Survey Replication (2007), la prevalencia estimada a lo largo de la vida (y en 1 año) es del 1.0% (0.6%) para el TB I, 1.1% (0.8%) para el TB II, y del 2.4% (1.4%) para los síntomas subumbrales del TB (por ejemplo, síntomas hipomaniacos subumbrales junto a depresión recurrente). Otros autores han elevado la prevalencia a lo largo de la vida del “espectro bipolar” (incluyendo el TB no especificado) a 5.5%^{62, 81}, pese a que las cifras varían ligeramente según las características de la muestra¹². En general puede afirmarse que entre el 3 y 6% de la población desarrolla alguna forma leve de bipolaridad, incluyendo la hipomanía leve o breve o la ciclotimia^{10, 82}.

El estudio de la incidencia (número de nuevos casos en una población durante un periodo de tiempo) del TB se ve dificultado por los problemas diagnósticos de los primeros episodios afectivos. En torno al 50% de los casos de TB se inician con episodios depresivos⁸³, siendo diagnosticados inicialmente de Trastorno Depresivo Mayor. Por ello, las cifras de incidencia del TB suelen describir primeros episodios de manía⁸⁴. Los estudios publicados muestran variaciones de la incidencia entre 1.7 y 6.2 por 100.000 por año. Los trabajos basados en registro de casos y primeros contactos con los Servicios de Salud parecen mostrar una ligera tendencia al alza⁸⁵⁻⁸⁷.

En la mayoría de estudios se ha observado una edad bimodal de inicio, con una frecuencia máxima entre los 28 y 44 años, y una disminución del riesgo a partir de los 50. Pese a que los estudios clásicos no indicaban diferencias de género en la epidemiología y curso clínico del TB⁸⁸, trabajos recientes han mostrado que la edad de aparición de la manía es claramente menor en hombres que en mujeres. Las mujeres parecen ser diagnosticadas en torno a 3.2 años después que los hombres⁸⁹. La edad precoz de inicio no sólo se asocia al género masculino sino a conductas antisociales durante la infancia. Las mujeres debutan con mayor frecuencia con

episodios depresivos⁹⁰, presentan en general mayor número de recaídas depresivas⁹¹ y mayor refractariedad de las depresiones. También parecen más proclives a la ciclación rápida y la manía disfórica⁹².

Respecto a las diferencias de raza, de forma similar a en la esquizofrenia, se han presentado mayores tasas de TB en afro-caribeños y afro-americanos residentes en Reino Unido^{87, 93}, lo cual se explica parcialmente por su condición de inmigrante y las condiciones socioeconómicas. La presentación clínica puede variar según la raza y el origen cultural del paciente, con el consiguiente riesgo de error diagnóstico.

5. Líneas generales del manejo del trastorno bipolar

Las preguntas que se van a responder en este capítulo son:

- ¿Cómo se lleva a cabo el diagnóstico de trastorno bipolar? ¿Cuáles son las áreas de valoración que debe incluir el diagnóstico del trastorno bipolar?
- ¿Con qué entidades clínicas debe considerarse el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar?
- ¿Cuáles son las comorbilidades más frecuentes del trastorno bipolar?
- ¿Qué instrumentos de cribado y escalas específicas del trastorno bipolar son útiles/recomendables para el diagnóstico?
- ¿Cómo se evalúa y monitoriza la salud física del paciente bipolar?
- ¿Qué líneas generales deben regir el manejo clínico del trastorno bipolar?
- En personas con trastorno bipolar con alto riesgo de conducta suicida, ¿cuáles son las intervenciones más efectivas para la prevención del suicidio?

5.1. Diagnóstico y Evaluación

La evaluación exige una completa anamnesis y exploración tanto psiquiátrica como somática. Pueden ser necesarias varias entrevistas para poder realizar una evaluación completa que nos permita conocer mejor la historia evolutiva del trastorno, y ampliar el conocimiento de los antecedentes personales y familiares del paciente. Cuando ha existido una fase maníaca, en general se ha acompañado de hospitalización, y el paciente suele referirlo en la anamnesis. Sin embargo, los síntomas hipomaniacos son menos graves, y a menudo no cursan con disfunción social o laboral significativas, ni motivan un ingreso. El aumento de la actividad, de la energía y de la productividad puede no ser visto por el paciente como algo negativo, y no lo refiere al realizar la historia clínica. Suele ser conveniente por ello completar la anamnesis con la información que aporte un familiar. Puede ser necesario realizar algún cuestionario de *screening* o de detección sistemática (ver más adelante).

El empleo de escalas que permitan una valoración psicométrica de los síntomas afectivos tanto en el momento del diagnóstico como en el control evolutivo, puede ayudar a tener un mejor conocimiento de la situación de partida y a dar más objetividad a la hora de evaluar la respuesta a los tratamientos, pero en ningún caso puede sustituir a la entrevista clínica. Esta además de proporcionarnos una visión general de la sintomatología y de la repercusión que esta tiene sobre la vida del paciente y su funcionamiento, nos aporta los elementos narrativos que van a ser claves para que la alianza terapéutica se establezca. En el apartado de métodos de evaluación se recogen algunos de estos cuestionarios y escalas que pueden servir de ayuda para el *screening*, el diagnóstico y la determinación de la intensidad de los síntomas y del impacto que tienen en la vida del paciente.

5.1.1. Criterios diagnósticos

Tanto la CIE-10 como el DSM-IV perfilan criterios diagnósticos para el TB, sin embargo ambos criterios no son idénticos. Las diferencias cruciales se centran en el número de episodios requeridos para el diagnóstico y la distinción entre trastornos bipolares tipo I y tipo II. Según la CIE-10, un diagnóstico de trastorno afectivo bipolar requiere la existencia de al menos dos episodios de alteración del humor, uno de los cuales debe ser maníaco o hipomaniaco. A diferencia del DSM-IV un único episodio de manía no es suficiente para ser diagnosticado de TB hasta que presente otro episodio (de cualquier tipo). Los episodios pueden especificarse como hipomaniacos, maníacos sin síntomas psicóticos, maníacos con síntomas psicóticos, depresivos leves o moderados, depresión grave sin síntomas psicóticos, depresión grave con

síntomas psicóticos, mixtos o en remisión. La CIE-10 no incluye el TB II como una entidad diagnóstica a parte.

CIE-10	DSM-IV-TR
<p>Crterios CIE 10 para T. Bipolar:</p> <p>Trastorno caracterizado por la presencia de episodios reiterados (es decir, al menos dos) en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del enfermo están profundamente alterados, de forma que en ocasiones la alteración consiste en una exaltación del estado de ánimo y un aumento de la vitalidad y del nivel de actividad (manía o hipomanía) y en otras, en una disminución del estado de ánimo y un descenso de la vitalidad y de la actividad (depresión). Lo característico es que se produzca una recuperación completa entre los episodios aislados. A diferencia de otros trastornos del humor (afectivos) la incidencia en ambos sexos es aproximadamente la misma. Dado que los enfermos que sufren únicamente episodios repetidos de manía son relativamente escasos y de características muy parecidas (antecedentes familiares, personalidad premórbida, edad de comienzo y pronóstico a largo plazo) al resto de los enfermos que tienen al menos episodios ocasionales de depresión, estos enfermos se clasifican como otro trastorno bipolar (F31.8).</p> <p>Los episodios de manía comienzan normalmente de manera brusca y se prolongan durante un período de tiempo que oscila entre dos semanas y cuatro a cinco meses (la duración mediana es de cuatro meses). Las depresiones tienden a durar más (su duración mediana es de seis meses), aunque rara vez se prolongan más de un año, excepto en personas de edad avanzada. Ambos tipos de episodios sobrevienen a menudo a raíz de acontecimientos estresantes u otros traumas psicológicos, aunque su presencia o ausencia no es esencial para el diagnóstico. El primer episodio puede presentarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud. La frecuencia de los episodios y la forma de las recaídas y remisiones pueden ser muy variables, aunque las remisiones tienden a ser más cortas y las depresiones más frecuentes y prolongadas al sobrepasar la edad media de la vida.</p> <p>Incluye: Trastorno maníaco-depresivo. Psicosis maníaco-depresiva. Reacción maníaco-depresiva. Pautas para el diagnóstico</p> <p>F31.0 Trastorno bipolar, episodio actual hipomaniaco a) El episodio actual satisfaga las pautas de hipomanía (F30.0). b) Se haya presentado al menos otro episodio hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.</p> <p>F31.1 Trastorno bipolar, episodio actual maníaco sin síntomas psicóticos</p>	<p>Trastorno Bipolar Tipo I:</p> <p>Presencia de al menos un episodio maníaco o mixto. Se describen a continuación los criterios diagnósticos según las características del episodio más reciente. Los síntomas de cada uno de los episodios se describen en la tabla siguiente.</p> <p>Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio maníaco único (296.0x) a) Presencia de un episodio maníaco único, sin episodios depresivos mayores anteriores. b) El episodio maníaco no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p> <p>Criterios para el diagnóstico de F31.0 Trastorno bipolar I, episodio más reciente hipomaniaco (296.40) a) Actualmente (o el más reciente) en un episodio hipomaniaco. b) Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto. c) Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. d) Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p> <p><i>Especificar:</i> Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica) Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores) Con ciclos rápidos</p> <p>Criterios para el diagnóstico de F31 Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco (296.4x) a) Actualmente (o el más reciente) en un episodio maníaco. b) Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto. c) Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p>

<p>a) El episodio actual satisfaga las pautas de manía sin síntomas psicóticos (F30.1).</p> <p>b) Se haya presentado al menos otro episodio hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.</p> <p>F31.2 Trastorno bipolar, episodio actual maníaco con síntomas psicóticos</p> <p>a) El episodio actual satisfaga las pautas de manía con síntomas psicóticos (F30.2).</p> <p>b) Se haya presentado al menos otro episodio hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.</p> <p>F31.3 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo leve o moderado</p> <p>a) El episodio actual satisfaga las pautas de episodio depresivo leve (F32.0) o moderado (F32.1).</p> <p>b) Se haya presentado al menos otro episodio hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.</p> <p>Se puede utilizar un quinto carácter para especificar la presencia o ausencia de síntomas somáticos en el episodio depresivo actual:</p> <p>F31.30. Sin síndrome somático</p> <p>F31.31 Con síndrome somático.</p> <p>F31.4 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave sin síntomas psicóticos</p> <p>a) El episodio actual satisfaga las pautas de episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F32.2).</p> <p>b) Se haya presentado al menos otro episodio hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.</p> <p>F31.5 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave con síntomas psicóticos</p> <p>a) El episodio actual satisfaga las pautas de episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (F32.3).</p> <p>b) Se haya presentado al menos otro episodio hipomaniaco, maníaco, depresivo o mixto en el pasado.</p> <p>F31.6 Trastorno bipolar, episodio actual mixto</p> <p>El enfermo ha padecido en el pasado por lo menos un episodio hipomaniaco, maníaco o mixto y en la actualidad presenta una mezcla o una sucesión rápida de síntomas maníacos, hipomaniacos y depresivos.</p> <p>Pautas para el diagnóstico</p> <p>Alternancia de los episodios maníacos y depresivos, separados por períodos de estado de ánimo normal, aunque no es raro encontrar un estado de humor depresivo se acompañe durante días o semanas de hiperactividad y logorrea o que un humor maníaco e ideas de grandeza se acompañe de agitación y pérdida de la vitalidad y de la libido. Los síntomas maníacos y depresivos pueden también alternar rápidamente, de día en día o incluso de hora en hora. El diagnóstico de</p>	<p><i>Especificar</i> (para el episodio actual o el más reciente):</p> <p>Con síntomas catatónicos</p> <p>De inicio en el posparto</p> <p><i>Especificar:</i></p> <p>Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)</p> <p>Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)</p> <p>Con ciclos rápidos</p> <p>Criterios para el diagnóstico de F31 Trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo (296.5)</p> <p>a) Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor.</p> <p>b) Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.</p> <p>c) Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p> <p><i>Especificar</i> (para el episodio actual o el más reciente):</p> <p>Crónico</p> <p>Con síntomas catatónicos</p> <p>Con síntomas melancólicos</p> <p>Con síntomas atípicos</p> <p>De inicio en el posparto</p> <p><i>Especificar:</i></p> <p>Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)</p> <p>Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)</p> <p>Con ciclos rápidos</p> <p>Criterios para el diagnóstico de F31 Trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto (296.6x)</p> <p>a) Actualmente (o el más reciente) en un episodio mixto.</p> <p>b) Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto.</p> <p>c) Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p> <p>Trastorno Bipolar Tipo II:</p> <p>Presencia de episodios depresivos mayores recidivantes con episodios hipomaniacos</p> <p>Criterios para el diagnóstico de F31.8 Trastorno Bipolar Tipo II (296.89):</p> <p>a) Aparición de uno o más episodios depresivos mayores</p>
--	--

<p>trastorno bipolar mixto sólo deberá hacerse si ambos tipos de síntomas, depresivos y maníacos, son igualmente destacados durante la mayor parte del episodio actual de enfermedad, que debe durar como mínimo dos semanas.</p> <p>Excluye: Episodio afectivo mixto aislado (F38.0).</p> <p>F31.7 Trastorno bipolar, actualmente en remisión El enfermo ha padecido al menos un episodio maníaco, hipomaniaco o mixto en el pasado y por lo menos otro episodio maníaco, hipomaniaco, depresivo o mixto, pero en la actualidad no sufre ninguna alteración significativa del estado de ánimo ni la ha sufrido en varios meses. No obstante, puede estar recibiendo tratamiento para reducir el riesgo de que se presenten futuros episodios.</p> <p>F31.8 Otros trastornos bipolares</p> <p>Incluye: Trastorno bipolar de tipo II. Episodios maníacos recurrentes.</p> <p>F31.9 Trastorno bipolar sin especificación</p>	<p>b) Acompañados por al menos un episodio hipomaniaco c) Ausencia de un episodio maníaco o mixto</p>
---	---

Los criterios para diagnosticar los episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos y mixtos son similares en las clasificaciones CIE-10 y DSM-IV-TR. En la tabla siguiente se describen estos últimos.

Criterios DSM-IV-TR para episodios maníacos, hipomaniacos, depresivos y mixtos	
<p><u>Episodio maníaco</u></p> <p>a) Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).</p> <p>b) Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. autoestima exagerada o grandiosidad 2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño) 3. más hablador de lo habitual o verborreico 4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado 5. distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes) 6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora 7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarsarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones 	<p><u>Episodio hipomaniaco</u></p> <p>a) Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.</p> <p>b) Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. autoestima exagerada o grandiosidad 2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño) 3. más hablador de lo habitual o verborreico 4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado 5. distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes) 6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora 7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej.,

<p>económicas alocadas)</p> <p>c) Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.</p> <p>d) La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.</p> <p>e) Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo). Nota: Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.</p>	<p>enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)</p> <p>c) El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.</p> <p>d) La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.</p> <p>e) El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.</p> <p>f) Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo). Nota: Los episodios parecidos a los hipomaniacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben diagnosticarse como trastorno bipolar II.</p>
<p><u>Episodio mixto</u></p> <p>a) Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un período de 1 semana.</p> <p>b) La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir que el paciente se dañe a sí mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.</p> <p>c) Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo). Nota: Los episodios parecidos a los mixtos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.</p>	<p><u>Episodio depresivo mayor</u></p> <p>a) Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser 1 estado de ánimo depresivo o 2 pérdida de interés o de la capacidad para el placer. Nota: No se incluyen los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable 2. disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás) 3. pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables 4. insomnio o hipersomnias casi cada día 5. agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido) 6. fatiga o pérdida de energía casi cada día 7. sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo) 8. disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya

	<p>sea una atribución subjetiva o una observación ajena)</p> <p>9. pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse</p> <p>b) Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.</p> <p>c) Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.</p> <p>d) Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).</p> <p>e) Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.</p>
--	---

5.1.2. Controversias en diagnóstico

Hipomanía

Un asunto que se está debatiendo en trastorno bipolar es la definición de hipomanía. En ambos DSM-IV y CIE-10 el diagnóstico de episodio hipomaniaco requiere síntomas de hipomanía durante al menos 4 días, lo cual se redujo de los 7 días requeridos en versiones anteriores, y el DSM-5 tiene en estudio acortar el periodo de hipomanía y/o los síntomas que han de estar presentes. Aquellos que tienen síntomas hipomaniacos que duran entre 1 y 3 días pueden diagnosticarse como “trastorno bipolar no especificado”. Sin embargo pueden pasar desapercibidos periodos cortos de hipomanía (especialmente si su ausencia de los medios oficiales de nomenclatura diagnóstica hace que no se pregunten acerca de ellos), que son indicadores de enfermedad bipolar. Un estudio longitudinal prospectivo de una cohorte de individuos en la comunidad con alto riesgo de desarrollar psicopatología identificaron que no había diferencias entre aquellos que experimentaron síntomas hipomaniacos durante menos de 4 días frente aquellos que habían tenido episodios de 4 días o más con respecto al número de síntomas hipomaniacos presentados, diagnóstico previo o tratamiento de depresión e historia familiar de depresión⁹⁴. El mismo estudio concluye que el rasgo nuclear de la hipomanía debería ser la hiperactividad más que el cambio de humor, ya que los episodios hipomaniacos a menudo ocurren sin euforia o grandiosidad.

Diferentes estudios epidemiológicos encuentran una prevalencia de TB II de un 5%⁹⁵. Sin embargo, una revisión sistemática sobre la existencia de una historia de hipomanías o rasgos hipomaniacos (síntomas o conducta) da tasas de prevalencia mayores para este trastorno^{96,97}.

Reduciendo el criterio del tiempo para episodio hipomaniaco aumentaría la prevalencia vida estimada para TB II a aproximadamente un 11%, pero posiblemente identificaríamos más pacientes deprimidos unipolares con signos de bipolaridad. Hay problemas para establecer satisfactoriamente la fiabilidad interobservador en estas evaluaciones y la utilidad clínica de este cambio diagnóstico en términos de tratamiento.

Se requiere la correcta identificación de un primer episodio de hipomanía para un diagnóstico correcto de TB II. Las guías clínicas publicadas indican que el TB II es a menudo mal diagnosticado como un trastorno depresivo mayor, llevando a los pacientes a recibir un tratamiento incorrecto. Como los pacientes bipolares tipo II tienden a ir a un psiquiatra cuando están deprimidos⁹⁸ instrumentos que fueran capaces de detectar hipomanías previas serían muy útiles.

Los formularios de detección tales como el Mood Disorder Questionnaire (MDQ)⁹⁹⁻¹⁰¹ o bien el cuestionario Hypomania Symptom Check List (HCL-32)^{102, 103} pueden ayudar a identificar a los pacientes con trastornos bipolares.

Diagnóstico incierto

Es común el diagnóstico provisional en las fases iniciales del TB, especialmente después del primer episodio. Donde se sospecha un TB, se puede hacer un diagnóstico provisional y se debería monitorizar al individuo de manera apropiada para reconocer futuras señales de alteración del humor y poner al día el diagnóstico provisional.

5.1.3. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del TB se debe realizar tanto con aquellos trastornos en los que en el curso hay presencia de episodios depresivos, como es el caso de la depresión mayor recurrente o la ciclotimia, como en aquellos otros estados con síntomas semejantes a los que aparecen en los episodios maníacos, como es el caso de la esquizofrenia o de los trastornos esquizoafectivos. También se debe realizar el diagnóstico diferencial con el abuso de sustancias u otros trastornos mentales orgánicos en el que pueden aparecer síntomas maníacos o depresivos.

Depresión Mayor Recurrente

Es el principal diagnóstico diferencial, especialmente del trastorno bipolar tipo II. Ambos trastornos cursan con episodios depresivos pero en el TB debe aparecer, además, por lo menos un episodio de manía o hipomanía. Ya se ha referido la actual controversia acerca de la duración de la sintomatología para constituir un cuadro de hipomanía (actualmente 4 días). En la DMR sólo deben aparecer descompensaciones hacia el polo depresivo. Sin embargo, ante cualquier paciente depresivo, el clínico debe interrogar sobre los siguientes datos sugerentes de bipolaridad: episodios previos de ánimo elevado, antecedentes familiares de TB, historia previa de síntomas psicóticos, inicio precoz del trastorno y falta de respuesta (o respuesta rápida y excesiva) a los antidepresivos^{104, 105}.

Ciclotimia

Para diferenciar TB II y ciclotimia hay que prestar especial atención en la historia de la enfermedad y la duración de los episodios. Ambos trastornos se asocian a episodios hipomaniacos, pero en la ciclotimia los síntomas depresivos son menos graves y no cumplen la severidad y duración para un diagnóstico de episodio depresivo. En la práctica es difícil diferenciar ambos trastornos sin un seguimiento largo en el tiempo e información de otras fuentes como miembros de la familia.

Esquizofrenia y Trastorno Esquizoafectivo

Los estados agudos de manía se parecen a la esquizofrenia. Entre 1/10 y una 1/5 parte de los pacientes maníacos presentan signos clásicos de esquizofrenia y en ambos trastornos pueden tener síntomas psicóticos graves tales como trastorno del pensamiento, delirios o alucinaciones. Sin embargo típicamente, los delirios y alucinaciones en la manía son menos estables que en la esquizofrenia, el contenido de los mismos es generalmente congruentes o en relación con el estado de ánimo del paciente y las alucinaciones auditivas suelen ser en segunda más que en tercera persona. Algunas veces el contenido de los delirios y alucinaciones son incongruentes con el estado de ánimo y las alucinaciones auditivas son en tercera persona como en la esquizofrenia. El TB es más probable si el individuo ha presentado previamente episodios depresivos, hipomanía o manía, o tiene una historia familiar de TB. Los individuos con predominio de síntomas psicóticos que tienen trastorno del humor es más apropiado que sean diagnosticados de trastorno esquizoafectivo, aunque es difícil de distinguir de las formas severas de TB. El diagnóstico de TB se debe emplear cuando hay episodios claros de manía y depresión, y no hay síntomas psicóticos que duren más de dos semanas antes o después de que el episodio maníaco o depresivo se haya resuelto. El diagnóstico de trastorno esquizoafectivo se debería usar cuando hay al menos un episodio donde los síntomas psicóticos dominen el cuadro clínico y los síntomas afectivos son fugaces, o los síntomas psicóticos persisten durante más de 2 semanas sin la presencia de ningún síntoma de trastorno del humor.

Trastorno Límite de Personalidad

La desregulación emocional propia del TLP debe diferenciarse (considerando en ocasiones su co-existencia) de las descompensaciones del trastorno bipolar. El TLP se caracteriza por una inestabilidad global que afecta al estado de ánimo, la autoimagen y la conducta, y por un patrón arraigado de relación interpersonal basado en la idealización/devaluación de los demás. Estos pacientes muestran una dificultad intrínseca y permanente para establecer vínculos estables, lo cual no ocurre en los pacientes bipolares estabilizados. En el TLP, la ira descontrolada, la auto o heteroagresividad, las amenazas o gestos autolíticos y las conductas de riesgo suelen estar desencadenadas por conflictos interpersonales y problemas vinculares (miedo al rechazo o abandono). En una evaluación longitudinal del desarrollo de su personalidad, aparecen unos rasgos presentes desde la adolescencia que predisponen a oscilaciones anímicas muy reactivas a la interacción ambiental. En ocasiones, cuesta diferenciarlo del trastorno bipolar con ciclación rápida (> 4 ciclos en un año) o ultrarrápida (oscilaciones anímicas en horas o días).

Abuso de sustancias

Síntomas de tipo maníaco pueden ser el resultado de usar drogas estimulantes como cocaína, khat, éxtasis, o anfetaminas. Es típico que los síntomas desaparezcan en 7 días después de retirar la sustancia, mientras que los síntomas maníacos duran mucho más. Ya que el abuso de sustancias es una comorbilidad común en el TB, diferenciar la manía de los efectos del abuso de sustancias puede ser un problema. El clínico debe prestar mucha atención a la severidad y duración de los síntomas para diferenciar entre un episodio maníaco y los efectos de la sustancia usada. Un historial claro de abuso de drogas estimulantes precediendo a cualquier síntoma maníaco sin una historia previa de episodios maníacos, hipomaniacos o estados mixtos no precedidos por el uso de drogas estimulantes podría apuntar a que este episodio ha sido inducido por drogas. Sin embargo, el médico debe asegurarse de un adecuado diagnóstico centrándose en la severidad y duración de los síntomas actuales y estar abierto a la posibilidad de que este episodio pueda ser la primera presentación de un TB donde las drogas han tenido un efecto gatillo. El *screening* urinario es necesario para verificar y controlar el uso de sustancias ilícitas. La Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM) es una entrevista clínica semiestructurada que proporciona un método fiable para el diagnóstico de la patología dual, ha quedado establecida su validez predictiva¹⁰⁶. Podría ser de utilidad para los médicos clínicos en el diagnóstico en esta población.

Trastornos mentales orgánicos

Diversos trastornos mentales orgánicos pueden cursar con síntomas característicos de la manía y también de la depresión.

Algunos tipos de patología orgánica se pueden presentar con desinhibición, comportamiento similar al de los **episodios maníacos**. Demencia frontal progresiva, accidentes cerebrovasculares, encefalitis, epilepsia, lesiones desmielinizantes de sustancia blanca, como las vistas en esclerosis múltiple e infección por VIH, y lesiones ocupantes de espacio pueden producir alteraciones del humor que pueden dificultar la diferenciación con un trastorno del humor no orgánico. En pacientes con una edad de inicio tardía del trastorno que previamente no han presentado signos de trastorno afectivo, la posibilidad de patología orgánica se debería investigar en detalle. Un cuidadoso estudio cognitivo puede señalar alteraciones cognitivas compatibles con un trastorno orgánico. Una historia familiar de trastorno afectivo, demencia, tumor cerebral o enfermedad médica que aumente el riesgo de sucesos cerebrovasculares puede orientar un diagnóstico. La patología orgánica debería ser investigada en pacientes que han desarrollado la enfermedad solo después de sufrir un daño cerebral significativo.

Ocasionalmente el hipertiroidismo, la enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison, déficit de vitamina B12 y la diálisis pueden causar síntomas maníacos. En todos estos casos, el problema médico debe preceder al inicio de los síntomas maníacos lo cual se resolvería en torno a una semana tras un tratamiento efectivo del trastorno médico subyacente.

Los **episodios depresivos** también pueden confundirse con otras patologías o incluso con reacciones adaptativas ante sucesos estresantes o simplemente con la emoción fisiológica de tristeza. Ante un verdadero síndrome depresivo, deberemos descartar un trastorno anímico secundario a enfermedad somática. Muchas condiciones médicas pueden causar depresión:

- Sustancias: plomo, mercurio, antihipertensivos, betabloqueantes, estrógenos, progesterona, alcohol, antiparkinsonianos, corticoides, antineoplásicos, antituberculosos, analgésicos, antiinflamatorios...
- Enfermedades SNC: Parkinson, epilepsia, demencia, hidrocefalia normotensiva, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, tumores...
- Enfermedades metabólicas: hipo/hipertiroidismo, enfermedad de Cushing y Addison, déficit de folato y vitamina B12, porfiria, hiperparatiroidismo, enfermedad de Wilson...
- Infecciones: neumonía, hepatitis, mononucleosis, sífilis, enfermedad de Lyme...
- Enfermedades reumatológicas: lupus sistémico, artritis reumatoide...
- Neoplasias: de páncreas, gastrointestinal, renal, hipofisario...
- Otras: anemia, colitis ulcerosa...

Causas iatrogénicas

Medicaciones como los corticosteroides (especialmente a dosis altas), L-dopa, y prescripción de estimulantes (como metilfenidato) pueden causar síntomas de tipo maníaco. Los antidepresivos pueden causar viraje a manía en algunos pacientes y en aquellos predispuestos a TB. La cercanía en el tiempo al desarrollo de síntomas afectivos podría indicar si la medicación prescrita fue un precipitante.

Otras causas psiquiátricas

En cuanto a otros trastornos psiquiátricos, la depresión bipolar debe diferenciarse de los trastornos de ansiedad (presentes de forma comórbida en el 50% de casos), tanto en forma de trastorno generalizado, crisis de pánico, agorafobia, ansiedad social o trastorno obsesivo-compulsivo. El paciente bipolar puede también sufrir una reacción de duelo por la pérdida de un ser querido, sin ser confundido ello con una fase depresiva. Las reacciones adaptativas requieren la presencia de un factor estresor identificable y una relación directa e indiscutible. En las depresiones bipolares con síntomas psicóticos debe considerarse el diagnóstico diferencial con cualquier otro trastorno psicótico, destacando una esquizofrenia (donde destacarían los síntomas positivos y negativos, los trastornos formales del pensamiento, el deterioro cognitivo y psicosocial y el curso característico) y el trastorno esquizoafectivo (donde coexisten las fases afectivas con la persistencia de sintomatología psicótica aun en estado de eutimia). Algunos trastornos del sueño (síndrome de apnea, narcolepsia...) pueden confundirse con la depresión por la apatía y fatiga diurnas. Las demencias deben descartarse ante la merma de facultades intelectuales. Puede aparecer una pseudodemencia depresiva en ocasiones clínicamente indistinguible de un deterioro cognitivo degenerativo, por lo que se requiere estudio complementario en profundidad (tests neuropsicológicos, datos de laboratorio, neuroimagen estructural y funcional...).

5.1.4. Comorbilidad

La comorbilidad es la norma más que la excepción en el TB. Un estudio de 288 pacientes con TB encontró que el 65% había sufrido al menos otro trastorno (eje I) en algún momento a lo largo de su vida y 1/3 había tenido al menos un diagnóstico comórbido (eje I) al mismo tiempo⁷⁹. Sin embargo, se debe tener cuidado siempre que se diagnostique una enfermedad comórbida. El diagnóstico se debería hacer solamente cuando los síntomas principales se presenten durante los períodos de eutimia o cuando los síntomas del TB se hayan manejado bien.

La comorbilidad más común con otros trastornos de eje I son los trastornos de ansiedad y trastornos por abuso de sustancias, los cuales ocurren en aproximadamente 30-50% de los pacientes con TB. Aquellos que presentan comorbilidad tienden a tener una edad de inicio más temprana y más probabilidad de tener ciclos rápidos y sufrir una forma de enfermedad más severa y autolesiones que aquellos sin comorbilidad. En aquellos con abuso de sustancias concomitante es difícil diferenciar los síntomas y efectos de la enfermedad de los efectos del abuso de sustancias. Asimismo, la causalidad es difícil de establecer.

Abuso y dependencia de sustancias

El abuso de sustancias puede jugar un papel importante en la etiología de los trastornos del humor, ser una forma de automedicación, o la sustancia la pueden usar simplemente por razones sociales y de recreo. En general, el abuso de sustancias es aproximadamente dos veces más común en hombres que en mujeres con TB. Sin embargo, las tasas de trastorno por abuso de sustancias son de cuatro a siete veces mayores en mujeres con TB que las tasas encontradas en muestras de la comunidad¹⁰⁷.

Los dos grandes estudios epidemiológicos acerca de la comorbilidad entre trastornos psiquiátricos y abuso/dependencia de sustancias son el National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area (NIMH-ECA) Study⁶⁹ y el (NCS)⁶⁸. Ambos aportan datos que sustentan que padecer un trastorno afectivo se asocia a mayor riesgo de abuso/dependencia de sustancias. Los pacientes con TB son especialmente vulnerables, llegando a tener un riesgo a lo largo de la vida del 56% de comorbilidad tóxica. Alguna evidencia indica que tratar el trastorno afectivo puede reducir el abuso y el *craving*¹⁰⁸. El riesgo a lo largo de la vida de padecer un abuso de alcohol se cifra en torno al 48,5% y de abuso de otros tóxicos en un 43,9%⁷⁷. La coexistencia con la dependencia a nicotina es muy frecuente, llegando a una prevalencia de 66-82%¹⁰⁹.

Trastornos de ansiedad

Numerosos estudios demuestran que la prevalencia de ansiedad en pacientes bipolares es mayor que en población general^{5,82}. La coexistencia de TB y trastornos de ansiedad oscila entre un 24 y un 93%, dependiendo de los instrumentos utilizados en los estudios epidemiológicos. El estudio ECA mostró un 21% de prevalencia-vida de crisis de pánico y un 21% de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)¹¹⁰. Kessler y cols.⁵ encontraron un 47,2% de prevalencia de fobia social y un 38,8% de trastorno por estrés post-traumático (TEPT) en pacientes bipolares no institucionalizados. En general, más del 55% de pacientes bipolares desarrollan un trastorno de ansiedad y más del 31% desarrollan dos trastornos¹¹¹. Esta comorbilidad se asocia a mayor grado de psicopatología, peor respuesta al tratamiento y aumento de riesgo suicida¹¹².

Trastornos de personalidad

Los trastornos de personalidad son diagnosticados muchas veces junto a TB, aunque las tasas de comorbilidad varían drásticamente dependiendo de qué instrumentos de medida se usen. Basándose estrictamente en los criterios DSM-IV para trastornos del eje II, un estudio encontró una comorbilidad del 38% en pacientes eutímicos con TB¹¹³. Sin embargo, estudios previos han encontrado tasas tan altas como un 89% usando otros instrumentos de medida y evaluando pacientes que estaban en un episodio afectivo agudo¹¹⁴. Los trastornos de personalidad nunca deben ser diagnosticados por un trastorno de conducta puntual y requiere la historia longitudinal del paciente recogida de un informante que le haya conocido cuando el paciente no haya tenido síntomas afectivos, preferiblemente desde que el paciente era adolescente o más joven. Los trastornos del cluster B (dramáticos y emocionales) y C (ansiosos y temerosos) son los trastornos de personalidad comórbidos más frecuentes en pacientes con TB. El de personalidad tipo límite, cuya característica es la inestabilidad afectiva debido a una marcada reactividad del humor, tiene algunos rasgos comunes con el TB, particularmente con la variante de ciclos ultrarápidos. El trastorno límite de la personalidad es una comorbilidad relativamente común en aquellos con TB y algunos sostienen que pertenece al espectro bipolar¹¹⁵.

Pacientes con un TB y comorbilidad con abuso de sustancias tienden a tener una tasa más alta de trastornos de personalidad comórbidos que aquellos sin problemas de abuso de sustancias. El tener un trastorno de personalidad comórbido afecta al pronóstico de los pacientes con TB, por ejemplo aumentando la severidad de los síntomas afectivos residuales durante los periodos de remisión.

Trastornos de la conducta alimentaria

Algunos estudios han encontrado comorbilidad entre el TB y los trastornos de la conducta alimentaria. El análisis de los primeros 500 pacientes del estudio STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) encontraron que la tasa de bulimia en pacientes bipolares era relativamente alta: un 12% en mujeres y un 2% en hombres¹¹⁶. En

revisiones sobre la comorbilidad en el TB y los trastornos de alimentación se encuentra asociación especialmente fuerte entre bulimia nerviosa y TB II¹¹⁷.

5.1.5. Métodos de evaluación

Como se señaló al comienzo del capítulo, existen instrumentos de cribado y escalas específicas para valorar la intensidad sintomatológica en el TB que pueden resultar de gran ayuda, pero que en ningún caso deben sustituir a la entrevista clínica. Estos instrumentos se describen brevemente a continuación y en el Anexo 5 se recogen con más detalle.

Screening o cribado

- El Cuestionario de Trastornos del Humor (Mood Disorder Questionnaire, MDQ) es un formulario de detección que puede ayudar a identificar a los pacientes con trastornos bipolares. Está adaptado y validado al español¹⁰¹. Es un inventario autoadministrado, breve, fácil de usar que ha sido validado contra la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV (SCID)¹⁰⁰. Ha demostrado buena sensibilidad y especificidad en población clínica⁹⁹; en muestras de población general, mientras que la especificidad permanece alta, la sensibilidad es más baja⁹⁸.
- El Listado de Síntomas de Hipomanía-32 (Hypomania Symptom Checklist, HCL-32) puede ser muy útil para la detección de TB y episodios previos de hipomanía. Comparado con el MDQ presenta mayor sensibilidad para la detección de TB. Puede ser útil para discriminar entre pacientes con TB II y pacientes con depresión unipolar y también entre TB II y controles¹⁰³.

Ayuda Diagnóstica

Existen 3 instrumentos de ayuda diagnóstica para los trastornos mentales y/o del comportamiento sobradamente conocidos, que son la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), las Entrevista Clínica Estructurada para los Diagnósticos del Eje I y II del DSM-IV (SCID I y II), y el Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN). Se trata de entrevistas estructuradas que ayudan al clínico a explorar los criterios diagnósticos de los trastornos mentales y/o del comportamiento de acuerdo a las clasificaciones internacionales, CIE-10 y DSM-IV. Mientras que la MINI permite realizar diagnósticos según ambas clasificaciones, los SCID sólo permiten realizar diagnósticos DSM y el SCAN sólo diagnósticos CIE. El SCID, que es una de las entrevistas estructuradas más utilizadas y tiene una validez en muestras clínicas alta. La fiabilidad es más baja en pacientes cuyos síntomas son menos definidos¹¹⁶. Los diagnósticos CIE se deben realizar con una entrevista semiestructurada, ninguna de las cuales ha sido validada, así que la experiencia clínica es esencial.

Intensidad sintomatológica

Las escalas universalmente utilizadas para evaluar la gravedad de la sintomatología del TB han sido validadas para su utilización en nuestro país. Tal es el caso de la Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS)¹¹⁸, de la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)¹¹⁹, de la Escala para la Valoración de la Manía por Clínicos (EVMAC)¹²⁰, y de las Escalas de Bech-Rafaelsen de Melancolía (MES) y Manía (MAS)¹²¹. Su descripción más detallada se recoge en el Anexo 5. Para información complementaria consultar el Banco de Instrumentos Básicos para la Práctica de la Psiquiatría Clínica¹²² o el Banco de Instrumentos del CIBERSAM (www.cibersam.es).

Para la evaluación del estado clínico global considerando el TB diacrónicamente se recomienda utilizar la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada (CGI-BP-M)¹²³.

En la evaluación del trastorno bipolar de niños y adolescentes, se pueden utilizar la KSADS Mania Rating Scale (KMRS) derivada de la entrevista semiestructurada Kiddy-SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children)¹²⁴ o la Children Depression Rating Scale (CDRS)¹²⁵⁻¹²⁷. La Young Mania Rating Scale tiene una potencialmente útil versión para autorregistro de los padres, la P-YMRS¹²⁶.

Además de estas escalas globales, recientemente se han desarrollado escalas que evalúan la gravedad de síntomas específicos del TB, como son el sueño, la alimentación, y la función sexual. El Cuestionario Oviedo del Sueño (COS)¹²⁸ ha sido recientemente validado para su aplicación en pacientes con TB¹²⁹ y permite realizar una historia clínica exhaustiva sobre el ritmo sueño-vigilia del paciente. La Escala para las Alteraciones de la Conducta Alimentaria en el Trastorno Bipolar (BEDS)¹³⁰ está diseñada para cuantificar las disfunciones alimentarias en los pacientes con TB. El Cuestionario de Cambios en la Función Sexual, versión breve (CSFQ-14)¹³¹, evalúa el comportamiento y/o los problemas en las 3 fases de la respuesta sexual humana (deseo, excitación y orgasmo), así como el placer y la satisfacción obtenidos en las relaciones sexuales. La descripción detallada de estas escalas se recoge en el Anexo 5.

Impacto

El impacto que el TB produce en el funcionamiento y la calidad de vida de las personas es un área de evaluación psicométrica en pleno desarrollo en la actualidad. La calidad de vida tradicionalmente se viene evaluando con la escala genérica SF-36¹³², mientras que para evaluar el nivel de funcionamiento últimamente se prefiere utilizar la Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (FAST)¹³³. La FAST¹³³, es un instrumento heteroaplicado para la valoración clínica del deterioro en el funcionamiento de los pacientes con trastornos mentales, incluido el TB.

5.1.6. Evaluación de riesgos

Los riesgos más frecuentes que se suelen presentar en las personas con TB son el riesgo de suicidio, o autolesión, y el de heteroagresión.

El riesgo autolítico es más común en el TB que en la mayoría de trastornos psiquiátricos y es comparable a lo encontrado en otros trastornos del humor y psicóticos. Los estudios en autopsias psicológicas sugieren que los suicidios ocurren cuando la depresión es infradiagnosticada e infratratada, especialmente en el TB II, y cuando no hay un tratamiento de mantenimiento en el tiempo. Intentos de suicidio de escasa letalidad pueden darse en pacientes con TB y un trastorno del control de impulsos como el abuso de sustancias, trastorno de personalidad o trastorno de la conducta alimentaria. Hay un riesgo especial de suicidio cuando se da un viraje rápido de manía o hipomanía a depresión. La evaluación del riesgo debe hacerse de la misma manera que en otros grupos pero el personal sanitario deben tener en cuenta que el estado mental y el riesgo de suicidio pueden cambiar rápidamente. Se requiere una intervención inmediata si un paciente con TB tiene un riesgo de suicidio alto o inminente, como aquellos con un plan estructurado o ideación suicida persistente.

Del mismo modo, la naturaleza desinhibida, cambiante e impulsiva de los pacientes con TB, particularmente en los estados maníacos y mixtos, requiere que el profesional de la salud tenga cuidado cuando hay riesgo de lesionar a otros con conductas violentas o temerarias.

5.1.7. Evaluación de la salud física

Los pacientes con TB presentan una morbilidad física y una mortalidad superiores a la población general. Además de una mayor mortalidad atribuible al suicidio, presentan una mayor prevalencia de enfermedades físicas. En la revisión de los datos publicados se detectó un riesgo aumentado, entre estos pacientes, de presentar hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, enfermedades pulmonares, migraña e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). También se encontró evidencia de un aumento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciones. Por todo ello se recomienda evaluar y monitorizar la salud física de los pacientes bipolares. Las aportaciones del Consenso Español de Salud Física del paciente con TB⁸⁰ han servido de base para las recomendaciones que se establecen en esta guía.

5.1.8. Evaluación del entorno

Como en el conjunto de las enfermedades mentales, el curso del trastorno bipolar se ve directamente afectado por el contexto relacional. Se deberá conocer, para tomar adecuadamente las decisiones clínicas, quiénes son las principales figuras de apego del paciente y la extensión y densidad de su red socio-familiar. El conocimiento de este entorno social facilitará a su vez la comprensión de la vivencia subjetiva del paciente de la enfermedad.

5.2. Manejo Clínico

El manejo clínico del paciente con TB siempre tiene dos dimensiones: el estado afectivo actual (transversal) y la evolución a largo plazo (longitudinal). Es fundamental tratar ambos aspectos, evitando incurrir en una excesiva atención al episodio actual que olvide la importancia del curso crónico de la enfermedad. Se debe evaluar el número y tipo de los episodios afectivos previos, además de la presencia o no de síntomas subsindrómicos entre los episodios. El diseño del plan de tratamiento dependerá de las características del trastorno del paciente: frecuencia y gravedad de las recaídas previas, polaridad predominante, respuesta a tratamientos, apoyo y contención sociofamiliar, grado de deterioro cognitivo y psicosocial y consecuencias de los episodios anteriores. El objetivo general es la mejoría del curso clínico, incluyendo una reducción de la frecuencia, gravedad y consecuencias adversas de los episodios afectivos. Ello se traduce, más que en una mera reducción sintomática, en unas mayores cotas para el paciente de autonomía y calidad de vida.

Los tres estadios del tratamiento son: a) fase aguda: administrado al principio o durante la descompensación afectiva; en general dura entre 6 y 12 semanas; b) fase de continuación: se inicia a partir de la respuesta clínica y acaba con la remisión total del episodio; su duración es variable según la historia natural del trastorno, y a menudo la resolución de un episodio se solapa con la irrupción de otro (p. ej. la depresión post-maníaca); c) fase de mantenimiento o de prevención de recaídas: tiene como objetivo la profilaxis de nuevos episodios.

Los elementos que siempre deben tenerse en cuenta son:

- **La evaluación exhaustiva del paciente:** recogiendo todos los aspectos recogidos en el apartado anterior (intensidad sintomática, funcionamiento global, comorbilidad, sustancias de abuso, riesgo autolítico, eventos estresores o traumáticos, patrones de afrontamiento, historia familiar, etc.). Incluye el diagnóstico diferencial, la evaluación somática y la evaluación del entorno.
- **La elección de la modalidad terapéutica:** el tipo de tratamiento y su contexto, en función de la gravedad de la situación clínica.
- **Establecimiento de una alianza terapéutica:** una relación de confianza en la que el paciente percibe al profesional como una ayuda genuina es esencial para el buen curso de un tratamiento. Permite una buena transmisión de información, una buena exploración psicopatológica y un acuerdo de los objetivos terapéuticos en sintonía con las aspiraciones y demandas del paciente.
- **Estrategias reforzadoras de la adherencia terapéutica:** existe una relación clara y directa entre el tratamiento (o su cumplimiento parcial o discontinuo) y la recaída afectiva. Por ello, es recomendable aplicar todas las medidas posibles para potenciar esta adherencia, tanto a nivel farmacológico como terapéutico/asistencial y motivacional.
- **Educación, apoyo y tratamiento del entorno sociofamiliar:** a menudo las familias carecen de información sobre la enfermedad y de pautas de manejo de situaciones conflictivas, lo que produce sensación de descontrol, desconcierto y, en ocasiones, un intenso sufrimiento. Es fundamental, por tanto, involucrar a la familia en el tratamiento del paciente desde el principio, considerándola un aliado tanto del paciente como del terapeuta. En ocasiones, podrá considerarse la aplicación de intervenciones psicoeducativas específicas para la familia.

- **Tratamiento de las enfermedades comórbidas:** es frecuente la asociación del TB con otros trastornos, tanto del eje I como del II (trastornos de personalidad). El tratamiento en esos casos debe ser global, dada la frecuente interacción dinámica entre las entidades comórbidas (p. ej. la mejoría de la ansiedad comórbida tras la estabilización afectiva). Además, se ha demostrado que los pacientes bipolares tienen más problemas somáticos, algunos asociados al tratamiento crónico y otros independientes a él. La valoración periódica de parámetros analíticos, la ponderación de medidas antropológicas y la exploración física son inexcusables en el tratamiento de mantenimiento del TB.
- **Abordaje integral de la enfermedad en su contexto vital:** no debe olvidarse que el paciente con TB, más allá de sus síntomas, es una persona con una biografía que incluye sus relaciones íntimas, familiares y de amistad, sus aspiraciones personales y profesionales, sus anhelos, miedos, aficiones, inquietudes...; la relación terapéutica debe establecerse no entre el profesional sanitario y los síntomas del paciente, sino entre el profesional y la persona, para mejorar secundariamente los síntomas del paciente.
- **Integración de las modalidades terapéuticas:** debe evitarse la fragmentación del tratamiento por parte de los distintos profesionales que atienden al paciente (p.ej. psiquiatra, psicólogo clínico, enfermero...), que es fuente de contradicciones, envío de mensajes discrepantes y confusión. Las reuniones periódicas acerca de la evolución del caso son recomendables. En caso de participar distintos ámbitos de intervención (hospital, centro de salud mental, hospital de día...) es fundamental la gestión de casos con coordinación entre estos dispositivos.
- **Documentación del tratamiento:** la historia clínica debe recoger los aspectos fundamentales del plan de tratamiento, incluyendo la evaluación y el diagnóstico, los objetivos generales y específicos, los tratamientos aplicados y la evolución del paciente, así como los planes de cuidados y de rehabilitación.

5.3. Desarrollo del plan terapéutico

En el desarrollo del plan terapéutico siempre se deben considerar:

- **Diseño del plan de tratamiento:** Inicialmente deben establecerse los objetivos principales y secundarios del tratamiento, en virtud de las características del paciente. Como se ha referido, deben ser, en lo posible, acordados con el paciente y con su entorno. En segundo lugar, se elegirán las estrategias de tratamiento (que se discuten en el apartado siguiente), incluyendo la terapia farmacológica y psicosocial. Finalmente, debe considerarse el ámbito de intervención, especialmente si debe ser hospitalario (total o parcial) o ambulatorio.
- **Elección del ámbito de intervención:** Los principios generales de la psiquiatría comunitaria aconsejan elegir el ámbito de intervención más cercano y menos restrictivo para el paciente, tratando de integrar el tratamiento en su vida cotidiana, integrada en la sociedad. Por ello, el Centro de Salud Mental o CSM (al que se llega desde Atención Primaria de Salud) es el eje de la asistencia del TB. El CSM puede contar con un programa específico de atención al TB, lo que favorece la aplicación de protocolos efectivos y las intervenciones terapéuticas específicas, además de una mayor especialización y entrenamiento de los profesionales encargados. En ocasiones se requiere un nivel mayor de intensidad asistencial, a través de la hospitalización parcial u Hospital de Día. Cuando el paciente cumple una serie de requisitos (criterios de ingreso), tales como grave descompensación afectiva que entrañe riesgo auto/heteroagresivo, ausencia de conciencia de enfermedad, abandono terapéutico o escaso apoyo sociofamiliar, se procede al ingreso en la Unidad de Hospitalización Breve. El uso de unidades de rehabilitación hospitalaria se reserva para los casos más graves, a menudo con comorbilidad con otros trastornos.
- **Monitorización de la salud física del paciente con trastorno bipolar:** Los pacientes con TB presentan una morbilidad física y una mortalidad superiores a la población general, tal y como se señaló en un apartado anterior. Uno de los elementos del plan de

tratamiento de toda persona con TB debe ser la monitorización de su salud física, siguiendo las recomendaciones que se recogieron en un apartado anterior.

- **Diseñar un Plan de Crisis:** para prevenir y manejar las situaciones de crisis y de riesgo autolítico que pueden surgir en todo paciente bipolar.
- **Orientar el plan de tratamiento desde un enfoque de “recuperación”:** colocando a la persona con trastorno bipolar como protagonista de su proceso terapéutico y de su crecimiento personal.

5.4. Recomendaciones

Evaluación y diagnóstico

Evaluación en Atención Primaria de Salud

√	Los médicos de atención primaria deberían preguntar por síntomas hipomaniacos o maniacos (presentes y pasados) cuando atienden pacientes con depresión mayor e hiperactivos o con conducta desinhibida.
√	Ante una sospecha de trastorno bipolar en atención primaria de salud, ha de hacerse un diagnóstico diferencial con enfermedades orgánicas, así como causas tóxicas, realizando las pruebas complementarias oportunas.
√	Los médicos de atención primaria deberían remitir a los pacientes con sospecha de trastorno bipolar a un especialista de salud mental para su evaluación, diagnóstico y desarrollo de un plan terapéutico, si están presentes algunos de los siguientes aspectos: <ul style="list-style-type: none"> • Periodos de hiperactividad, comportamiento desinhibido que dure más de 4 días con o sin periodos de depresión. • Episodios depresivos recurrentes con una historia de ánimo expansivo, hiperactividad o comportamiento desinhibido.
√	Los médicos de atención primaria deberían remitir con carácter urgente a los servicios especializados en salud mental aquellos pacientes con manía o depresión grave que conllevan un peligro para sí mismos o los demás.
√	Cuando hay un paciente registrado como trastorno bipolar, el médico de familia debería considerar remitirle para evaluación a los servicios de salud mental y, si es apropiado, desarrollar un plan de cuidados.
√	Cuando un paciente con trastorno bipolar es atendido sólo en atención primaria de salud, se debería hacer una derivación urgente a los servicios de atención especializada: <ul style="list-style-type: none"> • Si hay una exacerbación aguda de síntomas, en particular el desarrollo de una manía o depresión grave. • Si hay un aumento de riesgo, o cambio en la naturaleza del riesgo, para él u otros.
√	Cuando un paciente con trastorno bipolar es atendido exclusivamente en atención primaria de salud, debería considerarse una revisión en los servicios de atención especializada o aumentar la frecuencia de las citas de seguimiento en el Centro de Salud si: <ul style="list-style-type: none"> • El funcionamiento de los pacientes empeora significativamente o hay una respuesta pobre al tratamiento. • La adherencia al tratamiento es un problema. • Se sospecha un abuso comórbido de alcohol y/o drogas. El paciente está considerando abandonar la medicación profiláctica tras un periodo relativamente estable.

Evaluación y diagnóstico en Atención Especializada de Salud

√	<p>Cuando en la evaluación se sospecha un trastorno bipolar, los profesionales de salud mental deberían:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hacer una historia completa incluyendo antecedentes familiares, una revisión de todos los episodios previos y los síntomas interepisódicos. • Evaluar el perfil de los síntomas del paciente y los riesgos asociados, los desencadenantes de episodios previos, el funcionamiento personal y social, la comorbilidad incluyendo abuso de sustancias, ansiedad, salud física y estresores psicosociales habituales. • Obtener cuando sea posible, y respetando los límites de la confidencialidad, la corroboración de la historia por un miembro de la familia o cuidador. • Realizar un diagnóstico diferencial con otros trastornos, tanto mentales como somáticos, para lo cual se realizaran las pruebas complementarias necesarias. • Establecer un diagnóstico clínico tomando como referencia los criterios operativos de las clasificaciones internacionales más utilizadas (CIE, DSM). • Si existen ciclos rápidos, realizar exploraciones complementarias para los síntomas incluyendo problemas como enfermedad tiroidea, virajes inducidos por antidepresivos, regímenes de medicación subterapéuticos, los efectos de la retirada del litio, y mal cumplimiento. También deberán considerar, preguntando al paciente y/o cuidadores, la evaluación del humor y la conducta en el último año. • Considerar la utilización de cuestionarios validados de evaluación de síntomas de manía o de depresión para la evaluación inicial y el seguimiento de su evolución.
√	<p>Los pacientes con trastorno bipolar presentan a menudo síntomas subumbrales o subsindrómicos que interfieren notablemente en su funcionamiento y aumentan el riesgo de presentar un nuevo episodio afectivo. Es necesario evaluar sistemáticamente la presencia de sintomatología subsindrómica, en especial la sintomatología subsindrómica depresiva, por su elevada prevalencia en esta población.</p>
√	<p>Cuando se está considerando un diagnóstico de trastorno bipolar los profesionales de la salud deberían tener en cuenta que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algunas formas de presentación del trastorno bipolar son difíciles de reconocer y por ello debe ponerse especial atención en casos con síntomas psicóticos prominentes (que pueden confundirse con esquizofrenia), ideación suicida y trastornos del comportamiento (que pueden confundirse con trastorno de personalidad) y pacientes que pertenecen a minorías étnicas con diferencias inter-culturales con el clínico. • El abuso de alcohol y/o drogas puede inducir síntomas de tipo maniaco en pacientes ingresados. Si hay evidencia de abuso, sería conveniente esperar 7 días antes de confirmar el diagnóstico de trastorno bipolar. • Los síntomas pueden ser debidos a condiciones orgánicas subyacentes, tales como enfermedad tiroidea, accidente cerebrovascular, y otros trastornos neurológicos (por ejemplo, demencia), particularmente en personas con trastorno bipolar de inicio tardío (más de 40 años).

Comorbilidad

√	<p>Cuando se diagnostica y se trata a un paciente con trastorno bipolar, debe prestarse atención a la potencial comorbilidad con otros trastornos, especialmente trastornos de ansiedad y abuso/dependencia de sustancias, presentes hasta en la mitad de casos.</p> <p>Ante un paciente bipolar con abuso de tóxicos comórbido, se recomienda tratar ambos trastornos dada la relación recíproca que suele existir entre ambos. La optimización del tratamiento de la patología afectiva puede reducir el craving. El abandono del consumo tóxico mejora el pronóstico del cuadro afectivo.</p> <p>Cuando se evalúan personas con sospecha de trastorno bipolar y/o trastorno de personalidad los profesionales de la salud deberían:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durante la evaluación inicial, considerar el diagnóstico de trastorno bipolar antes que el diagnóstico de trastorno de la personalidad en una persona con cambios de humor y
---	---

	<p>deterioro funcional.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durante el tratamiento, asegurarse que el paciente ha tenido un tratamiento adecuado para estabilizar síntomas antes de considerar un diagnóstico comórbido de trastorno de la personalidad.
--	--

Evaluación de riesgos

√	<p>Se debe llevar a cabo una evaluación del riesgo suicida, de autolesión, o de dañar a otros, cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es un primer diagnóstico de trastorno bipolar. • Hay un cambio significativo en el estado mental o circunstancias personales en un paciente con trastorno bipolar. • Se da un permiso o alta a un paciente con trastorno bipolar hospitalizado.
---	--

Evaluación y monitorización de la salud física

√	<p>En todo paciente se debe realizar una anamnesis completa que recoja los antecedentes familiares y personales (médicos y psiquiátricos), incluyendo suicidalidad, consumo de sustancias adictivas, utilización de medicación concomitante e información sobre dieta y estilo de vida.</p>
√	<p>A su vez se les debe preguntar sobre la presencia de disfunción sexual y deseo reproductivo y, en su caso, orientar o recomendar acerca del método adecuado de contracepción. Se recomendará la utilización de preservativo u otros métodos protectores si existen conductas sexuales de riesgo.</p>
√	<p>A todos los pacientes se debe recomendar dieta y ejercicio, así como recordarles que deben mantener hábitos de vida saludable. Es fundamental la reducción de peso si existe sobrepeso/obesidad.</p>
√	<p>Se recomienda determinar la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de forma basal, frecuencia cardiaca y electrocardiograma (ECG). Si la tensión arterial es normal, se recomienda al menos una nueva determinación a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. Cuando se obtengan valores repetidos superiores o iguales a 140/90 mmHg, se derivará al médico de atención primaria para valoración.</p>
√	<p>Se debe determinar el peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y la medición del perímetro abdominal y realizar determinaciones analíticas de: glucosa, colesterol total, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), triglicéridos (TSH) y prolactina (sólo en caso de trastornos menstruales, disfunción sexual o población pediátrica). Si estas medidas se encuentran en el rango de la normalidad, se repetirán anualmente.</p>
√	<p>Se deben realizar de forma basal y siempre que existan sospechas de prácticas de riesgo las siguientes determinaciones serológicas: anticuerpos anti-VIH (ELISA), anticuerpos anti-VHB (ELISA), anticuerpos anti-VHC (ELISA) y VDRL/RPR.</p>
√	<p>Además de informar a todo paciente del riesgo asociado al consumo de sustancias para la evolución del trastorno bipolar, se recomienda recoger de forma basal y periódicamente el uso de sustancias y realizar hemograma para determinar volumen corpuscular medio (VCM) y perfil hepático como marcadores de consumo de alcohol.</p>
√	<p>Se debería también obtener información del hábito tabáquico y ofertar la posibilidad de realizar programas específicos de deshabituación.</p>

Manejo Clínico

Recomendaciones de manejo clínico

√	Debe llevarse a cabo una evaluación exhaustiva del paciente, recogiendo la intensidad sintomática, funcionamiento global, comorbilidad, sustancias de abuso, riesgo autolítico, eventos estresores o traumáticos, patrones de afrontamiento, historia familiar, etc. Debe incluirse el diagnóstico diferencial, la evaluación somática y la evaluación del entorno.
√	La elección de la modalidad terapéutica, el tipo de tratamiento y su contexto debe realizarse en función de la gravedad de la situación clínica y la experiencia previa de adherencia al tratamiento y a los servicios.
√	El establecimiento de una alianza terapéutica o una relación de confianza en la que el paciente percibe al profesional como una ayuda genuina es esencial para el buen curso de un tratamiento. Permite una buena transmisión de información, una buena exploración psicopatológica y un acuerdo de los objetivos terapéuticos en sintonía con las aspiraciones y demandas del paciente.
√	Se recomienda aplicar todas las medidas posibles para potenciar la adherencia terapéutica, tanto a nivel farmacológico como terapéutico/asistencial y motivacional.
√	Se recomienda involucrar al entorno sociofamiliar del paciente en el tratamiento, dándole educación, apoyo y pautas de manejo de situaciones conflictivas. Ha de considerarse la aplicación de intervenciones psicoeducativas específicas para la familia.
√	El tratamiento del trastorno bipolar debe ser global e integrar las frecuentes enfermedades comórbidas. La comorbilidad es enormemente frecuente y su abordaje es decisivo para el curso clínico. Debe analizarse la asociación dinámica entre ambos trastornos y establecer un plan conjunto de tratamiento.
√	Se recomienda un abordaje integral de la enfermedad en su contexto vital, no olvidando que el paciente bipolar, más allá de sus síntomas, es una persona con una biografía que incluye sus relaciones íntimas, familiares y de amistad, sus aspiraciones personales y profesionales, sus anhelos, miedos, aficiones, inquietudes... La relación terapéutica debe establecerse no entre el profesional sanitario y los síntomas del paciente, sino entre el profesional y la persona, para mejorar secundariamente los síntomas del paciente.
√	En la medida de lo posible, deben integrarse las distintas modalidades terapéuticas, evitando la fragmentación del tratamiento por parte de los distintos profesionales que atienden al paciente (p.ej. psiquiatra, psicólogo clínico, enfermero...), lo cual puede ser fuente de contradicciones, envío de mensajes discrepantes y confusión. Las reuniones periódicas acerca de la evolución del caso son recomendables. En caso de participar distintos ámbitos de intervención (hospital, centro de salud mental, hospital de día...) es fundamental la gestión de casos con coordinación entre estos dispositivos.
√	En casos de patología dual, se recomienda el abordaje integral de la patología afectiva y adictiva por un único equipo, dada la íntima relación bidireccional entre ambas comorbilidades.
√	La historia clínica debe recoger los aspectos fundamentales del plan de tratamiento, incluyendo la evaluación y el diagnóstico, los objetivos generales y específicos, los tratamientos aplicados y la evolución del paciente, así como los planes de cuidado y de rehabilitación.
√	Especialmente en pacientes con síntomas residuales interepisódicos, el life-chart o gráfico vital (de la evolución de la enfermedad a lo largo de la vida) puede ser útil e ilustrativo.

Manejo en situaciones de crisis y de riesgo suicida

√	Si un paciente tiene riesgo de suicidio, de autolesión severo, un riesgo significativo de dañar a
---	---

otros, historia de ingresos recurrentes, particularmente ingresos involuntarios, debería desarrollarse un Plan de Crisis en colaboración con el paciente (y/o cuando sea necesario con el cuidador) que cubra:

- Una lista de situaciones personales, sociales o ambientales identificadas o potenciales que actúen como desencadenantes.
- Los síntomas prodrómicos de recaídas que presenta esa persona.
- Los servicios sanitarios que debe utilizar ante la crisis dentro y fuera de las horas de servicio.
- Un sistema de acceso rápido que garantice el contacto (telefónico o presencial) del paciente (o cuando sea necesario el cuidador) con los profesionales sanitarios.
- Un aumento de los contactos con los servicios de atención primaria de salud y especializada (o cualquier otra medida acordada) para responder ante cualquier aumento del riesgo identificado.
- Un acuerdo con el paciente (o sus cuidadores) para aumentar la dosis de medicación o para considerar tomar medicación adicional (la cual debe ser proporcionada al paciente con anterioridad), para aquellos pacientes que tengan un riesgo de inicio rápido de manía o aquellos otros que puedan identificar signos tempranos de recaídas.
- Un sistema de control de la medicación psicotrópica prescrita a los pacientes durante los períodos de alto riesgo de suicidio.
- La identificación de los profesionales responsables del paciente y de la monitorización regular de su Plan de Crisis.
- La recomendación de que dicho Plan de Crisis esté accesible (en papel o en formato electrónico) a los profesionales de salud mental que puedan tener que intervenir de forma urgente en dicha crisis, con la garantía de la salvaguarda de la confidencialidad.

6. Tipos y ámbitos de intervención

El abordaje de las distintas fases del TB exige una elección precisa de los diferentes tipos de intervenciones disponibles, su adecuada articulación, así como la opción de ámbito de intervención más adecuada.

Presentamos, a continuación, el análisis de los distintos tipos de intervención, tanto farmacológica como psicosocial.

6.1. Intervención farmacológica

6.1.1. Introducción

El tratamiento farmacológico del TB constituye un elemento indispensable en todas sus fases. Los objetivos específicos del tratamiento son reducir la intensidad, frecuencia y consecuencias de los episodios agudos, y mejorar el funcionamiento global y la calidad de vida entre ellos. Antes de elegir la opción farmacológica oportuna para cada momento clínico del paciente, es preciso valorar cuidadosamente el tipo y curso clínico del TB en cuestión, es decir, el número de episodios previos, la gravedad de los mismos, la polaridad, el tipo de sintomatología predominante (p. ej. desarrollo o no de síntomas psicóticos, síntomas mixtos, agitación psicomotriz...), los antecedentes de comorbilidad o complicaciones (enfermedades somáticas, tentativas autolíticas, heteroagresividad...), el tiempo transcurrido desde el último episodio, el grado de funcionalidad interepisódica, la conciencia de enfermedad y el grado de adherencia, el acceso a los recursos sanitarios para controles periódicos y, especialmente, la respuesta previa a tratamientos previos. En ocasiones puede considerarse la respuesta farmacológica de los familiares afectados. En general, la toma de decisiones en la farmacología del TB es difícil y ninguna GPC puede recoger todos los supuestos que pueden darse en la clínica. Cada fase del trastorno exige una estrategia diferente de tratamiento, por lo que el psiquiatra debe reevaluarlo constantemente. En los casos moderados y graves es frecuente la politerapia y, como principio general, consideramos que la clave de este complejo tratamiento es pensar a largo plazo más que en la inmediatez del episodio agudo. Se trata de una enfermedad crónica y recidivante, que requerirá en muchos casos tratamientos indefinidos. Por ello, el psiquiatra elegirá aquel tratamiento que sea eficaz pero evitando el viraje o el empeoramiento del curso clínico global de la enfermedad.

Además debe tener en cuenta que estos tratamientos farmacológicos se ajusten a las consideraciones que aparecen recogidas en la Guía de Prescripción Terapéutica (GPT) publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en la versión más actualizada. En aquellos casos en que la situación clínica haga necesaria la utilización de fármacos fuera de las recomendaciones de la GPT, debe realizarse una justificación y hacer un seguimiento estrecho tanto de los efectos clínicos como de los posibles efectos adversos.

El tratamiento farmacológico del TB es imprescindible y su abandono constituye la primera causa de recaída¹³⁴. La baja adherencia al tratamiento es, por tanto, un aspecto crucial sobre el que hay que insistir en la comunicación con el paciente. En torno al 50% de los pacientes bipolares abandonan la medicación por su cuenta a lo largo de la enfermedad^{135, 136} y más del 90% lo consideran en algún momento¹³⁷. La mala adherencia puede ser absoluta (negligencia completa de las indicaciones dictadas por su médico), parcial selectiva (el paciente rechaza un determinado tipo de tratamiento pero no otro), intermitente (con “vacaciones de tratamiento”) o tardía (el paciente sigue las prescripciones tras sufrir varias recaídas). Otra forma de incumplimiento terapéutico es el consumo abusivo de fármacos, especialmente benzodiacepinas. Finalmente, insistir en que la adherencia no se ciñe a la toma de medicación sino también incluye la asistencia a las citas programadas o el cumplimiento de las pautas de conducta y estilos de vida¹³⁸. Son múltiples los factores asociados a esta tendencia a la baja adherencia en el TB, destacando la baja conciencia de enfermedad, las creencias irracionales

acerca de los medicamentos, el estigma social, la aparición de efectos secundarios o el consumo concomitante de tóxicos.

La aparición del litio en los años 50 constituyó un cambio radical en el tratamiento y pronóstico del TB, siendo considerado todavía la primera línea de tratamiento y la medicación socialmente más identificada con el trastorno. Sin embargo, desde entonces se han incorporado numerosos fármacos eficaces al arsenal terapéutico, como los anticonvulsivos, los antipsicóticos, las benzodiazepinas y los antidepresivos. A continuación se describirán someramente las opciones farmacológicas más utilizadas, para proseguir después con el análisis de la evidencia científica que sostiene cada opción.

Estabilizadores		Antipsicóticos		Antidepresivos	Ansiolíticos
	Anticonvulsivos	Primera generación	Segunda generación		
Litio	Valproato Sódico Carbamacepina Oxcarbamacepina Lamotrigina	Clorpromacina Haloperidol Levomepromacina Perfenacina	Risperidona Olanzapina Quetiapina Ziprasidona Aripiprazol Paliperidona Asenapina Amisulpiride Clozapina	ADT ISRS Duales NASSA Bupropion	Benzodiazepinas

Sales de Litio

El litio aplicado a los estados de “excitación psicótica” aparece de forma pionera en el trabajo de F. J. Cade de 1949¹³⁹ pero su eficacia específica en la manía aguda se establece inicialmente en ensayos controlados de los años 50 y 60^{140, 141}, y desde entonces es el comparador activo por antonomasia. Su mecanismo de acción sigue siendo desconocido, aunque en los últimos años se presta mucha atención a la posibilidad de que el litio actúe a través de la modulación de sistemas postreceptoriales (intramembrana). Sus propiedades catiónicas le permiten actuar a nivel de los sistemas enzimáticos intracelulares, observándose, por ejemplo, una normalización de la actividad de la bomba Na⁺/K⁺ eritrocitaria de los bipolares tratados a largo plazo. La acción del litio parece incluir varias dianas en los sistemas de transducción de señales intracelulares (proteínas G, ciclo de los fosfoinositoles, producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) o la fosforilación proteica).

La biodisponibilidad del litio es del 95-100%. Es absorbido rápidamente (T max= 1/2-3 h). El tiempo preciso para que aparezca su acción antimaniaca es de 5-7 días y su efecto terapéutico total requiere entre 10 a 21 días. Carece de unión a proteínas plasmáticas, no se metaboliza, siendo eliminado mayoritariamente con la orina (90%) y en muy pequeña cantidad con las heces. Su semivida de eliminación es de: 20-24 h (con función renal normal), 2-4 días (en pacientes sometidos a terapia durante mas de 1 año), 36 h (en pacientes geriátricos), 40-50 h (en insuficiencia renal).

La dosis óptima de litio debe ajustarse individualmente para cada paciente, consiguiendo unos niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,5 mEq/L. En el tratamiento profiláctico, diversos autores han propuesto un rango recomendado entre 0,5 y 0,8 mEq/L, siendo necesario ascender a 1-1,5 mEq/L en la fase maniaca aguda. La administración suele ser de dos veces al día, realizándose controles analíticos periódicos (la extracción se lleva a cabo 12 horas después de la última toma, mediante espectrofotometría de absorción atómica o de llama). Antes de iniciar el tratamiento con litio se aconseja realizar una exploración física, un electrocardiograma (ECG), bioquímica de sangre, determinación de creatinina, urea y aclaramiento de creatinina, función tiroidea (TSH, T3, T4), ionograma, glucemia basal, hemograma y medición de tensión arterial y peso. En toda mujer fértil es obligado el test de embarazo. Posteriormente, conseguidos los niveles plasmáticos deseados, deben realizarse controles mensuales durante los primeros 6 meses, espaciándose posteriormente a cada 3 o 6 meses.

Sus contraindicaciones son: trastornos de la función renal, insuficiencia cardiaca, miastenia gravis y embarazo (hay que valorar cuidadosamente riesgo/beneficio). En un principio, mientras se ajusta la dosis y el organismo se acostumbra, pueden aparecer efectos secundarios menores, que no requerirán atención médica especial o urgente: ligeras náuseas, aumento del ritmo intestinal, ligeros mareos, leves sed aumentada y poliuria, aumento de peso, empeoramiento del acné, ligera somnolencia. Otros efectos secundarios más serios que pueden aparecer con el paso del tiempo son: aumento de peso, poliuria, nefropatía, hipotiroidismo (cuyos síntomas más frecuentes son: somnolencia, aumento rápido de peso, cansancio, cambios en la menstruación, pensamiento lento, estreñimiento, sensación de frío, dedos fríos, dolor de cabeza, dolores musculares, piel seca), alergia al litio (sarpullido o picor). En concentraciones altas, el litio puede llegar a ser muy tóxico. Los signos de alarma de intoxicación son: diarrea persistente, debilidad generalizada, vómitos o náuseas intensas, mareos o vértigos marcados, temblor grosero de manos o piernas, dificultad para andar, calambres musculares frecuentes, disartria, visión borrosa, arritmia, confusión mental, edema de miembros y gran malestar. La combinación de un tratamiento antipsicótico con litio puede producir confusión y desorientación y aumentar la probabilidad de que se produzca un síndrome neuroléptico maligno.

Indicaciones en España – Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Unión Europea – European Medicines Agency (EMA)

- Profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares.
- Depresión mayor recurrente
- Indicaciones de Food and Drug Administration (FDA):
- Tratamiento agudo de la manía
- Mantenimiento del Trastorno Bipolar

Anticonvulsivos

Valproato sódico

Es el antiepiléptico más utilizado, pero también se aplica como antimaníaco y eutimizante. La posibilidad de su utilización por vía intravenosa lo hace especialmente útil para situaciones de emergencia. El valproato sódico ha demostrado su efectividad tanto en las crisis generalizadas como en las crisis focales y en las focales secundariamente generalizadas. Ya en 1966 se habló de la eficacia del valproato como eutimizante y actualmente ya es muy sólida la evidencia de su eficacia en manía aguda y es frecuente su uso clínico en mantenimiento.

El valproato se absorbe rápidamente y prácticamente de manera completa por vía oral con una biodisponibilidad cercana al 100%. Tras administración oral se alcanza la concentración plasmática máxima en unos 90 minutos. La fórmula retardada provoca una oscilación menor en las concentraciones plasmáticas y permite una sola administración al día. Al evitar los picos plasmáticos, que se asocian a toxicidad, la incidencia de efectos adversos podría ser menor. El fármaco se liga en un 85-95% a las proteínas plasmáticas por lo que interacciona fácilmente con fármacos y sustancias. Es un inhibidor del citocromo P450. Los niveles plasmáticos terapéuticos se consideran entre 50 y 150 mcg/ml o mg/l¹⁴². Se metaboliza en el hígado a través de betaoxidación y glucoronización. La vida media es 4-12 horas. Habitualmente se administra dos veces al día y en la presentación crono se puede administrar una sola vez al día¹⁴³. Se suele comenzar con dosis de 400-600 mg, y se aumentan en función de la tolerancia. En una semana se determinan los niveles plasmáticos y se ajusta la dosis.

Existen efectos adversos relacionados con la dosis como náuseas, vómitos y diarreas. Puede haber un aumento transitorio de transaminasas que no suele tener repercusión clínica. El aumento de peso ocurre en el 30% de los pacientes, sobre todo mujeres; el temblor aparece sobre todo relacionado con niveles plasmáticos altos; la somnolencia y la bradipsiquia pueden ocurrir en el 2% de los pacientes; raramente pueden ocurrir alopecia, temblor, sedación, cambios metabólicos debido a la interferencia del metabolismo mitocondrial (hipocarnitinemia, hiperglicinemia e hiperamoniemia), ciclos anovulatorios, amenorrea y síndrome de ovario poliquístico (esta posibilidad incita a la precaución en la prescripción de valproato en mujeres en edad fértil). Es poco frecuente la posibilidad de rash cutáneo y también la depresión medular. Sin embargo es relativamente frecuente la plaquetopenia (aunque ésta no tenga trascendencia clínica), la inhibición de la agregación plaquetaria, la reducción del factor VII y la disminución

del fibrinógeno. La pancreatitis inducida por valproato es muy poco frecuente pero puede ser una complicación grave. La complicación idiosincrásica más grave es la hepatopatía fulminante.

Antes de iniciarse el tratamiento con valproato, debe realizarse una exploración física, analítica (bioquímica y hemograma), que se repetirá en los primeros meses de tratamiento. En adelante es aconsejable un control periódico (anual como mínimo). No debe administrarse a pacientes con enfermedad o disfunción hepática o con conocida hipersensibilidad a la droga.

Indicaciones en España (AEMPS) y la Unión Europea (EMA)

- Epilepsias generalizadas o parciales:
 - Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.
 - Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensoresiales, psicomotrices...).
- Parciales secundariamente generalizadas.
- Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la manía aguda: adultos
- Tratamiento de crisis convulsivas parciales complejas, tanto en monoterapia como coadyuvante
- Profilaxis de migraña
- Episodios maníacos asociados al trastorno bipolar

Carbamacepina

Desde los años 70 se han publicado trabajos que demuestran la eficacia antimaníaca de la carbamacepina pero se desconoce el mecanismo de esta propiedad estabilizadora del ánimo. Se sabe que actúa sobre el receptor benzodiazepínico, actúa sobre los canales de sodio, reduce la liberación de glutamato y estabiliza las membranas neuronales. Se ha hipotetizado también su acción sobre el efecto *kindling* (de actividad propagada) de la amígdala. La carbamacepina se absorbe bien por vía oral, pero de forma lenta y errática. Tiene un pico plasmático máximo a las 4-8 horas de la administración, tiene una disponibilidad del 75-80%, una semivida de eliminación de 12-17 horas, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 80%. La eliminación del fármaco es renal. Es un importante inductor enzimático de su propio metabolismo y de otras sustancias, por lo que deben vigilarse de cerca las interacciones medicamentosas. Se metaboliza por conjugación a través del sistema del citocromo P450. Algunos fármacos aumentan de forma característica sus niveles plasmáticos: la cimetidina, bloqueantes de los canales de calcio, eritromicina, valpromida y valproato sódico. Los efectos secundarios más frecuentes afectan al SNC (visión borrosa, cefalea continua, somnolencia y debilidad). Puede producir disminución del recuento de células sanguíneas durante los primeros meses de tratamiento, ocasionando raramente agranulocitosis o anemia aplásica (1/40.000 pacientes). Deben realizarse controles periódicos por este motivo. La aparición de fiebre, exantema y petequias obligan a un recuento hematológico urgente. Se han observado con menor frecuencia efectos dermatológicos (exantema, prurito, dermatitis exfoliativa o síndrome Steven-Johnson), hipotiroidismo, hiponatremia, hipocalcemia, linfadenopatía.

Además de en la manía y profilaxis del TB, la carbamacepina se utiliza en la psicosis refractaria, el descontrol de impulsos, la agresividad y alteraciones de conducta del retraso mental, dolor crónico, neuralgia del trigémino, alcoholismo.

Indicaciones en España:

- Epilepsia:
 - Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria.
 - Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.

- Carbamacepina es adecuado tanto en monoterapia como en terapia combinada.
- Carbamacepina no suele ser efectivo en las ausencias (petit mal) ni en las crisis epilépticas mioclónicas.
- Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maníaco depresiva.
- Neuralgia esencial del trigémino. Neuralgia esencial del glossofaríngeo.
- Síndrome de abstinencia al alcohol.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la epilepsia
- Tratamiento del dolor asociado a neuralgia del Trigémino

Oxcarbamacepina

Deriva estructuralmente de la carbamacepina, presentando unos resultados eutimizantes similares, siendo las principales diferencias de tipo farmacocinético. Ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del metabolito 10-monohidróxido (MHD). El mecanismo de acción de oxcarbamacepina y de MHD se debe principalmente al bloqueo de los canales de sodio voltaje dependiente, lo que produce una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos. Se absorbe bien por vía oral, su metabolito se une en un 40% a proteínas plasmáticas. Los alimentos no afectan a la tasa y grado de absorción de oxcarbamacepina; por tanto, oxcarbamacepina puede tomarse con o sin alimentos. Las enzimas citosólicas del hígado reducen rápidamente la oxcarbamacepina transformándola en MHD, responsable principal del efecto farmacológico de oxcarbamacepina. MHD es metabolizado adicionalmente por conjugación con el ácido glucurónico, dependiendo poco del citocromo P450. Oxcarbamacepina se elimina del organismo en su mayor parte en forma de metabolitos excretados fundamentalmente por los riñones. La oxcarbamacepina se elimina rápidamente del plasma con una semivida aparente de 1,3 a 2,3 horas. Por el contrario, la semivida plasmática aparente de MHD es en promedio, de $9,3 \pm 1,8$ h.

En monoterapia la dosis inicial es de 300 mg/12 h (8-10 mg/kg/día, dividida en dos tomas separadas), que puede aumentarse a razón de 600 mg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales. Los efectos terapéuticos se observan a dosis entre 600 mg/día y 2.400 mg/día. No se realizan niveles plasmáticos periódicos, lo que facilita el manejo clínico. Los efectos secundarios son: sedación, inestabilidad, diplopía, ataxia, cefalea, exantema cutáneo, torpeza cognitiva, mareo y parestesias. A veces produce una hiponatremia que puede ser una complicación grave que requiere asistencia médica urgente.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas. En monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la epilepsia (en monoterapia o como coadyuvante del tratamiento de crisis parciales; en monoterapia en niños mayores de 4 años; como coadyuvante en niños mayores de 2 años)

Lamotrigina

Es un fármaco antiepiléptico que ha demostrado una propiedad específica para prevenir las fases depresivas del TB. Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la liberación presináptica de glutamato, aspartato y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se administra por vía oral y se absorbe rápida y casi completamente (la biodisponibilidad es del orden del 98%). Los alimentos no afectan la biodisponibilidad, aunque retrasan algo velocidad de absorción. Las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan a las 1.4-2.3 horas en un adulto normal tratado en monoterapia. Cuando el paciente recibe concomitantemente valproato, las concentraciones plasmáticas máximas tienen lugar hasta 4.8 h después de la dosis. En esta asociación es preciso el ajuste de dosis. Se metaboliza en el hígado por glucuronación, siendo

despreciable el efecto de primer paso. Aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por vía renal, ascendiendo al 70-90% los metabolitos. Por esta vía, menos del 10% de la lamotrigina se elimina como tal. En el adulto la semi-vida plasmática media es de unas 24 horas. Cuando se administran dosis repetidas, la lamotrigina induce su propio metabolismo, con lo que las concentraciones plasmáticas se reducen en un 25% y el aclaramiento aumenta en un 37%. Los anticonvulsivos inductores hepáticos como la carbamacepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona disminuyen la semi-vida de la lamotrigina, mientras que el valproato ejerce el efecto inverso. Los pacientes mayores muestran un menor aclaramiento de la lamotrigina, con mayores concentraciones plasmáticas, mayor AUCs y semivida de eliminación más prolongada que los pacientes más jóvenes.

Es preciso un lento escalado de dosis. Se recomiendan dosis iniciales de 25 mg/día durante 2 semanas, y seguidamente ir aumentando a ritmo de 25 mg/ cada 2 semanas hasta la dosis deseada, en torno a 100-400 mg/día. En combinación con Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital o Primidona se debe duplicar la dosis. En combinación con valproato se debe reducir a la mitad.

Los efectos secundarios típicos son cefalea, inestabilidad, ataxia, diplopía, temblor y un exantema maculo-papuloso (benigno) en un 10% de casos. Se han comunicado graves rashes que han requerido la hospitalización del paciente y la retirada del fármaco. La incidencia de estas reacciones, entra las que se incluyen el síndrome de Stevens-Johnson es de aproximadamente 0.8% en pacientes pediátricos (menores de 16 años) y del 0.3% en los adultos tratados con terapia adyuvante en la epilepsia. En el tratamiento del TB y otros trastornos del comportamiento, la incidencia de graves rashes fue del 0.08% en los sujetos tratados en monoterapia y del 0.13% en politerapia.

Indicaciones en España (AEMPS) y la Unión Europea (EMA)

- Epilepsia: Adultos y adolescentes de 13 años y en adelante
 - Tratamiento complementario o en monoterapia de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.
 - Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. Lamotrigina está indicada como tratamiento complementario pero puede utilizarse como fármaco antiepiléptico de inicio en el síndrome de Lennox-Gastaut.
 - Niños y adolescentes entre 2 y 12 años
 - Tratamiento complementario de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico clónicas y crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.
 - Monoterapia de crisis de ausencia típica.
- Trastorno bipolar.
 - Adultos
 - Prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I que experimenten predominantemente episodios depresivos.
 - Lamotrigina no está indicada para el tratamiento agudo de episodios maníacos o depresivos.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la epilepsia como coadyuvante en pacientes > de 2 años con crisis parciales, crisis tónico-clónicas y crisis generalizadas de Lennox-Gastaut.
- Tratamiento de la epilepsia en monoterapia para pacientes > de 16 años
- Mantenimiento del Trastorno Bipolar: adultos

Antipsicóticos

Pese a que comenzaron a utilizarse en los cuadros con predominancia de síntomas psicóticos, como la esquizofrenia, los antipsicóticos de segunda generación se han convertido en un instrumento de primera línea en el tratamiento del TB.

El primer antipsicótico utilizado fue la clorpromacina, en 1952. Inicialmente sintetizada como antihistamínico con propiedades sedantes y anticolinérgicas, se observó que su efecto sobre pacientes quirúrgicos era el de un tranquilizante mayor. Su uso sobre pacientes esquizofrénicos y maníacos agudos resultó muy útil, reduciendo la excitación y la agitación, pero también reduciendo la intensidad de los delirios, alucinaciones y desorganización del pensamiento. Se inició así una de las revoluciones farmacológicas más importantes de la historia de la psiquiatría, posibilitando en gran medida las iniciativas desinstitucionalizadoras que se acometerían después. La clorpromacina es una fenotiacina que aun hoy se sigue utilizando como antipsicótico sedante. En 1958 se identificó el haloperidol, derivado de la butirofenona, auténtico protagonista de la práctica psiquiátrica durante décadas.

Los antipsicóticos se han clasificado tradicionalmente en dos categorías: los fármacos *convencionales o de primera generación*, caracterizados por una especial afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 y un estrecho margen terapéutico entre el efecto antipsicótico y el efecto adverso motor, concretamente síntomas extrapiramidales y discinesia tardía; y los fármacos *atípicos o de segunda generación*, caracterizados por un perfil receptorial más heterogéneo y mejor tolerabilidad. Recientemente se ha discutido esta separación, teniendo en cuenta que hay fármacos convencionales que presentan menos incidencia de síntomas extrapiramidales y que algunos atípicos presentan problemas de tolerancia de otra índole pero no menos importantes (p. ej. metabólicos). Finalmente tampoco es exacta la separación según el perfil receptorial, dado que el amisulpride, considerado fármaco de segunda generación, presenta una afinidad específica por el receptor D2.

Antes de revisar la evidencia que sustenta su uso en el TB, describiremos las características de las moléculas principales.

Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

Estos fármacos, que incluyen la clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, sertindol, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona y asenapina bloquean no sólo los receptores dopaminérgicos sino también serotoninérgicos. Concretamente, el antagonismo del receptor serotoninérgico 5-HT₂ tiene propiedades antidepresivas. En otras ocasiones estos fármacos pueden ser agonistas parciales 5-HT_{1A} o bloqueantes 1 y 2 adrenérgicos, adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos o histamínicos. El aripiprazol es un agonista parcial dopaminérgico, lo que ha hecho considerarlo para algunos autores un antipsicótico “de tercera generación”. Sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos exactos específicos que confieren “atipicidad” a estas moléculas. Se sabe que hay un margen más amplio entre las dosis de fármaco que fijan un número suficiente de receptores de dopamina para tratar la psicosis y las dosis que producen síntomas extrapiramidales. La psicosis suele mejorar cuando el 65% de los receptores estriatales D2 están ocupados; pero si están bloqueados el 80% de los receptores aumenta considerablemente el riesgo de síntomas extrapiramidales. La dosis de antipsicótico atípico que es responsable de este aumento de ocupación es significativamente mayor que en el haloperidol, por ejemplo. Es la llamada “ventana de fijación terapéutica” de la dopamina D2.

Debido a la mayor heterogeneidad de afinidad receptorial y al mejor perfil de tolerancia, son los antipsicóticos más utilizados en el TB. Su uso extendido ha puesto de manifiesto la importancia de los efectos adversos metabólicos, cardiovasculares y de aumento de la prolactina, lo que implica una cuidadosa monitorización de la tolerancia y el conocimiento del perfil específico de cada fármaco. Se describen a continuación aquellos que tienen indicación para el tratamiento del TB en España, o que han demostrado eficacia (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona, asenapina, amisulpride, y clozapina).

Risperidona

Es un potente antagonista de los receptores 5-HT₂ y D2 y menor 1 y 2 adrenérgico. El bloqueo sobre 5HT₂ mejora a su vez el efecto antidopaminérgico en la esquizofrenia. Tiene escasa afinidad por receptores β-adrenérgicos y muscarínicos, y alta por 1 y H1. El 70-85% se absorbe en tubo digestivo y sufre un importante metabolismo de primer paso hepático, dando lugar al metabolito activo 9-hidroxisperidona.

Se utiliza a dosis de 4-6 mg/día, y es posible por su semivida plasmática (en torno a 20 horas) una administración única diaria, manteniendo su efectividad y tolerancia. Debe iniciarse con 2 mg una o dos veces al día, e incrementarse a 4 mg el segundo día en una o dos tomas. Está indicado en monoterapia para el tratamiento a corto plazo de episodios mixtos o maníacos

agudos asociados al TB I, y como terapia adyuvante a estabilizadores del ánimo de episodios maníacos en TB. Además de en la esquizofrenia, también está indicada en el tratamiento sintomático de trastornos de conducta u otras conductas disruptivas en niños, adolescentes y adultos con un funcionamiento intelectual inferior a la media o retraso mental, y en el autismo a partir de los 5 años.

Debido a su fuerte bloqueo D2, la risperidona se asocia con sintomatología extrapiramidal que es dosis-dependiente, siendo en todo caso inferior a la producida por los antipsicóticos clásicos como haloperidol. En el período inicial de ajuste de dosis puede producirse hipotensión ortostática (por actividad alfa-bloqueante) y taquicardia refleja (por actividad β -adrenérgica) que es transitoria. Por ello, debería emplearse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida.

Como efectos adversos poco frecuentes produce sedación, disfunción eréctil, incremento leve de peso, disminución del apetito sexual, e incremento de prolactina (galactorrea, alteraciones menstruales y disfunción sexual). Además se han descrito: insomnio, agitación, ansiedad, cefalea; con menor frecuencia mareos, alteraciones de la concentración, fatiga, visión borrosa, estreñimiento, náuseas y vómitos, dispepsia, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia (más galactorrea, alteraciones menstruales, ginecomastia), priapismo, incontinencia urinaria, taquicardia, hipertensión, edema, erupción, rinitis, accidentes cerebrovasculares, neutrocitopenia y trombocitopenia.

Se utiliza por vía oral en comprimidos y en forma de disolución rápida, solución oral, y por vía intramuscular en preparado de liberación prolongada. Esta presentación de liberación retardada permite la administración del fármaco cada 2 semanas, lo que asegura su acción estable durante ese tiempo en pacientes con baja adherencia. La FDA recientemente ha concedido la autorización para su uso en monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de mantenimiento del TB I.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de la esquizofrenia.
- Tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares.
- Tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente que puede aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás.
- Tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia: adultos y adolescentes (13-17 años).
- Tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar, en monoterapia o como coadyuvante con Litio/Valproato en adultos y en monoterapia en niños y adolescentes (10-17 años).
- Tratamiento de la irritabilidad asociada al autismo en niños y adolescentes (5-16 años)

Olanzapina

Es químicamente similar a la clozapina, con afinidad moderada por receptores D4, D2 y 5-HT_{2A}, adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos, con acción sobre síntomas de la esquizofrenia, la manía y en la prevención de recaídas del TB. Indicada en el tratamiento de la esquizofrenia, otras indicaciones son: tratamiento del episodio maníaco moderado o grave y prevención de recaídas en pacientes con TB cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina. La US Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado recientemente (2009) dos indicaciones pediátricas para la olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia y de los episodios maníacos del TB I en adolescentes de 13 a 17 años de edad.

Se utiliza a dosis de 5-20 mg/día, con una posología de inicio de 10 mg. En ancianos mayores de 65 años deben considerarse dosis iniciales de 5 mg/día. Existen presentaciones en comprimidos recubiertos y bucodispersables, en dosis de 5, 7,5, 10 y 15 mg.

Los efectos adversos más frecuentes y que afectan a más del 2% de pacientes son: aturdimiento, boca seca, acatisia e insomnio; y, con menos frecuencia, dispepsia, ansiedad, náuseas, temblor, hipotensión ortostática y diaforesis. Pueden presentarse efectos antimuscarínicos transitorios (muy raramente, precipitación del glaucoma de ángulo estrecho); somnolencia, dificultad para hablar, exacerbación de la enfermedad de Parkinson, marcha anormal, astenia, incremento del apetito, aumento de la temperatura corporal, elevación de la concentración de triglicéridos, edema, hiperprolactinemia, eosinofilia. Con menor frecuencia: hipotensión, bradicardia, fotosensibilidad. Y raramente: convulsiones, leucopenia, erupción, tromboembolia, hipercolesterolemia, prolongación del intervalo QT, hipotermia, retención urinaria, priapismo, trombocitopenia, neutropenia, rabdomiólisis, hepatitis, pancreatitis; en inyección, reacciones en el punto de inyección, paro sinusal e hipoventilación.

Por encima de 10 mg/día aumenta la probabilidad de síntomas extrapiramidales. Puede provocar aumento de peso preocupante que puede variar de 3,5 a 12 Kg. en el intervalo de dosis altas¹⁴⁴. De forma transitoria puede elevar la prolactina y las enzimas hepáticas en las primeras semanas de tratamiento.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de la esquizofrenia.
- Mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.
- Tratamiento del episodio maníaco de moderado o severo.
- Prevención de las recaídas en pacientes que presentan TB que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia: adultos y adolescentes (13-17 años)
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados a Trastorno Bipolar I y mantenimiento del trastorno bipolar, en monoterapia o coadyuvante a Litio/Valproato: adultos y adolescentes (13-17 años)
- Tratamiento agudo de la agitación asociada a esquizofrenia y trastorno bipolar (inyección intramuscular)
- En combinación con Fluoxetina: tratamiento de los episodios depresivos asociados a Trastorno Bipolar I: adultos; y tratamiento de la depresión resistente

Quetiapina

Este antipsicótico atípico interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisor. Muestra una mayor afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) que con los receptores cerebrales de dopamina D₁ y D₂. La quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α_1 , destacando su baja tasa de producción de síntomas extrapiramidales. El metabolito principal, la norquetiapina, tiene acción antagonista 5-HT_{2c} e inhibidora de la proteína recaptadora de la noradrenalina (NA), que puede explicar sus efectos antidepresivos¹⁴⁵. La administración con alimentos no afecta considerablemente su biodisponibilidad. La vida media de eliminación de la quetiapina es de aproximadamente 7 horas y se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en el 83%. La dosis media se sitúa entre 300-750 mg/día repartidos en dos tomas. Debe iniciarse con 25 mg, dos veces al día, para alcanzar los 50 mg dos veces al día el segundo, 100 mg el tercero y 150 mg el cuarto, siempre en dos tomas. Es eficaz en el tratamiento de síntomas positivos y afectivos de la Esquizofrenia, produciendo mejoría en la función cognitiva, la hostilidad y la agresividad. En el TB destaca la eficacia sobre la manía (a dosis más altas), sobre la depresión (en torno a 300 mg/día) y en el mantenimiento, solo o en politerapia.

Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, sedación, mareo, cefalea, insomnio, hipotensión ortostática y aumento de peso. La mejor forma de controlar estos efectos es la escalada progresiva de dosis. Presenta escasa incidencia de efectos extrapiramidales y no produce elevación de prolactina. Otros posibles efectos secundarios, menos frecuentes, son: dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca, astenia leve, rinitis, taquicardia; leucocitopenia, neutrocitopenia y a veces eosinofilia; elevación de las concentraciones plasmáticas de los triglicéridos y del colesterol; disminución de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea, posible prolongación del intervalo QT, rara vez edema.

La presentación de quetiapina es por vía oral, en comprimidos y en comprimidos de acción prolongada. Esta última presentación permite administrar el fármaco 1 vez al día y parece mejorar el perfil de tolerancia, reduciendo la sedación.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de la Esquizofrenia.
- Tratamiento del Trastorno Bipolar:
 - Para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar
 - Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar
 - Para la prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina.
 - El tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia (Liberación Retardada)

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia: adultos y adolescentes (13-17 años).
- Tratamiento agudo de episodios maníacos asociados a Trastorno Bipolar tipo I, tanto en monoterapia como asociado a Litio/Valproato: adultos y adolescentes (10-17 años)
- Tratamiento agudo de episodios depresivos asociados a Trastorno Bipolar: adultos
- Tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar como coadyuvante a Litio/Valproato: adultos

Ziprasidona

Presenta alta afinidad por receptores 5-HT_{2A} y moderado antagonismo por D₂, con antagonismo potente por 5-HT_{1D} y 5-HT_{2C} y agonista del receptor 5-HT_{1A}, con moderado antagonismo de receptores adrenérgicos e histaminérgicos, y mínima sobre muscarínicos. Este mecanismo farmacológico se asocia a elevada eficacia sobre síntomas positivos y negativos, con mínimos efectos extrapiramidales y sobre la prolactina. No interacciona con litio, anticonceptivos orales, carbamacepina, benzodiacepinas, antiácidos o cimetidina. Tiene indicación para el tratamiento de la esquizofrenia y el tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con TB.

La administración de ziprasidona es por vía oral (cápsulas duras) e intramuscular. La dosis habitual utilizada es de 80-160 mg/día distribuidos en dos tomas. Existen presentaciones de 20, 40, 60 y 80 mg. Debe ingerirse con alimentos, dado que sin ellos su absorción puede reducirse hasta un 40%. En la presentación intramuscular se administra en 3 tomas hasta tres días consecutivos. Los efectos adversos más frecuentes son: cefalea, somnolencia, náuseas y dispepsia, sin producir incremento de peso significativo y con baja incidencia de efectos extrapiramidales (acatisia). Puede elevar de forma leve y transitoria la prolactina. Es necesario el control de ECG por riesgo de prolongar el intervalo QT, dependiente de dosis. Por este motivo, debe evitarse su uso en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, síndrome congénito de intervalo QT prolongado, infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada, arritmias tratadas con medicamentos antiarrítmicos de clase IA y III, y si el paciente recibe tratamiento concomitante con medicamentos como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos.
- Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar en adultos.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia: adultos
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados a Trastorno Bipolar I: adultos
- Mantenimiento del trastorno bipolar como coadyuvante a Litio/Valproato: adultos
- Tratamiento agudo de la agitación asociada a esquizofrenia (inyección intramuscular): adultos

Aripiprazol

Es el primer agonista parcial con alta afinidad sobre receptores D2. Es agonista parcial 5HT1A, antagonista 5HT2A y modulador del sistema DA/5HT, y eficaz en síntomas positivos, negativos y afectivos, reduciendo síntomas extrapiramidales y la excitabilidad-hostilidad. La vida media de eliminación de aripiprazol es alrededor de 75 horas. Se absorbe bien después de la administración oral de Aripiprazol, y las concentraciones máximas en plasma ocurren de 3 a 5 horas después de dar la dosis.

Tiene bajo riesgo de efectos adversos y extrapiramidales, sin aumento de peso, no presenta efectos psicosexuales (no afecta a la prolactina), ni altera los metabolismos del colesterol, triglicéridos o la glucosa. No presenta alteraciones del QT. Es posible la aparición de cefaleas, insomnio o agitación-ansiedad. Otros efectos adversos son: náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, acatisia, somnolencia, temblor, astenia, visión borrosa; más raramente taquicardia, crisis convulsivas; muy raramente hipersialorrea, pancreatitis, dolor torácico, agitación, alteraciones del lenguaje, agarrotamiento, rabdomiólisis, priapismo y alteración de la regulación térmica. Ante la aparición de inquietud o acatisia, se recomienda la adición de una benzodiacepina miorrelajante (p. ej. clonazepam, diazepam). Dosis bajas de 5-10 mg/d pueden inducir inquietud y excesiva activación respecto a dosis de 20-30 mg/d.

En pacientes agitados también puede combinarse con benzodiacepinas. Se utiliza por vía oral (comprimidos y bucodispersables) en un rango de dosis de 10-30 mg/día.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.
- Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia: adultos y adolescentes (13-17 años)
- Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I como monoterapia o coadyuvante a Litio /Valproato: adultos, adolescentes y niños (10-17 años)
- Mantenimiento del Trastorno Bipolar: adultos
- Tratamiento del trastorno depresivo mayor como coadyuvante: adultos
- Tratamiento de la irritabilidad asociada al autismo: niños y adolescentes (6-17 años)
- Tratamiento agudo de la agitación asociada a esquizofrenia y trastorno bipolar (inyección intramuscular)

Paliperidona

Es un metabolito activo de la risperidona que bloquea los receptores serotoninérgicos 5HT2A, dopaminérgicos D2 y adrenérgicos α_1 . Se presenta en comprimidos de liberación prolongada.

Se utiliza a dosis intervalo de 3 a 12 mg al día. La dosis recomendada es de 6 mg por vía oral, una vez al día administrados por la mañana, estando indicada solamente (hasta la fecha) en la esquizofrenia. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, y con menor frecuencia, otros trastornos del sistema nervioso, cardiovasculares, gastrointestinales, incremento de peso y reacciones adversas adicionales notificadas para la risperidona. Recientemente se ha autorizado

el palmitato de paliperidona en suspensión inyectable de liberación prolongada que se administra mensualmente con dosis de mantenimiento entre 75 y 150 mg.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de la esquizofrenia.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia

Asenapina

La asenapina, recientemente comercializada en Estados Unidos y en Europa, es un antipsicótico de segunda generación con acción multireceptorial, derivada de su afinidad por múltiples receptores dopaminérgicos (D2, D3 y D4), serotoninérgicos (5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT6 y 5HT7) y adrenérgicos (α 1A, 2A, 2B y 2C). Aunque es similar a clozapina en su alta afinidad para una variedad de receptores diferentes, no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos, con la proporción más alta en la relación de afinidad entre receptores D2 y los M1, M2, M3 y M4. Su administración se realiza por vía sublingual y muestra una biodisponibilidad ideal del 35%, siempre que su absorción no interaccione con líquidos ni alimentos, principalmente grasos, en un rango variable de tiempo (de 10 minutos a 4 horas) respecto a su administración. Se recomienda no consumir ningún alimento o líquido durante 10 minutos tras la administración. Tras culminar las fases iniciales de desarrollo, se han realizado diversos ensayos clínicos en dos indicaciones, principalmente esquizofrenia y manía. Ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en agosto de 2009 para el tratamiento agudo de la esquizofrenia y de la manía pura o mixta en el TB de tipo 1, 2, y en 2010 el Comité para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (CHMP) ha emitido una opinión favorable para su autorización en Europa en la indicación de “tratamiento de los episodios de manía aguda moderada o grave asociada al TB I”¹⁴⁶.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de los episodios maníacos y mixtos en el trastorno bipolar

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia
- Tratamiento de los episodios maníacos y mixtos en el trastorno bipolar

Amisulpiride

Este fármaco no tiene indicación en España para el tratamiento del TB. Presenta gran afinidad selectiva sobre receptores D2 y D3; a dosis bajas (50-300 mg) es un antagonista D2, D3 presináptico con eficacia sobre síntomas negativos, y a dosis altas (400-1.200 mg) es un antagonista D2 postsináptico, con eficacia sobre síntomas positivos. La dosis oscila entre 400-800 mg/día, en dos tomas. En determinados casos la dosis diaria puede aumentarse hasta 1.200 mg. Característicamente, no se requiere ninguna titulación específica al iniciar el tratamiento. Su perfil de tolerancia es muy favorable, mostrando una baja tasa de síntomas extrapiramidales y muy baja de aumento de peso, aunque, en relación a su bloqueo dopaminérgico tubero-infundibular, se asocia a hiperprolactinemia. En algunos casos se ha observado insomnio, ansiedad, agitación, somnolencia, trastornos digestivos como estreñimiento, náuseas, vómitos y sequedad de boca y, ocasionalmente, bradicardia, y raramente convulsiones. No debe administrarse amisulpiride si el paciente es hipersensible al producto, si tiene algún tumor dependiente de prolactina, por ejemplo, prolactinomas hipofisarios y cáncer de mama, si tiene feocromocitoma (tumor de la glándula suprarrenal) o si está en tratamiento con alguno de los siguientes medicamentos: levodopa, antiarrítmicos como quinidina, disopiramida, amiodarona y sotalol u otros como bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, metadona, eritromicina endovenosa, vincamina endovenosa, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.

Indicaciones en España:

- Tratamiento de la esquizofrenia.

Clozapina

Aunque su utilización en España se reserva para casos de esquizofrenia resistente, y debe administrarse según un protocolo de ámbito nacional con control analítico mensual, existe una experiencia previa sobre su utilización en cuadros de manía resistente con buenos resultados.

Presenta actividad antagonista sobre los receptores dopaminérgicos D1 y D2, así como sobre los receptores 5-HT, adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos. Destaca su menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales y por la teórica posibilidad de producir en un 1% de pacientes agranulocitosis que puede llegar a ser mortal.

En un ECA y multicéntrico se demostró que es eficaz en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento con antipsicóticos de primera generación, y en aquellos que no toleran los efectos adversos extrapiramidales de los mismos, especialmente la discinesia tardía. Por ello, se utiliza en la esquizofrenia refractaria, cuando hay resistencia a dos antipsicóticos de diferente familia.

Las dosis terapéuticas están entre 200-450 mg/día con una posología de inicio de 12,5 mg, una o dos veces al día; se debe aumentar lentamente con incrementos diarios de 25-50 mg/día inicialmente y posteriormente en 50-100 mg semanales. La dosis máxima es de 900 mg/día. Se absorbe en el tubo digestivo, con una semivida plasmática en torno a 10-16 horas. Su uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previa a la clozapina; historial de granulocitopenia/agranulocitosis inducida por fármacos; recuento leucocitario inferior a 3.500/mm³; función alterada de la médula ósea; psicosis alcohólicas, tóxicas y estados comatosos, colapso respiratorio y/o depresión del sistema nervioso central (SNC) de cualquier etiología; enfermedad hepática, renal o cardíaca grave.

Antes de iniciar el tratamiento se debe efectuar un análisis del recuento y fórmula leucocitaria para asegurar que sólo los pacientes con recuento leucocitario normal reciben el tratamiento. Se deben realizar semanalmente recuentos leucocitarios durante las primeras 18 semanas y a continuación mensualmente durante, como mínimo, el tiempo que dure el tratamiento con clozapina. Un recuento leucocitario inferior a 3.500 mm³ y de granulocitos neutrófilos inferior a 2.000-1.500/mm³ supondrá recuentos leucocitarios dos veces por semana, y el descenso por debajo de 3.000 leucocitos/mm³ y de neutrófilos por debajo de 1.500/mm³, la supresión inmediata del tratamiento. Por debajo de 2.000 leucocitos/mm³ y 1.000 neutrófilos/mm³ se debe proceder al ingreso hospitalario y supervisión por el hematólogo.

Los pacientes deben ser advertidos para que informen sobre cualquier síntoma de fiebre o infección. Un paciente al que se le ha retirado el tratamiento por agranulocitosis no debe ser tratado de nuevo con clozapina. Los efectos adversos más frecuentes son sedación, aumento de peso, hipersalivación, taquicardia, hipotensión y fiebre; los tres primeros son especialmente frecuentes y se dan en la mayor parte de pacientes, en especial en la primera fase del tratamiento. Además de los efectos adversos, estreñimiento (obstrucción gastrointestinal), hipersalivación, sequedad bucal, náuseas, vómitos, anorexia, taquicardia, cambios del ECG, hipertensión, somnolencia, cefalea, temblor, convulsiones, fatiga, alteraciones en la regulación de la temperatura, incontinencia y retención urinaria, leucopenia, eosinofilia, leucocitosis; visión borrosa; sudoración; agranulocitosis, con menor frecuencia; rara vez disfagia, hepatitis, ictericia colestásica, pancreatitis, colapso circulatorio, arritmia, miocarditis, pericarditis, tromboembolismo, agitación, confusión, delirios, anemia; muy raramente, hipertrofia parotídea, obstrucción intestinal, miocardiopatía, infarto de miocardio, depresión respiratoria, priapismo, nefritis intersticial, trombocitopenia, trombocitemia, hiperlipidemia, glaucoma de ángulo estrecho, necrosis hepática fulminante y reacciones cutáneas¹⁴⁷.

Finalmente, la clozapina se asocia también a riesgo de crisis convulsivas asociado con la dosis: del 1-2% con dosis inferiores a 300 mg/día, del 3-4% con dosis inferiores a 600 mg/día y del 4-5% con dosis entre 600-900 mg/día. Pese a las mencionadas dificultades de manejo, se considera un antipsicótico con un valor añadido de eficacia respecto a los demás, sobre el que existe experiencia previa en casos de TB, y se utiliza por uso compasivo en casos resistentes.

Indicaciones en España:

- En pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico.
- En trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia resistente
- Reducción de las conductas suicidas en la esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo

Antipsicóticos típicos o de primera generación

Los fármacos antipsicóticos de primera generación son menos utilizados en el TB, debido a su peor perfil de tolerabilidad y el riesgo de algunos de ellos de potencial viraje depresivo. Los actualmente autorizados en España son los siguientes: clorpromazina, clotiapina, haloperidol, levomepromazina, perfenazina, periciazina, pimozida, sulpirida, tioproperazina, trifluoperazina y zuclopentixol. Su eficacia ha sido demostrada en el abordaje de los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, conductas extrañas), pero es escasa o nula su eficacia frente a los síntomas negativos (apatía, embotamiento afectivo, anhedonia, alogia, abulia). Poseen un margen terapéutico de seguridad muy elevado por lo que las sobredosis rara vez son mortales si no se complican con problemas médicos preexistentes o por el consumo simultáneo de alcohol u otras medicaciones. En caso de sobredosis, la depresión respiratoria y la hipotensión son las que presentan mayor riesgo.

Se pueden utilizar en forma oral, intramuscular de acción rápida o en depot de acción prolongada; la preparación intramuscular de acción breve es la que alcanza antes la concentración máxima. A continuación se reseñan brevemente los más utilizados.

Clorpromazina

Está indicada en la esquizofrenia, la manía, como tratamiento complementario breve de la ansiedad grave, la agitación psicomotora, la excitación y en la conducta violenta o peligrosamente impulsiva. La dosis habitual de mantenimiento por vía oral oscila entre los 75-300 mg/día según la respuesta, con una posología de inicio de 25 mg, tres veces al día, o 75 mg por la noche. En el tratamiento de la psicosis se precisa hasta 1 g/día.

En inyección intramuscular profunda la dosis oscila entre 25-50 mg cada 6-8 h. Esta vía de administración se recomienda para el alivio de los síntomas agudos.

Indicaciones en España:

- Estados de agitación psicomotriz: psicosis agudas, crisis maníacas, accesos delirantes, síndromes confusionales, procesos psicogerátricos, etc.
- Procesos psicóticos: esquizofrenia, síndromes delirantes crónicos.
- Curas de sueño.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia
- Control de náuseas y vómitos
- Reducción de la inquietud pre-quirúrgica
- Tratamiento de la porfiria
- Tratamiento de los episodios maníacos del trastorno bipolar
- Tratamiento del hipo refractario
- Tratamiento de problemas de conducta severos en niños (1-12 años).

Haloperidol

Está indicada también en la esquizofrenia, la manía, como tratamiento complementario breve de la ansiedad grave, la agitación psicomotora, la excitación y en la conducta violenta o peligrosamente impulsiva. Tiene efectos extrapiramidales como las reacciones de distonía y acatisia, sobre todo en pacientes con tirotoxicosis, hipoglucemia y secreción inadecuada de hormona antidiurética, y en pocas ocasiones pérdida de peso. Presenta menos efectos sedantes y antimuscarínicos o hipotensores respecto a otros antipsicóticos convencionales.

Se utiliza por vía oral, intramuscular e intravenosa. Por vía oral la posología de inicio oscila entre 1,5-3 mg, 2-3 veces al día, o 3-5 mg, 2-3 veces al día, si el paciente tiene un

trastorno grave o rebelde. Se debe ajustar la dosis de mantenimiento a la mínima eficaz, 5-10 mg/día, según la respuesta. En personas ancianas o personas debilitadas, debe iniciarse con la mitad de la dosis del adulto.

En inyección intramuscular o intravenosa, la posología de inicio es de 2-10 mg y continuar cada 4-8 h según la respuesta hasta una dosis máxima diaria de 18 mg. Los pacientes con trastornos graves precisan a veces una dosis inicial de hasta 18 mg.

Indicaciones en España:

- Esquizofrenia crónica que no responda a la medicación antipsicótica normal, fundamentalmente en pacientes menores de 40 años.
- Tratamiento de las psicosis agudas y crónicas.
- Tratamiento sintomático coadyuvante de la ansiedad grave.
- Agitaciones psicomotoras de cualquier etiología: estados maníacos, *delirium tremens*.
- Estados psicóticos agudos y crónicos: delirio crónico, delirios paranoides y esquizofrénico.
- Movimientos anómalos: tics motores, tartamudeo y síntomas del síndrome de Gilles de la Tourette y corea.
- Vómitos de origen central o periférico.
- Hipo persistente.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de la esquizofrenia.
- Control de los tics del trastorno de Gilles de la Tourette.

Levomepromazina

Se recomienda tener precaución con aquellos pacientes que reciban dosis iniciales altas. Se aconseja que éstos permanezcan en decúbito supino. Las personas mayores presentan riesgo de sufrir una hipotensión postural, y no se recomienda en pacientes ambulatorios mayores de 50 años, salvo que se evalúe el riesgo de reacción hipotensora.

Como efectos adversos, hay que destacar el posible aumento de la velocidad de sedimentación. Se utiliza por vía oral, con una posología de inicio que oscila entre los 25-50 mg/día, repartidos en varias tomas, y hay que aumentar la dosis según la necesidad del paciente. En pacientes encamados la posología de inicio oscila entre los 100-200 mg/día, generalmente en tres tomas y se debe incrementar, si procede, hasta 1 g/día.

Indicaciones en España:

- Estados de ansiedad (de cualquier origen).
- Estados de agitación y excitación psicomotriz.
- Estados depresivos.
- Psicosis agudas y crónicas.
- Trastornos del sueño.
- Algas graves.

Perfenazina

Está indicada en la esquizofrenia, la manía, como tratamiento complementario breve de la ansiedad grave, la agitación psicomotora, la excitación y en la conducta violenta o peligrosamente impulsiva. Es menos sedante. Presenta efectos adversos como los síntomas extrapiramidales, sobre todo distonía, más frecuentes en especial con dosis altas. Se utiliza por vía oral, con una posología de inicio de 4 mg, 3 veces al día, ajustando según la respuesta. La dosis máxima es de 24 mg/día.

Indicaciones en España:

- Psicosis.
- Esquizofrenia.

- Delirio.
- Manía.
- Ansiedad.

Indicaciones FDA:

- Tratamiento de trastornos psicóticos.
- Control de náusea y vómitos.
- Control de alteraciones de conducta en retraso mental.

Benzodiacepinas

Este grupo tiene propiedades ansiolíticas, miorelajantes, hipnótico-sedantes y anticonvulsivas, que en ocasiones son de utilidad en el tratamiento del TB. Pueden tener utilidad en la fase aguda como coadyuvantes en la agitación psicótica, pudiendo reducir la dosis de antipsicótico. Las benzodiacepinas son agonistas completos a nivel de su receptor celular en la producción de propiedades sedantes y ansiolíticas. Los compuestos que se unen a los receptores benzodiacepínicos y potencian la función del receptor GABA se denominan agonistas de los receptores benzodiacepínicos y, por ende, tienen propiedades sedativas e hipnóticas. A menudo el paciente bipolar siente angustia, ansiedad o insomnio, síntomas que indican la adición de estos fármacos.

Las benzodiacepinas se pueden administrar por vía oral y algunas de ellas por vía intramuscular e intravenosa. La semivida de estos fármacos varía de 2 horas, como el midazolam, hasta 74 horas como el flurazepam. Las benzodiacepinas pueden acumularse en el cuerpo. La semivida de eliminación varía grandemente entre un individuo y el otro, especialmente entre pacientes de la tercera edad. Los compuestos de acción corta tienen mejores resultados como hipnóticos, mientras que los de larga duración se prefieren por sus efectos ansiolíticos. En el tratamiento coadyuvante de la manía se usa preferentemente el clonazepam, diazepam o cloracepato.

Sus efectos adversos incluyen somnolencia, sedación, ataxia, vértigo, visión borrosa, cefalea, deterioro cognitivo (amnesia anterógrada), pesadillas y en algún paciente respuesta paradójica con desinhibición conductual. Se debe controlar el riesgo de abuso y dependencia de estos fármacos, así como el riesgo de mortalidad en caso de sobreingesta asociada a otros depresores del SNC.

Antidepresivos

Los **antidepresivos** son fármacos inicialmente indicados en el tratamiento de las depresiones mayores, pero que se han extendido a otros diagnósticos, como la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, el descontrol de impulsos, dolor crónico o la bulimia nerviosa. Se dividen en varias clases: los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los tricíclicos (ADT), los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los denominados “duales” (IRSNA) dado que actúan sobre la recaptación de dos de los tres principales neurotransmisores que intervienen en la depresión, es decir, la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA). A dosis altas también actúan sobre la dopamina (DA).

Los **antidepresivos tricíclicos** (ADT) -y tetracíclicos- reciben su nombre de su estructura química, que incluye una cadena de tres -o cuatro- anillos, y se caracterizan por su alta eficacia antidepressiva (con alto riesgo de viraje maniaco) y sus problemas de tolerancia y seguridad. Por lo general están contraindicados en menores de 18 años, infarto agudo de miocardio reciente, trastornos de la conducción cardíaca (dependiendo de la gravedad), glaucoma de ángulo cerrado e hipertrofia de próstata. Deben usarse con precaución (calcular la relación riesgo-beneficio) en embarazo y lactancia, epilepsia y conductas suicidas. La mayoría de los ADT se absorben de manera incompleta por vía oral, y después de su absorción pasan por un importante metabolismo de primer orden. Algunos signos y síntomas de toxicidad por ADT son anticolinérgicos e incluyen sequedad de boca, visión borrosa, dilatación pupilar, cansancio, retención urinaria (por aumento de la tonalidad del músculo liso), aumento de la temperatura,

alteraciones del ritmo cardiaco, hipotensión y convulsiones. Debido a la absorción retardada, su prolongada vida media y su circulación hepática, el paciente puede encontrarse bajo riesgo en periodos de 4 a 6 días. Otros efectos secundarios típicos son broncodilatación, efectos cardiovasculares, aumento de peso y disfunción sexual. El primer ADT fue la imipramina, pero también se utiliza la amitriptilina, clomipramina, maprotilina, desipramina y nortriptilina.

Los **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)** supusieron en los años 90 una revolución en la prescripción de antidepresivos, debido a su facilidad de manejo y excelente perfil de tolerancia. Son estructuralmente muy diversos, lo que determina una farmacocinética muy variada, pero todos tienen en común la inhibición de la recaptación de la serotonina, en mucha mayor medida que la NA. Presentan una reducida solubilidad en agua, por ello precisan de la unión a proteínas plasmáticas para ser distribuidos. La unión a estas proteínas plasmáticas es especialmente elevada para tres de ellos: la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina, con valores superiores al 90% en todas ellas, mientras que la fijación de la fluvoxamina y, especialmente, del citalopram es notoriamente inferior. Se distribuyen rápidamente en todos los tejidos por lo que las concentraciones plasmáticas resultan reducidas, siendo su volumen de distribución muy elevado.

En la actualidad, existen en España los siguientes ISRS: paroxetina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina y sertralina. La mayor potencia como ISRS corresponde a paroxetina y la mayor selectividad a citalopram.

Los antidepresivos **duales** (venlafaxina, duloxetina) presentan una cierta ventaja de eficacia respecto a los ISRS. La venlafaxina es un potente inhibidor de la recaptación de aminas en la neurona presináptica y (a diferencia de los ISRS), además de inhibir la recaptación de serotonina, ejerce acción moderada sobre la de NA y débil sobre la de dopamina. Funcionalmente, por tanto, se emparenta con el mecanismo de acción de los ADT; no obstante, no ejerce acción sobre los receptores muscarínicos, histaminérgicos o alfa-adrenérgicos. Debido a ello no se generan efectos significativos a nivel autonómico, ni reacciones anticolinérgicas, sedantes hipnóticos o cardiovasculares.

Finalmente, existen otros antidepresivos como la **mirtazapina**, de estructura tetracíclica y clasificado como un noradrenérgico y serotoninérgico específico (*NaSSA*). Debido a su perfil farmacológico, la mirtazapina está virtualmente desprovista de efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos), hipotensión y disfunción sexual. La mirtazapina actúa aumentando la liberación de NA y 5-HT mediante el bloqueo de los receptores alfa 2 presinápticos. Tiene pocos efectos antimuscarínicos pero se comporta como un sedante importante debido a que tiene propiedades antihistamínicas, los cuales también pueden causar aumento de peso. La **reboxetina** es altamente selectiva y tiene un potente efecto inhibidor sobre la recaptación de NA (norepinefrina). Al inhibir la recaptación de NA aumenta la disponibilidad de la misma a nivel del espacio intersináptico, modificando de esta manera la transmisión adrenérgica.

El **bupropión** es un inhibidor de la recaptación de la NA y DA moderadamente potente, con efectos mínimos sobre la 5-HT. Actualmente, está indicado para el tratamiento de la depresión, para la deshabituación tabáquica (6-7 semanas) y como fármaco de segunda línea en el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, entre otros usos. Particularmente, es de elección en aquellos pacientes que padecen disfunciones sexuales inducidas por otros antidepresivos. Además, muestra ventajas comparativas respecto de los agentes convencionales en el tratamiento de los episodios depresivos comórbidos a la enfermedad de Parkinson y de la depresión con retardo psicomotor.

Recomendaciones generales en intervenciones farmacológicas

√	<p>Tras el diagnóstico de un paciente con trastorno bipolar, los profesionales sanitarios deben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Establecer el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias. • Exploración física, analítica sistemática de sangre con función tiroidea, renal y hepática, perfil lipídico y serologías. • Medida de la TA, frecuencia cardiaca, perímetro abdominal, peso y altura, IMC. • EEG, TAC o RMN si se sospecha etiología orgánica o comorbilidad. • Tóxicos en orina y ECG, según la anamnesis. <p>(Adaptado de NICE¹).</p>
---	--

√	Las medidas anticonceptivas y el riesgo de embarazo se deben abordar con todas las mujeres en edad fértil, independientemente de que tengan planeado o no quedarse embarazadas ¹ .
√	Para ayudar a reducir las consecuencias negativas de los síntomas maníacos, los profesionales sanitarios deben considerar aconsejar a los pacientes evitar la excesiva estimulación, participar en actividades relajantes, retrasar las decisiones importantes, y establecer una rutina estructurada (incluyendo un patrón regular de sueño) en el que el nivel de actividad se reduce ¹ .
√	Si un paciente está tomando un antidepresivo al inicio de un episodio maníaco, este debe ser suspendido. Puede suspenderse de forma abrupta o gradual, dependiendo de las necesidades clínicas actuales del paciente y de la experiencia previa de supresión ¹ .
√	Si una persona presenta un episodio maníaco o depresivo grave debe valorarse en primer lugar el ámbito más adecuado para la intervención.
√	Las personas que experimentan un episodio maníaco o un cuadro depresivo grave, deben ser vistos con frecuencia, al menos dentro de la semana siguiente a su primera evaluación y posteriormente a intervalos regulares apropiados, por ejemplo, cada 2-4 semanas en los primeros 3 meses y menos a menudo después, si la respuesta es buena ¹ .

6.1.2. Tratamiento farmacológico de los episodios agudos maníacos, hipomaniacos o mixtos:

La pregunta que se va a responder en este capítulo es la siguiente:

- En el tratamiento del trastorno bipolar (TB), durante los episodios agudos de manía, hipomanía o mixtos, ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad?

El objetivo fundamental del tratamiento de los episodios agudos de manía, hipomanía y mixtos es lograr una rápida reducción de los síntomas. Esto es especialmente importante porque el cuadro clínico se acompaña siempre de una alteración conductual que en muchas ocasiones pone en riesgo al sujeto o a las personas cercanas. Diversos fármacos han demostrado que tienen una eficacia en la reducción de la sintomatología aguda maníaca. Dentro de ellos destacan: el litio, los anticonvulsivos, los antipsicóticos y las benzodiazepinas.

Durante la fase aguda maníaca la actuación depende, entre otros, de la intensidad del cuadro y del tratamiento previo. Si el cuadro clínico se acompaña de un episodio de agitación psicomotriz se requerirá una tranquilización rápida para su manejo, con la utilización de antipsicóticos y benzodiazepinas. Cuando el episodio de manía se presenta en una persona que no está en tratamiento con estabilizadores del ánimo, las opciones terapéuticas incluyen comenzar con antipsicóticos, valproato o litio, teniendo en cuenta que estos dos últimos comienzan su acción antimaniaca más tardíamente y exigen diversos estudios previos, y un planteamiento en relación a sus preferencias con respecto a su uso futuro profiláctico. Distintas estrategias han de seguirse cuando esta persona ya estaba en tratamiento con estabilizadores o antipsicóticos. Igualmente se considerará de manera específica aquellos casos de episodios agudos mixtos en los que se evitará la prescripción de antidepresivos y se les monitorizará al menos semanalmente. En el caso de los cicladores rápidos las consideraciones se recogerán en un apartado posterior.

6.1.2.1. Fármacos

A continuación se resumen los resultados de la revisión sistemática realizada sobre los distintos fármacos utilizados en el tratamiento de los episodios agudos de manía, incluyendo las pautas utilizadas en la tranquilización rápida de los episodios de agitación aguda. Los fármacos que se han revisado siguiendo el esquema de la Guía NICE 2006 son:

- 6.1.2.1. Fármacos
 - 6.1.2.1.1. Litio
 - 6.1.2.1.2. Anticonvulsivos
 - 6.1.2.1.3. Antipsicóticos
 - 6.1.2.1.4. Otros
- 6.1.2.2. Tranquilización rápida en los episodios de agitación aguda
- 6.1.2.3. Recomendaciones

6.1.2.1.1. Litio

Estudios analizados

Los estudios que se han analizado son los recogidos en la guía NICE¹ y los aportados mediante la búsqueda realizada. Doce ECAs sobre el tratamiento con Litio de los episodios de manía aguda fueron considerados aptos para su incorporación en la presente guía (Berk 1999, Bowden 1994, 2005, 2008, Freeman 1992, Garfinkel 1980, Geller 1998, Ichim 2000, Lerer 1987, Segal 1998, Shospin 1975, Small 1991¹⁴⁸⁻¹⁶⁰). También se han incluido dos metanálisis (Cipriani 2011, Yildiz 2011^{161, 162}) que comparan la eficacia y tolerabilidad de los fármacos utilizados en el tratamiento de la manía aguda. En la Tabla nº 1 del Anexo 2 se recogen estos estudios y sus características principales.

Visión general de los hallazgos clínicos

Dichos ensayos clínicos evaluaban la eficacia del litio utilizando como comparadores diferentes tipos de anticonvulsivos, antipsicóticos y grupos placebo. En los tres ensayos controlados con placebo y en los metanálisis los resultados apoyaban la efectividad del litio para los episodios de manía aguda^{150, 151, 160-162}. También resultaba más efectivo en el caso de comorbilidad del episodio de manía aguda con abuso de sustancias¹⁵⁹.

Dos estudios comparativos entre litio y valproato mostraban una eficacia antimaniaca similar para ambos fármacos^{149, 150}. En este segundo estudio, la proporción de efectos adversos graves y de aquellos que llevaron a la discontinuación del estudio fue más alta en el grupo de litio aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo¹⁴⁹. En cambio, en un tercer estudio se observó una ligera superioridad del litio respecto al valproato, excepto en los pacientes con síntomas mixtos¹⁵².

Los estudios que comparan el litio con la carbamacepina^{155, 158} no arrojan diferencias relevantes en eficacia entre ambos fármacos. Por otro lado, un estudio que comparó el litio con la lamotrigina¹⁵⁴ no ofreció datos concluyentes sobre la eficacia.

Respecto a los antipsicóticos, varios ensayos^{148, 151, 156, 160} indican una eficacia similar de ambas intervenciones, aunque en algunos ensayos el antipsicótico, concretamente el aripiprazol o el haloperidol, mostraba un inicio de acción más rápido^{153, 160}.

Resumen de la evidencia

1+	El litio es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda, con datos poco concluyentes con respecto a la tolerabilidad y aceptabilidad, ^{150, 151, 160}
1+	El litio es igual ^{149, 150} o ligeramente más efectivo ¹⁵² que el valproato en el tratamiento de la manía aguda clásica.
1+	El litio muestra una eficacia similar a los antipsicóticos en el tratamiento de la manía aguda. ^{148, 151, 156, 160} , aunque con un inicio de acción más lento ¹⁶⁰ .

6.1.2.1.2. Anticonvulsivos

Estudios analizados

Se han incluido doce ensayos clínicos aleatorizados que analizaban la eficacia de diferentes tratamientos anticonvulsivos en el manejo de la manía aguda, y que cumplían los criterios de

nivel de evidencia exigidos para su incorporación en la guía (Bowden 1994, Bowden 2006, Freeman 1992, Ichim 2000, Lerer 1987, Luszkat 1998, Pande 2000, Roy Chengappa 2006, Tohen 2002, Weisler 2004, Weisler 2005, Zajecka 2002^{150, 152, 154, 155, 163-170}). En la Tabla nº 2 del Anexo 2 se describen las características de estos estudios. Se ha incluido también una revisión sistemática (Rosa 2009¹⁷¹) sobre los anticonvulsivos en el tratamiento de la manía aguda, y los metanálisis de Cipriani y Yildiz publicados en 2011 sobre el efecto antimaniaco de diversos fármacos^{161, 162}.

Visión general de los hallazgos clínicos

En la revisión sistemática cuyo objetivo era analizar la eficacia y tolerabilidad de los agentes anticonvulsivos para el tratamiento de los episodios de manía aguda en el trastorno bipolar, se concluye que, de entre todos los fármacos anticonvulsivos estudiados, tan solo el valproato y la carbamacepina han demostrado ser eficaces¹⁷¹. Estos mismos datos se confirman en los metanálisis revisados^{161, 162}. Los efectos teratogénicos asociados tanto al valproato como a la carbamacepina son un aspecto a considerar al prescribir dichos fármacos.

Tal y como se recoge en la guía NICE¹ dos estudios^{165, 166} avalan la eficacia de la **carbamacepina** frente a placebo para el manejo de los episodios de manía aguda. La Carbamacepina de liberación retardada fue significativamente más eficaz que placebo en el tratamiento de la manía aguda. Al tratar a pacientes con carbamacepina se deberá tener en consideración las posibles interacciones farmacológicas que se asocian a dicho fármaco, debido a la capacidad de inducir determinadas enzimas hepáticas tras su administración. Concretamente en el caso de la lamotrigina, se ha de tener en cuenta que el tratamiento en combinación con la carbamacepina podría suponer una disminución de los niveles plasmáticos de la primera. Estas interacciones pueden comprometer la acción antimaniaca, como es posiblemente el caso de la combinación de olanzapina y carbamacepina que en un estudio no resultó superior a la monoterapia con carbamacepina¹⁷². Un reciente metanálisis Cochrane ha señalado la insuficiente calidad y número de ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de la **oxcarbamacepina** en el tratamiento de la manía¹²⁷.

El **valproato** emerge como un tratamiento efectivo para los episodios de manía aguda¹. La superioridad del valproato frente a placebo se evidencia en dos estudios controlados^{150, 168}. En uno de los estudios en los que se comparaba la eficacia del valproato de liberación prolongada frente a placebo se mostró superior en el tratamiento de los síntomas de manía siendo relativamente bien tolerado¹⁶⁸. En comparación con otros tratamientos activos, como la olanzapina, la evidencia no es tan contundente. Aunque en un estudio, la olanzapina resultó significativamente más eficaz en el tratamiento de la manía aguda que el valproato¹⁷⁰, en otro estudio similar no se observaron diferencias significativas entre los dos tratamientos¹⁶⁷.

El **topiramato** es otro de los anticonvulsivos que se ha estado utilizando en el tratamiento de pacientes psiquiátricos, especialmente en aquellos que presentan trastorno del control de los impulsos y patología dual (consumo comórbido de tóxicos), con la ventaja de que no provoca un incremento de peso. Sin embargo, el uso adyuvante del topiramato para el tratamiento de las fases de manía aguda no se ha visto apoyado por los resultados de estudios controlados con placebo¹⁶⁹.

Aunque el uso de la **gabapentina** se ha extendido a la población bipolar, especialmente para el tratamiento de la ansiedad, no existe evidencia científica que sustente su idoneidad para el tratamiento de episodios de manía aguda, tal y como se deriva de un estudio en el que la gabapentina no demostró ser más eficaz que el placebo¹⁶⁴.

Resumen de la evidencia

1+	La carbamacepina es más efectiva que el placebo en el tratamiento de la manía aguda ^{161, 165, 166, 171} .
1+	El valproato es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda ^{150, 161, 168, 171, 173} .

6.1.2.1.3. Antipsicóticos

Estudios analizados.

Treinta y nueve estudios que analizaban la eficacia de varios antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, cumplieron los criterios requeridos para ser posteriormente incorporados en la presente guía (Berk 1999, Berwaerts 2010, Berwaerts 2011, Bowden 2005, Calabrese 2008, Cutler 2011, Delbello 2002, Garfinkel 1980, Hirschfeld 2004, Keck 2003, Keck 2003, Keck 2009, Khanna 2005, Mcintyre 2005, Mcintyre 2009, Mcintyre 2010, Perlis 2006, Potkin 2005, Sachs 2002, Sachs 2004, Sachs 2006, Segal 1998, Shopsin 1975, Smulevich 2005, Tohen 1999, Tohen 2000, Tohen 2002, Tohen 2002, Tohen 2003, Tohen 2008, Vieta 2005, Vieta 2008, Vieta 2010, Vieta 2010, Weisler 2004, Yatham 2003, Yatham 2004, Young 2009, Zimbhoff 2007^{139, 140, 142, 144, 147, 148, 151, 156, 161, 163-193}). Además también se tuvieron en cuenta subanálisis o análisis combinados de algunos de los estudios citados en el anterior párrafo (Adler 2007, Buckley 2007, Ketter 2007, Mcintyre 2007, Namjoshi 2004, Shi 2002, Sussman 2007, Suppes 2008, Tamayo 2007, Vieta 2007¹⁷⁴⁻¹⁸³). Así como diversas revisiones sistemáticas (Arbaizar 2009, Citrome 2009, Fountoulakis 2009, Kinghorn 2005¹⁸⁴⁻¹⁸⁷) y metanálisis^{161, 162}. En la Tabla nº 3 del Anexo 2 se recogen las características de todos estos estudios.

Visión general de los hallazgos clínicos

Los antipsicóticos siempre han sido un recurso muy efectivo para el manejo farmacológico de los episodios de manía aguda en el TB. Tras el advenimiento de los antipsicóticos atípicos, cuya principal ventaja frente a aquellos es la menor inducción de síntomas extrapiramidales, se han incrementado sustancialmente el número de estudios dirigidos a analizar la eficacia de dichos agentes, así como los efectos adversos que cada uno de ellos genera. En general, los antipsicóticos han demostrado ser más eficaces que el placebo tanto en monoterapia como en combinación con un agente eutimizante clásico. Concretamente, en el caso de los antipsicóticos de segunda generación o atípicos, tal y como se recoge en la GPC NICE¹ existe una evidencia clara de superioridad frente a placebo y una eficacia equivalente en comparación con haloperidol. En dos recientes metanálisis^{161, 162} se concluye que los antipsicóticos resultan más eficaces que los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de la manía aguda. En el metanálisis de Cipriani no se contempla el riesgo de inducción a viraje a depresión dentro de la tolerabilidad, lo que supone una limitación del mismo.

El análisis individualizado de los antipsicóticos más utilizados en la manía nos puede permitir conocer en detalle los datos más concretos sobre efectividad y tolerabilidad. El **haloperidol** (en administración oral e intramuscular) está indicado tanto para el tratamiento de la manía, como para el control de los episodios de agitación psicomotora, y además de coadyuvante en el tratamiento de los estados graves de ansiedad. A pesar de que presenta menos efectos antimuscarínicos y sedantes que otros antipsicóticos clásicos, uno de los principales inconvenientes del tratamiento con haloperidol se deriva de la elevada inducción por parte de éste de efectos adversos extrapiramidales y entre ellos la acatisia¹⁵³. En la actualidad, diversos estudios controlados confirman que sus niveles de eficacia en el tratamiento de la manía son elevados y, como mínimo equiparables a la eficacia mostrada por los atípicos. Sin embargo, su perfil de seguridad es peor que el de los atípicos¹⁸⁶.

El **aripiprazol** se muestra eficaz en el manejo de los episodios maníacos consistentemente en varios ensayos clínicos, con un perfil de seguridad mucho más ventajoso que con los antipsicóticos clásicos, tal como indican varias revisiones sistemáticas^{184, 186, 187}. En cuatro ensayos clínicos aleatorizados demostró una eficacia superior al placebo como monoterapia en el tratamiento de pacientes bipolares I que presentaban episodios de manía aguda o mixtos, con un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad^{160, 188-190}. El aripiprazol mantenía la eficacia antimaniaca en distintos subgrupos de pacientes, como aquellos con síntomas psicóticos, los mixtos, o los cicladores rápidos¹⁹¹. En otro ensayo clínico, la adición de aripiprazol al tratamiento con litio o valproato resultaba más eficaz que la monoterapia con litio o valproato en pacientes con manía aguda, incrementado las tasas de remisión en alrededor de un 15%¹⁹².

El aripiprazol generalmente es bien tolerado, aunque puede presentar algunos efectos adversos a corto plazo como náuseas, dispepsia, cefaleas, acatisia y movimientos involuntarios. En cambio, no tiene una acción sedante relevante y el perfil metabólico es favorable. Además, aripiprazol ha sido comparado con haloperidol en dos estudios^{190, 193}, mostrando una eficacia similar en ambos, aunque con una tolerabilidad muy superior, y con muchos menos abandonos debidos a efectos adversos, especialmente extrapiramidales. En otro estudio aleatorizado se

comparó la eficacia antimaniáca de aripiprazol con el litio como control activo¹⁶⁰. La eficacia era similar al cabo de 3 semanas, aunque el inicio de acción del aripiprazol fue más rápido. Además, cabe destacar que en el tratamiento de los episodios de agitación aguda en pacientes bipolares maníacos, el aripiprazol intramuscular (IM), además de demostrarse eficaz, presenta un bajo riesgo de sedación excesiva¹⁹⁴.

La **olanzapina** es un fármaco que goza de un buen nivel de evidencia en estudios frente a placebo para tratar las fases agudas de manía en el TB tanto en monoterapia como en combinación con litio o valproato¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, aunque no en combinación con carbamacepina¹⁷². Cuando se compara la olanzapina con otros antipsicóticos, como risperidona o haloperidol, no se observan diferencias en eficacia^{198, 199}, aunque el perfil de seguridad es mejor que el del haloperidol, al menos a corto plazo^{199, 200}. En el caso de la manía aguda, debe tenerse en cuenta que la dosis eficaz puede situarse por encima de la dosis recomendada en la ficha técnica del fármaco (20-30 mg/día).

Con respecto a la **risperidona**, los estudios que ya venían recogidos en la GPC NICE 2006¹ demuestran su eficacia en el tratamiento de la manía aguda. Tres estudios controlados con placebo coinciden en mostrar que la risperidona en monoterapia es superior reduciendo la sintomatología maniáca de manera rápida y eficaz²⁰¹⁻²⁰³. Otros dos estudios demuestran la eficacia de la risperidona como tratamiento adyuvante al litio o al valproato en el tratamiento de la manía^{204, 205} aunque la combinación con carbamacepina no resultó eficaz²⁰⁵. En varios estudios, incluyendo algunos de los mencionados, la risperidona se ha comparado con otros antipsicóticos. La comparación más frecuente es con haloperidol, observando un nivel similar de eficacia tanto en monoterapia^{156, 203} como en terapia combinada²⁰⁴ aunque con mejor tolerabilidad en lo referente a efectos adversos extrapiramidales^{203, 204}. Tampoco se observaron diferencias en eficacia en una comparación directa con olanzapina, aunque el perfil de tolerabilidad era diferente, como bien es sabido¹⁹⁸. Finalmente, en un pequeño estudio controlado tampoco se observaron diferencias en eficacia antimaniáca entre la risperidona y el litio¹⁵⁶. A pesar de que la risperidona es un fármaco de contrastada eficacia, debe tenerse en cuenta que a dosis que superen los 6 mg/día podría generar con frecuencia síntomas extrapiramidales en los paciente sometidos a tratamiento con dicho agente.

La **quetiapina**, según los estudios, también resulta eficaz en el tratamiento de la manía aguda. Se ha comparado con placebo en estudios tanto en monoterapia^{151, 206} como en asociación con litio o valproato en adultos^{207, 208} o en población adolescente²⁰⁹. Varias revisiones y análisis combinados o subanálisis de estos estudios confirman estos datos de eficacia^{176, 177, 181}, con un perfil de tolerabilidad favorable a corto plazo¹⁷⁴. Se observa que la quetiapina reduce también los signos y síntomas de agitación y agresión en pacientes con manía aguda¹⁷⁵. La exclusión de los pacientes mixtos de estos estudios con quetiapina impide extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, un reciente estudio positivo con la formulación de liberación retardada en el que sí se fueron incluidos pacientes mixtos²¹⁰, junto con el perfil de eficacia del fármaco en trastornos afectivos, sugiere su efectividad. En las comparaciones con otros fármacos, la quetiapina presentó una eficacia antimaniáca similar a la del litio a las 3 semanas¹⁵¹. En cambio, en la comparación con haloperidol presentó un nivel de eficacia inferior a las 3 semanas, aunque al final del estudio a las 12 semanas se igualaba. La proporción de virajes depresivos fue superior en el grupo de haloperidol, que también mostró un peor perfil de tolerabilidad²⁰⁶. El rango de dosis de Quetiapina que se ha asociado a la significación estadística en los estudios se encuentra entre 400 y 800 mg /día. Los resultados de los subanálisis sugieren una dosis media de 600 mg /día de quetiapina, tanto en régimen de monoterapia como en combinación con otros fármacos, para el tratamiento de la manía aguda en pacientes bipolares adultos²¹¹, aunque puede ser necesario alcanzar dosis más elevadas en la práctica clínica real.

En tres estudios controlados, la **ziprasidona** en monoterapia ha demostrado una eficacia superior frente a placebo en el tratamiento de los episodios maníacos y/o mixtos, con un buen perfil de tolerabilidad, especialmente a nivel metabólico²¹²⁻²¹⁴. En cambio, en el estudio de terapia añadida, la adición de ziprasidona al tratamiento con litio o valproato no supuso una mejoría adicional en la variable principal²¹⁵. Además, se ha publicado una comparación directa con otro antipsicótico, concretamente con el haloperidol que actuaba como control activo del ensayo. Aunque el haloperidol fue peor tolerado, con tasas más elevadas de discontinuación, demostró mayor eficacia antimaniáca que la ziprasidona a las 3 semanas²¹⁴.

La **asenapina**, un nuevo antipsicótico atípico que recientemente ha recibido la indicación para el tratamiento de la manía aguda moderada o severa asociada al TB I en Europa, muestra afinidad por un gran número de receptores que incluyen el antagonismo de receptores

serotoninérgicos, dopaminérgicos y adrenérgicos, pero presenta escasa afinidad por los receptores muscarínicos, lo que le libera de secundarismos anticolinérgicos¹⁸⁵. Dos estudios controlados llevados a cabo con pacientes bipolares tipo I que experimentaban episodios de manía o mixtos^{173, 216, 217} han demostrado la eficacia de la asenapina como monoterapia en la manía aguda. Estos dos estudios fueron diseñados de manera idéntica controlados con placebo y con olanzapina en monoterapia en dosis flexible. No se observaron diferencias en eficacia antimaniaca entre la asenapina y la olanzapina. La dosis propuesta para el TB es de 20 mg al día de inicio, repartida en dos tomas administradas sublingualmente, y luego ajustar entre 10 y 20 mg/día. También se han presentado datos positivos de eficacia antimaniaca en combinación con litio o valproato^{218, 219}. La asenapina se asocia a un bajo riesgo de efectos extrapiramidales y de incremento de prolactina. El incremento de peso y el riesgo metabólico parece entre leve y moderado, y claramente inferior al de la olanzapina¹⁸⁵.

La **paliperidona** es otro antipsicótico atípico, metabolito de la risperidona, que se comercializa en una formulación de liberación retardada. Hasta la fecha se han publicado dos estudios que demuestran la eficacia de paliperidona en manía aguda frente a placebo^{220, 221}. Sin embargo, en el primero de estos estudios solo la dosis más elevada de 12 mg/día resultó eficaz. En el segundo estudio se utilizó también la quetiapina como control activo, sin que hubiera diferencias significativas en eficacia en la variable principal. En cambio, se observaron más virajes depresivos en el grupo de paliperidona²²¹. Finalmente, en el único estudio de terapia combinada, la adición de paliperidona al tratamiento con litio o valproato no resultó más eficaz que la monoterapia con estos últimos, aunque es posible que las dosis empleadas hubieran sido demasiado bajas (dosis media de aproximadamente 8 mg/día)²²⁰.

Resumen de la evidencia

1+	Los antipsicóticos risperidona ²⁰¹⁻²⁰⁵ , olanzapina ¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ , quetiapina ^{151, 206-209, 211} , aripiprazol ^{160, 188-191, 193} , ziprasidona ²¹²⁻²¹⁴ y asenapina ^{161, 162, 173, 185, 217} son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la manía aguda tanto en monoterapia como en asociación con eutimizantes (excepto la ziprasidona) ¹⁶⁵ , siendo su perfil de tolerabilidad moderadamente aceptable.
1+	El antipsicótico haloperidol ^{153, 190, 203, 206} es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda pero su perfil de tolerabilidad es menos aceptable, especialmente en cuanto al desarrollo de síntomas extrapiramidales y acatisia.
1+	Los antipsicóticos olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina han demostrado eficacia en el tratamiento de los episodios mixtos.
1-	La paliperidona es superior a placebo en el tratamiento de la manía aguda.

6.1.2.1.4. Otros

Otras intervenciones farmacológicas consideradas en esta GPC para el tratamiento de la manía aguda son los agentes bloqueadores de los canales de Calcio (Janicak 1998²²²), los fármacos inhibidores de la Proteína Kinasa C (Yildiz 2008²²³) y agentes purinérgicos (Machado-Vieira 2008²²⁴). En la Tabla nº 4 del Anexo 2 se recogen las características de los estudios.

No se han obtenido datos concluyentes en torno a las medidas de eficacia para los **bloqueadores de los canales de calcio**. Los autores de un ECA doble-ciego, no hallaron que el tratamiento con verapamil supusiese ningún beneficio en comparación con placebo al tratar la manía aguda²²².

Los resultados derivados de los ensayos clínicos que han estudiado la potencial eficacia de agentes como el alopurinol y el tamoxifeno para el manejo de los episodios de manía aguda abren nuevas líneas de investigación sobre otras posibles vías de acción implicadas en el desarrollo de dichos cuadros sintomatológicos.

Dos pequeños estudios que analizaban la efectividad del **tamoxifeno**, inhibidor de la PKC, en el manejo de la manía aguda, observaron que este agente farmacológico era eficaz en el tratamiento de la manía aguda frente a placebo monoterapia. Si bien no hubo una mayor incidencia de efectos adversos graves, la presencia de efectos adversos moderados o leves fue

significativamente mayor en el grupo de los pacientes tratados con tamoxifeno^{223, 225}. Recientemente, también se ha publicado un estudio positivo con tamoxifeno añadido a litio²²⁶.

En un estudio que comparaba la eficacia del **alopurinol** frente al dipiridamol en adición ambos a la terapia con litio, se observó que el alopurinol resultaba eficaz en el manejo de los episodios de manía aguda, mientras que el dipiridamol no se mostró efectivo, sugiriendo así la implicación de las vías purinérgicas en la fisiopatología de la manía²²⁴.

6.1.2.2. Tranquilización rápida en el manejo de los episodios de agitación aguda

Los episodios de agitación en personas con TB generalmente ocurren en periodos de reagudización, fundamentalmente maníaca, y se asocian con frecuencia a la presencia de síntomas psicóticos, aunque también pueden producirse con altos niveles de excitación.

Como todas las guías y protocolos de manejo de los episodios de agitación psicomotriz ponen de manifiesto es fundamental actuar sobre los factores ambientales y sociales, reduciendo la estimulación, facilitando una estructura que permita utilizar técnicas de “desescalada” y de contención verbal que reaseguren y tranquilicen a la persona y prevengan la aparición de la violencia. En este contexto la utilización de fármacos que logren la tranquilización rápida, ya sea por vía oral, o por vía parenteral, constituyen una herramienta útil, que se hace indispensable cuando el acercamiento psicológico o conductual no ha sido exitoso; y que reduce la necesidad de contención mecánica.

Estudios analizados

Seis estudios cumplieron criterios para ser contemplados en la elaboración de este apartado (Breier 2002, Currier 2004, Foster 1997, Meehan 2001, Wright 2001, Zimbhoff 2007^{194, 227-231}). Sus características se recogen en la Tabla nº 5 del Anexo 2

Visión general de los hallazgos clínicos

En el manejo de los episodios de agitación aguda, el uso de antipsicóticos y/o benzodiacepinas administradas por vía intramuscular es una de las intervenciones más utilizadas tradicionalmente. Ya en la GPC NICE se destaca que existe un acumulo de evidencia a favor de la superioridad de los antipsicóticos/ benzodiacepinas frente a placebo, especialmente en el caso de la olanzapina y el lorazepam, y más moderadamente en el caso del haloperidol^{227, 230, 231}. Cuando se compara la efectividad de los antipsicóticos y las benzodiacepinas, se han encontrado resultados dispares: mientras en un estudio la eficacia de la olanzapina intramuscular fue superior a la del lorazepam intramuscular en pacientes maníacos²³⁰, en otros dos estudios la eficacia de los antipsicóticos clásicos (haloperidol) o atípicos (aripiprazol) fue comparable a la de las benzodiacepinas, aunque el haloperidol fue peor tolerado²²⁹. En cambio, el aripiprazol intramuscular fue eficaz para tratar la agitación en pacientes maníacos, con un baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales y con menor riesgo de sedación que el lorazepam intramuscular usando la dosis de 9,75 mg¹⁹⁴, que es la que llevan los viales

Por otro lado, cabe destacar que el tratamiento con olanzapina por vía intramuscular es un tanto compleja, dado que debe ser administrada con agua bidestilada. Además debe considerarse las potenciales interacciones que se pueden establecer entre la olanzapina y otros fármacos frecuentemente administrados ante los cuadros de agitación aguda, como el flunitrazepam.

Es habitual que en casos especialmente graves de agitación, tras haber retirado los antipsicóticos por vía intramuscular, se administre en los días posteriores haloperidol intramuscular a una dosis aproximada de 15 mg/día (5 mg cada 8 horas)

6.1.2.3. Recomendaciones

Tratamiento de la manía aguda

Tratamiento farmacológico de la manía aguda para aquellas personas que no están tomando actualmente medicación antimaniaca

√	<p>Si un paciente desarrolla un cuadro de manía aguda y no está tomando medicación antimaniaca las opciones terapéuticas incluyen comenzar con antipsicóticos, valproato y/o litio. Para hacer la elección el psiquiatra tiene que tener en cuenta las preferencias para su futuro uso profiláctico, su perfil de efectos secundarios y considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescribir un antipsicótico si los síntomas maniacos son graves o si existe una alteración conductual marcada como parte del cuadro maniaco. • Prescribir litio o valproato si los síntomas han respondido previamente a estos fármacos y la persona ha demostrado una buena adherencia. • Evitar el valproato en las mujeres en edad fértil. • Utilizar el litio en monoterapia sólo si los síntomas no son graves, ya que tiene un comienzo de su acción más lento que los antipsicóticos y el valproato¹.
√	<p>El manejo inicial de las alteraciones de conducta y la agitación puede requerir añadir benzodiazepinas a corto plazo, además del agente antimaniaco¹.</p>
√	<p>Si se trata la manía aguda con antipsicóticos, se debe tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los factores de riesgo individuales en función de los efectos secundarios. • La necesidad de iniciar el tratamiento en los rangos más bajos de la dosis terapéutica de cada uno de los fármacos y después ir regulando según la respuesta. • Si un antipsicótico resulta ineficaz a pesar de su aumento de dosis, se debe considerar la combinación con litio o valproato. • En las personas mayores existe un mayor riesgo de un comienzo brusco de los síntomas depresivos después de la recuperación de un episodio maniaco agudo¹.
A	<p>Para el manejo de los episodios de manía aguda se recomienda la utilización de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio.</p>
B	<p>Se puede considerar la utilización de haloperidol, ziprasidona y asenapina como alternativa terapéutica en los episodios de manía aguda.</p>
C	<p>Se puede considerar la utilización de paliperidona como alternativa terapéutica en los episodios de manía aguda.</p>
√	<p>En casos de manía aguda resistente se puede considerar la utilización de clozapina.</p>
B	<p>Para el manejo de los episodios mixtos pueden utilizarse: olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina.</p>
B	<p>Se recomienda la utilización de valproato, en su formulación estándar o de liberación prolongada, en el tratamiento de la manía aguda.</p>
B	<p>La carbamacepina y la oxcarbamacepina no se debe utilizar de forma rutinaria para tratar la manía aguda.</p>
B	<p>No deben utilizarse la gabapentina, lamotrigina y topiramato en el tratamiento de la manía aguda¹.</p>

Tratamiento farmacológico de la manía aguda para aquellos pacientes que ya están con medicación antimaniaca

√	<p>Si un paciente que está tomando ya un antipsicótico presenta un episodio maniaco, se debe revisar la dosis e incrementarla si es necesario. Si no hay signos de mejoría se debe añadir litio o valproato¹.</p>
---	--

√	Si un paciente que está tomando litio experimenta un episodio maníaco, se deben revisar los niveles plasmáticos de litio. Si estos son subóptimos (por debajo de 0.8 mmol/l) se debe incrementar la dosis de litio hasta alcanzar una litemia de 1.0 mmol/l. Si los síntomas son moderados o graves, añadir un antipsicótico. Si los síntomas son leves pero la respuesta no es adecuada, considerar añadir un antipsicótico.
√	Si un paciente está tomando valproato y presenta un episodio maníaco, se deben revisar los niveles plasmáticos (50-120 microgramos por mililitro) y considerar el aumento de la dosis hasta que: <ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas comiencen a mejorar. • Los efectos secundarios limiten el incremento de la dosis. • Si no hay signos de mejoría se añadirá un antipsicótico. • Los pacientes con dosis mayores de 45 mg/kg deben ser monitorizados cuidadosamente¹.
√	Para aquellos pacientes que presenten un episodio maníaco cuando ya está tomando litio o valproato, se considerará la adición de un antipsicótico al mismo tiempo que se van optimizando gradualmente las dosis de valproato o litio.
√	Para aquellos pacientes que están tomando carbamacepina y presentan un episodio maníaco, no se debe incrementar la dosis de forma rutinaria. Se considerará añadir un antipsicótico, dependiendo de la severidad de la manía y de la dosis actual de carbamacepina. Las interacciones de la carbamacepina con otros fármacos son comunes y se deben reajustar las dosis si es necesario ¹ .
√	En el manejo de pacientes con manía aguda que no hayan respondido satisfactoriamente a tratamientos con antipsicóticos y litio o valproato, sería conveniente ofrecer tratamiento electroconvulsivo en combinación con otros psicofármacos para el manejo del episodio.

Tratamiento farmacológico de los episodios agudos mixtos

√	Se debe considerar tratar a los pacientes con un episodio agudo mixto como si se tratara de un episodio agudo maníaco y evitar la prescripción de antidepresivos ¹ .
√	Se debe monitorizar a los pacientes con un episodio agudo mixto con mucha frecuencia (al menos una vez a la semana), especialmente en lo que respecta al riesgo suicida ¹ .

Tranquilización rápida en los episodios de agitación aguda

√	Si un paciente con trastorno bipolar muestra una alteración conductual importante, o existe riesgo de que esto pueda ocurrir, los profesionales sanitarios deben: <ul style="list-style-type: none"> • Ubicar al paciente en el medio disponible con menos estímulos y con más apoyo. • Revisar la seguridad y estado físico del paciente, incluyendo los niveles de hidratación, y tomar las medidas necesarias • Considerar la utilización de las técnicas de distracción y de desviación de la energía del paciente a actividades menos arriesgadas para prevenir o reducir la alteración conductual¹.
√	Una alteración conductual severa en una persona con trastorno bipolar se debe tratar en primer lugar, si es posible, con medicación oral antipsicótica, o una combinación de un antipsicótico y una benzodiacepina.
√	Si una persona con trastorno bipolar tiene una alteración conductual severa que no se maneja de forma efectiva con medicación oral, debe utilizarse una tranquilización rápida con medicación antipsicótica y/o benzodiacepinas intramuscular, utilizando siempre que sea posible un único fármaco.

6.1.3. Tratamiento farmacológico de los episodios agudos depresivos

La pregunta que se va a responder en este capítulo es:

- En el tratamiento del trastorno bipolar, durante los episodios agudos depresivos, ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad?

Hasta muy recientemente, el tratamiento de la depresión bipolar ha sido con frecuencia ignorado, dedicándose mucha más atención a los episodios maníacos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con TB experimenta un mayor número de episodios depresivos, con una duración más prolongada, un mayor riesgo de suicidio, tasas más altas de remisión parcial y una correlación mayor con un peor funcionamiento social entre los episodios.

El objetivo fundamental del tratamiento farmacológico de la depresión bipolar es la resolución de los síntomas y la vuelta a niveles previos de funcionamiento social.

Un aspecto relevante en el tratamiento de la depresión bipolar, que lo diferencia significativamente de la depresión unipolar, es el riesgo de viraje a manía o hipomanía, o la aceleración de los ciclos, que pueden producirse tras la utilización de antidepresivos. Este hecho ha dado lugar a algunas controversias en lo que se refiere a la utilización de antidepresivos como tratamiento de primera línea en los episodios depresivos agudos del TB, que se reflejan en diferentes recomendaciones en guías americanas y europeas. Los datos sobre la eficacia de algunos antipsicóticos en los episodios agudos depresivos del TB están contribuyendo también a introducir modificaciones en las recomendaciones de las guías. En la Guía NICE 2006¹ se recogían los distintos estudios que apoyaban estas posiciones diferentes con respecto al uso de antidepresivos como primera línea en el tratamiento de la depresión aguda bipolar, concluyendo que eran necesarios más ECAs que valoraran la eficacia de añadir un antidepresivo ISRS a una medicación eutimizante, y que evaluara el riesgo de viraje a la manía o hipomanía o a la aceleración de los ciclos. Las revisiones sistemáticas y los ECAs posteriores no han permitido obtener resultados concluyentes con respecto a este tema.

Además de los estudios recogidos en la guía NICE 2006¹, se han encontrado investigaciones acerca de la utilización de los siguientes grupos farmacológicos para el tratamiento de la depresión bipolar aguda: algunos antipsicóticos de segunda generación, algunos anticonvulsivos, carbonato de litio, antidepresivos, estimulantes (modafinil) y algún estudio que apunta a posible eficacia de otros fármacos como escopolamina, ácidos grasos, antiglucocorticoides y celecoxib.

6.1.3.1. Fármacos:

A continuación se resumen los resultados de la revisión sistemática realizada sobre el tratamiento de los episodios agudos de depresión, incluyendo la depresión resistente y posteriormente se recogerán las recomendaciones obtenidas tras la evaluación formal de la evidencia científica.

- 6.1.3.1. Fármacos
 - 6.1.3.1.1. Antipsicóticos
 - 6.1.3.1.2. Litio
 - 6.1.3.1.3. Anticonvulsivos
 - 6.1.3.1.4. Antidepresivos
 - 6.1.3.1.5. Otros
- 6.1.3.2. Depresión resistente
- 6.1.3.3. Recomendaciones

6.1.3.1.1. Antipsicóticos

Estudios analizados

Se han incluido en esta guía un total de 16 ECAs, con sus respectivos subanálisis (Amsterdam 2005, Brown 2006, Calabrese 2005, Cooks 2007, Endicott 2008, Hirschfeld 2006, Mcelroy 2010, Suppes 2010, Suppes 2008, Thase 2008, Thase 2006, Tohen 2003, Tohen 2007, Vieta 2007, Weisler 2008, Young 2010^{180, 183, 200, 232-244}), 3 revisiones sistemáticas (Cruz 2010, Deeks 2010, Tamayo 2010²⁴⁵⁻²⁴⁷) y un metanálisis²⁴⁸, en los que se compara la eficacia de tres antipsicóticos de segunda generación, la quetiapina, olanzapina y aripiprazol en el tratamiento de la depresión aguda, ya sea frente a placebo, ya sea frente a otro antipsicótico, antidepresivo o estabilizador del estado de ánimo. No se han considerado otras revisiones por no reunir los criterios establecidos para su inclusión. En la Tabla 6 del Anexo 2 se recoge un resumen de las principales características de estos estudios.

Visión general de los hallazgos clínicos

Los **ensayos clínicos aleatorizados** controlados con antipsicóticos frente a placebo o comparador activo en depresión bipolar aguda que se han analizado se recogen a continuación. Se han encontrado ensayos clínicos controlados frente a placebo o frente a comparador activo de aripiprazol, quetiapina y olanzapina. No se han localizado estudios con los criterios requeridos para su consideración en esta GPC que hayan utilizado otros antipsicóticos atípicos o típicos.

Los ensayos identificados utilizan en general la misma escala para evaluar eficacia en depresión (disminución en la puntuación en la escala de Montgomery-Asberg para la Depresión - MADRS). Todos los fármacos estudiados presentan una disminución en la puntuación en esta escala significativa respecto a placebo desde la semana 1 de tratamiento hasta la semana 6, pero aripiprazol pierde esta diferencia significativa de la semana 6 a la 8. Todos los estudios tienen una duración de 8 semanas. Salvo en el caso de algunos de los ensayos de quetiapina, el resto de los estudios solo incluyen pacientes con depresión bipolar tipo I.

La eficacia y seguridad de **aripiprazol** (5-30 mg/día) en monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar aguda tipo I fue evaluada en dos ECAs frente a placebo con idéntico diseño, que han sido publicados en un solo trabajo²⁴¹. Si bien hay una respuesta inicial al fármaco activo, esta no se mantiene al final del período de seguimiento (8 semanas), por lo que no hay en el momento actual evidencia de la eficacia de aripiprazol en monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar aguda. Además, los pacientes tratados con aripiprazol presentaban mayor incidencia de efectos secundarios y mayores tasas de discontinuación. La adición de **ziprasidona** como coadyuvante en el tratamiento la depresión bipolar no ha mostrado superioridad frente a placebo²⁴⁹.

La eficacia de **quetiapina** en depresión bipolar aguda se ha estudiado en cinco ECAs multicéntricos que incluyeron tantos pacientes con depresión bipolar tipo I como tipo II, así como cicladores rápidos. Dos ECAs de quetiapina en monoterapia frente a placebo, de idéntico diseño (BipOLar DEpResion Study - BOLDER), encuentran eficacia clínica evaluada a través de la escala de MADRS a dosis tanto de 300 mg como de 600 mg diarios^{233, 242}.

Un estudio de datos combinados de estos ECAs²⁴³ y dos subanálisis confirman la eficacia tanto en depresión bipolar tipo I, en depresión bipolar tipo II¹⁸⁰ y en cicladores rápidos¹⁸³. En depresión bipolar tipo I, quetiapina es más eficaz que placebo. En la evaluación de la respuesta medida a través de la puntuación total de la escala de MADRS para la depresión, el tamaño del efecto es de 0.78 (300 mg) y de 0.80 para 600 mg²⁴³. En depresión bipolar tipo II, quetiapina es más eficaz que placebo. En la evaluación de la respuesta medida a través de la puntuación total de la escala de MADRS para la depresión, el tamaño del efecto para quetiapina es moderado: 0,45 (300 mg) y 0.54 (600 mg)¹⁸⁰.

Otro subanálisis del BOLDER I²³⁸ encuentra que la quetiapina, tanto a dosis de 300 mg, como de 600 mg mejoró significativamente la ansiedad (medida por la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) en pacientes con depresión aguda y TB I, pero no así en TB II. Otro subanálisis²³⁷ con los datos combinados de los dos estudios BOLDER encuentra que a las 8 semanas se produce una mejoría significativa de la calidad de vida (Q-LES-SF), calidad del sueño (PSQI) y el funcionamiento global (SDS).

Un estudio con quetiapina de liberación prolongada (dosis única de 300 mg/día) demuestra eficacia en depresión bipolar tipo I, con mejoría de la puntuación en la escala MADRS a lo largo de todo el período de seguimiento y en la semana 8. El tamaño del efecto para quetiapina XR fue de 0,61²⁴⁰.

Se han publicado recientemente otros dos estudios de quetiapina en depresión bipolar aguda tipo I y II frente a placebo que incluyen además de placebo otra rama con fármaco activo en monoterapia, en uno de ellos con paroxetina (20 mg/día)²³⁹ y en el otro carbonato de litio²⁴⁴. Son los estudios EMBOLDEN. En ambos se encuentra que quetiapina a dosis de 300 y 600 mg es más eficaz que placebo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda a 8 semanas.

Un estudio post-hoc de los pacientes incluidos en el primero de los dos estudios BOLDER²³³ encuentra que el NNT (Número de pacientes necesarios para tratar) tanto para respuesta como para remisión tras tratamiento con quetiapina (300 y 600 mg/día) en depresión bipolar aguda en comparación con placebo es de 5, mientras que el NNH (Número de pacientes necesarios para producir un efecto adverso: *number needed to harm*) para viraje a manía o hipomanía es de 56-153²³⁶.

Los datos de todos estos estudios sobre la tolerabilidad de quetiapina en el corto plazo apuntan a que quetiapina es bien tolerada aunque señalan efectos secundarios como somnolencia, así como alteraciones metabólicas y aumento de peso como efectos secundarios más frecuentes.

Olanzapina fue más eficaz que placebo en la reducción de síntomas depresivos tanto en pacientes con ansiedad comórbida como en pacientes con depresión sin ansiedad predominante²⁵⁰.

En un estudio de Brown y cols²³⁵ se compara la eficacia y tolerabilidad de la combinación olanzapina / fluoxetina en el tratamiento de la depresión bipolar frente a lamotrigina. Los resultados a las 7 semanas muestran unos resultados clínicos significativamente mejores en el grupo de olanzapina / fluoxetina, con mayor rapidez en la respuesta, pero con mayores efectos adversos (como el aumento de peso, o la elevación de parámetros metabólicos). Estas diferencias en el tratamiento muestran un tamaño del efecto modesto. A las 25 semanas se mantiene la mejoría sintomática significativa en el grupo olanzapina / fluoxetina, y también la mayor frecuencia de efectos adversos (aumento de peso e hipercolesterolemia).

Se han publicado recientemente varias **revisiones sistemáticas** de los ECAs que comparan la eficacia en monoterapia de algunos antipsicóticos. En una reciente revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo o comparador activo para estudiar la eficacia de la monoterapia de los antipsicóticos atípicos en la depresión bipolar aguda, Cruz y colaboradores, encuentran que algunos antipsicóticos atípicos (quetiapina y olanzapina, en especial quetiapina en monoterapia) son una alternativa de primera línea. En los ECA publicados se mantiene la mejoría significativa respecto al placebo en la puntuación de la escala de MADRS (variable principal de valoración), desde la primera semana hasta el final del período de seguimiento. En el caso de aripiprazol, la eficacia se pierde al final del período de seguimiento de ocho semanas de duración, por lo que no se recomienda como monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar aguda²⁴⁵.

En otra revisión sistemática sobre el papel de la monoterapia en el tratamiento de las fases agudas del TB, la monoterapia con quetiapina y -en menor medida- olanzapina, en el tratamiento de la depresión bipolar aguda es preferible a la politerapia. Se destaca que lamotrigina no ha demostrado su eficacia en monoterapia en depresión bipolar aguda¹⁸².

La combinación de olanzapina más fluoxetina se demuestra más eficaz que olanzapina en monoterapia y que lamotrigina en monoterapia en depresión bipolar tipo I²⁴⁶.

La utilización de antipsicóticos atípicos como olanzapina y especialmente quetiapina para el tratamiento de la depresión bipolar aguda tiene gran impacto en la clínica habitual. Los antipsicóticos atípicos tienen un efecto antidepressivo de inicio más rápido que otras alternativas.

Ambos fármacos son una opción a considerar como primera línea de tratamiento de la depresión bipolar. El NNT que se calcula para quetiapina es de 4 (IC 95%=3-6) tanto para obtener respuesta como para la remisión en el caso de la depresión tipo I, mientras que para olanzapina es de 8 (IC 95%=3-14) para la respuesta y de 9 (IC 95%=2-16) para la remisión²⁴⁷. El NNH para viraje a manía o hipomanía con quetiapina es de 56-153²³⁶.

Sin embargo, el balance entre el riesgo y el beneficio de utilizar estos fármacos, en especial en lo que se refiere a los efectos sobre el peso y los efectos secundarios metabólicos a

medio-largo plazo, está aún por precisar con mayor claridad. Asimismo hay que valorar el hecho de que la mayoría de los pacientes con depresión bipolar están polimedicados, ya sea con otros estabilizadores, benzodiacepinas u otros fármacos por problemas médicos. En la clínica hay que evaluar el balance riesgo-frente a beneficio al utilizar estos fármacos en combinación o en monoterapia.

Resumen de la evidencia

1+	La quetiapina en monoterapia es más efectiva que placebo en el tratamiento de la depresión bipolar I y II con una tolerabilidad moderada, aunque sus efectos adversos a medio y largo plazo está aun por determinar ^{180, 183, 233, 236-240, 242, 243, 245, 247} .
1+	La olanzapina en monoterapia, o en combinación con fluoxetina, fue más eficaz que placebo en la reducción de síntomas depresivos tanto en pacientes con ansiedad comórbida como en pacientes con depresión sin ansiedad predominante, aunque su perfil de tolerabilidad es más desfavorable ^{199, 235, 245-247, 250} .
1+	No existe evidencia en el momento actual de la eficacia de aripiprazol en monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar aguda ²⁴¹ .

6.1.3.1.2. Litio

Estudios analizados

Los estudios que se han analizado se centran fundamentalmente en el efecto específico del litio en la prevención del suicidio, más que en su efecto antidepresivo propiamente dicho. En la Guía NICE 2006 se recogieron una revisión sistemática (Tondo 2001²⁵¹), un metanálisis de 32 ECAs (Cipriani 2005²⁵²), y 3 estudios a largo plazo (Ahrens 2001, Angst 2005 y Kessing 2005²⁵³⁻²⁵⁵). Posteriormente se han incorporado los datos de un metanálisis (Baldessarini 2006²⁵⁶) de 31 estudios, un registro de pacientes en tratamiento en el Medicaid por TB (Collins 2008²⁵⁷) y de un ECA (Oquendo 2011²⁵⁸) que compara la eficacia del litio frente al valproato en pacientes con TB con alto riesgo de suicidio.

Visión general de los hallazgos clínicos

No existen datos concluyentes acerca del efecto antidepresivo específico del litio. Su principal utilización en la depresión aguda bipolar es en combinación con antipsicóticos o antidepresivos, y como tratamiento estabilizador de mantenimiento.

Sí existe sin embargo una evidencia sólida acerca del efecto específico del litio de prevención del suicidio en pacientes bipolares. Los datos más relevantes en este sentido son los siguientes:

- La presencia de tasas de suicidio significativamente menores en el grupo de pacientes en tratamiento con litio, en grandes estudios a corto plazo (la revisión de Tondo²⁵¹ con 22 estudios, de los que 3 eran ECAs) y a largo plazo (retrospectivo²⁵⁵ y prospectivo²⁵⁴ de pacientes con TB).
- El efecto específico antisuicidio del litio en el TB parece estar apoyado por un metanálisis de 32 ECAs²⁵² en el que encontraron que aquellos pacientes que recibían litio tenían menos muertes por suicidio que aquellos otros que tomaban otros compuestos. Estos datos se repetían también si se sumaban las tentativas de suicidio. Podría deducirse que no solamente era la mejora de la adherencia al tratamiento lo que podría explicar los resultados.
- Los datos del registro de pacientes en tratamiento en el Medicaid por TB²⁵⁷ también constatan unas tasas significativamente menores de suicidio (2.6 veces más en los que tomaban gabapentina) y de tentativas de suicidio (2.7 más en los que estaban en tratamiento con valproato).
- Este efecto específico también se constata para un subanálisis del International Group for the Study of Lithium treated Patients²⁵³ en el que se seleccionaron pacientes con TB que habían tenido una tentativa de suicidio previa. En ellos la reducción de los

intentos de suicidio fue significativa en todos los grupos, incluso en aquellos que tenían una respuesta pobre al tratamiento.

- En el metanálisis de Baldessarini²⁵⁶ de 45 estudios revisados que daban datos de las tasas de suicidio durante el tratamiento con litio, se incluyeron 31 que aportaban datos de mejor calidad. Los resultados mostraban que el riesgo de suicidio y de tentativas de suicidio era consistentemente más bajo (aproximadamente un 80%) durante el tratamiento con litio de los pacientes con TB y de otros trastornos afectivos con un seguimiento medio de 18 meses. Estos beneficios se mantenían tanto en los ensayos clínicos aleatorizados como en los ensayos clínicos abiertos.

Resultados distintos encuentra Oquendo en el ECA doble ciego, que compara la eficacia del litio frente al valproato en pacientes con TB con alto riesgo de suicidio²⁵⁸ con un seguimiento de 2 años y medio. En este estudio se consideran dos tipos de variables, o bien los intentos de suicidio, o bien aquellos eventos (tentativa, hospitalización o cambio de tratamiento) relacionados con planes suicidas. En el análisis de supervivencia que se realiza no se encuentran diferencias significativas en cuanto al tiempo hasta la aparición de una tentativa o evento suicida entre el litio y el valproato. En el período de seguimiento no se produce ningún suicidio consumado en ninguno de los dos grupos, aunque las tasas de intentos de suicidios son más altas que en otros estudios señalados. El número de pacientes del estudio⁹⁶ no muy elevado hace que los autores se planteen la necesidad de nuevos estudios.

Resumen de la evidencia

1++	Existe una evidencia sólida acerca del efecto específico del litio de prevención del suicidio en pacientes bipolares ²⁵¹⁻²⁵⁷ .
1-	No existe una evidencia clara de la superioridad del litio frente al valproato en la prevención del suicidio en pacientes con trastorno bipolar con alto riesgo suicida ²⁵⁸ .

6.1.3.1.3. Anticonvulsivos

Estudios analizados

La utilización de anticonvulsivos en el tratamiento de la depresión bipolar aguda se ha comenzado a estudiar en la última década con resultados no del todo concluyentes. En la guía NICE 2006 se incluían dos estudios (Calabrese 1999, Davis 2005^{259, 260}) sobre la utilización de la lamotrigina y el valproato frente a placebo en la depresión aguda bipolar. Posteriormente diversos estudios que comparan lamotrigina con antidepresivos (Schaffer 2006²⁶¹) no se han incluido en la revisión por su baja calidad. Una revisión sistemática reciente y un metanálisis (Geddes 2009²⁶²) de los 1072 pacientes incluidos en 5 ECAs llevados a cabo para comparar la eficacia antidepresiva de la lamotrigina frente a placebo si se han incluido en la guía. También se han incluido los resultados del metanálisis de Smith 2010²⁶³ sobre los efectos del valproato en la depresión aguda bipolar. En la Tabla 7 del Anexo 2 se recoge las tablas de características de los estudios.

Visión general de los hallazgos clínicos

Los resultados del estudio de **valproato** frente a placebo parecen mostrar alguna evidencia de eficacia aunque nos son concluyentes, ni definen adecuadamente la tolerabilidad y aceptabilidad²⁶⁰. En el metanálisis de Smith se concluye que el valproato es efectivo en la reducción de síntomas depresivos en la depresión aguda bipolar y es bien tolerado²⁶³.

En cuanto a los estudios de **lamotrigina**²⁵⁹ muestran unos resultados muy débiles, en cuanto a los resultados de eficacia, aunque cuando se analizan conjuntamente dentro del metanálisis se encuentra una evidencia mayor con respecto a su efecto antidepresivo en la fase depresiva del TB. Aunque este efecto conjunto es modesto, la ventaja frente a placebo es mayor en aquellos pacientes que presentan una depresión más grave²⁶². También se confirman estos resultados cuando la lamotrigina se administra conjuntamente con litio²⁶⁴. En el caso de la lamotrigina hay que ir aumentando de forma lenta la dosis para evitar el efecto adverso más grave (aunque raro) del síndrome de Stevens-Johnson; con lo que se producirá un retraso en el comienzo de su acción

Resumen de la evidencia

1+	Existe alguna evidencia de la eficacia de la lamotrigina en monoterapia o en combinación con litio en el tratamiento de la depresión bipolar aguda, sobre todo en aquellos con depresión más severa ^{259, 262} .
1-	Existe alguna evidencia de la eficacia del valproato en la reducción de síntomas depresivos en la depresión bipolar aguda, y de que es bien tolerado ²⁶³ .

6.1.3.1.4. Antidepresivos

Estudios analizados

Se han incluido en esta guía 16 ECAs (Altshuler 2006, Amsterdam 2005, Bocchetta 1993, Cohn 1989, Frye 2009, Goldberg 2007, Grossman 1999, Himmeloch 1991, Leverich 2006, Mcelroy 2010, Nemeroff 2001, Sachs 2007, Silverstone 2001, Tohen 2003, Tohen 2007, Young 2000^{232, 234, 239, 265-277}) y 3 revisiones sistemáticas (Azorin 2009, Licht 2000, Van Lieshout 2010²⁷⁸⁻²⁸⁰), en los que se compara la eficacia de los antidepresivos con placebo, otros antidepresivos, antipsicóticos de segunda generación, pero en general siempre están acompañados de estabilizadores del estado de ánimo. No se han considerado otras revisiones por no reunir los criterios establecidos para su inclusión (se recogen en los apéndices). En las Tabla 8 del Anexo 2 se recogen las características de los estudios.

Visión general de los hallazgos clínicos

Además de los **ensayos clínicos aleatorizados** sobre antidepresivos en depresión bipolar aguda recogidos en la Guía NICE 2006, se han revisado 5 ECAs más con los resultados que se describen a continuación.

La eficacia y tolerabilidad de los antidepresivos en depresión bipolar aguda se ha evaluado en un ECA doble ciego frente a placebo (N=366), que comparó la respuesta a **paroxetina** (dosis máxima, 40 mg/día) o **bupropion** (dosis máxima, 300 mg/día) añadido a tratamiento previo con un estabilizador (tanto un estabilizador clásico como valproato, litio o carbamacepina, incluyendo antipsicóticos aprobados como antimaníacos) en un ensayo de hasta 26 semanas de duración²⁷⁴. Los autores concluyen que el añadir estos antidepresivos (paroxetina o bupropion) al estabilizador no conlleva mayor eficacia en la respuesta antidepresiva ni en pacientes con depresión bipolar tipo I ni en tipo II. El porcentaje de respuesta o remisión de los síntomas depresivos en comparación a la monoterapia con estabilizador (número y porcentaje de pacientes que tienen una respuesta al menos de 8 semanas de duración), es de 42 (23.5%) en el grupo de estabilizador más antidepresivo, y de 51 (27.3%) en el grupo de solo estabilizador, con una p=0.40. No hay tampoco diferencias en el porcentaje de pacientes que viran a hipomanía o manía (aproximadamente el 10% de los pacientes viran en cada grupo de tratamiento). La ausencia en este estudio de un grupo control de placebo puro impide extraer conclusiones sobre la eficacia de los estabilizadores en monoterapia en la depresión bipolar aguda, como señalan los autores.

En el estudio EMBOLDEN II, diseñado para evaluar la eficacia de quetiapina en depresión bipolar, los pacientes tratados en la rama de tratamiento con **paroxetina** (dosis máxima, 20 mg/día) no presentaban una reducción de síntomas en la escala de MADRS significativa respecto a placebo ni frente a quetiapina²³⁹. Sin embargo, el hecho de que la dosis máxima utilizada sea de solo 20 mg, y que el número de pacientes en el grupo de paroxetina sea inferior al de quetiapina, hace que este estudio no tenga poder estadístico suficiente para detectar diferencias posibles de eficacia de paroxetina frente a placebo. Los mismos autores señalan la necesidad de realizar más estudios con paroxetina.

La eficacia de **fluoxetina** añadida a olanzapina en la depresión bipolar se comprueba en un subanálisis del estudio original de Tohen de 2003, que analiza además la eficacia en pacientes en los que hay síntomas de ansiedad predominantes en comparación con pacientes deprimidos sin ansiedad. La magnitud del efecto en este subgrupo de pacientes con ansiedad es mayor en la combinación de fluoxetina con olanzapina que en la monoterapia con olanzapina²⁵⁰.

En el estudio de Leverich y cols²⁷² se comparó el riesgo de viraje a hipomanía o manía en diversos ensayos clínicos previos de pacientes con depresión bipolar al añadir a su tratamiento previo con estabilizadores antidepresivos como **bupropion, sertralina o venlafaxina**. Tanto en el corto como en el medio plazo el porcentaje de virajes fue alto, en especial con venlafaxina, y el porcentaje de respuestas (evaluado a través de la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar (ICGTB) excluyendo a los que viraban a manía plena era del 32,5%. El porcentaje combinado de viraje a hipomanía o manía era del 19,3%.

En otra publicación procedente del mismo ensayo, se presentan resultados en función del tipo de TB. El porcentaje de pacientes con viraje a hipomanía/manía -tanto utilizando criterios basados en la puntuación en la escala de manía de Young como en la ICGTB- fue mayor en el subgrupo de pacientes con TB I que en los pacientes con TB II²⁶⁵.

El riesgo de viraje a manía en pacientes con depresión bipolar aguda que son tratados con antidepresivos añadidos a su estabilizador es mayor en los pacientes que presentan además síntomas hipomaniacos leves en la evaluación basal de su episodio depresivo^{268, 269}.

En cuanto a los resultados de las **revisiones sistemáticas** se centran en la eficacia cuando se administran junto a un estabilizador y en la probabilidad de viraje a la manía.

Licht realiza una revisión sistemática de la literatura²⁷⁹ sobre la probabilidad de viraje a hipomanía o manía en pacientes bipolares tratados con antidepresivos, y encuentra que esta probabilidad es baja cuando los antidepresivos se prescriben junto a un estabilizador. Asimismo se aconseja no dar antidepresivos en monoterapia, al menos en depresión bipolar tipo I. En cualquier caso se destaca la necesidad de realizar más estudios sobre el tema, teniendo en cuenta las limitaciones y los sesgos de los estudios previos.

En la revisión de Azorin²⁷⁸ se destaca la limitada eficacia de algunos fármacos, como el litio (mejoría buena o moderada en el 36% de los pacientes), valproato, carbamacepina y lamotrigina (sin datos concluyentes acerca de su eficacia en depresión bipolar aguda en ninguno de los tres casos), y ninguna eficacia en el caso de la gabapentina. Escasos datos acerca de la eficacia de los antidepresivos en monoterapia en la depresión bipolar aguda, con algunos estudios que apuntan a posible eficacia de fluoxetina y venlafaxina en monoterapia en la depresión bipolar tipo II. Olanzapina, olanzapina en combinación con fluoxetina y quetiapina en monoterapia son los antipsicóticos que han demostrado eficacia según esta revisión, mientras que aripiprazol ha demostrado no ser eficaz. Se destaca la falta de evidencia firme y concluyente, las limitaciones de los ensayos clínicos y la ausencia de estudios naturalísticos, lo que dificulta hacer recomendaciones firmes en el tratamiento de la depresión bipolar aguda. Recomiendan que el tratamiento se base en cambios frecuentes en las dosis y combinaciones de fármacos.

Una revisión sistemática que analiza la eficacia y tolerabilidad de los estabilizadores en monoterapia frente a terapia combinada incluyendo antidepresivos en depresión bipolar aguda concluye que los estabilizadores son más eficaces que el placebo. La terapia de combinación no ofrece ventajas sobre los estabilizadores en monoterapia²⁸⁰.

Acercas del uso de antidepresivos, el volumen de la evidencia disponible es escaso, y solo parcialmente aplicable a nuestra población. Se aconseja utilizarlos en segunda o tercera opción, después de que haya fracasado la monoterapia con estabilizadores o antipsicóticos atípicos eficaces. Si se utilizan, debe hacerse en combinación con estos fármacos, y siempre valorando en cada caso las ventajas y posibles riesgos añadidos de su uso. La evidencia apunta a que el riesgo de viraje es mayor en pacientes deprimidos que además presentan síntomas hipomaniacos leves. También este riesgo de viraje parece mayor en pacientes con depresión bipolar tipo I que en pacientes con depresión bipolar tipo II.

Resumen de la evidencia

1-	Los antidepresivos no aumentan la eficacia antidepresiva del tratamiento con estabilizadores en monoterapia en la depresión bipolar tipo I ^{239, 274, 278, 280} .
1+	El riesgo de viraje a manía o hipomanía en pacientes deprimidos con trastorno bipolar tratados con antidepresivos en monoterapia es alto ²⁷² . Esta probabilidad es baja cuando los antidepresivos se prescriben junto a un estabilizador ²⁷⁹ . Este riesgo de viraje parece mayor en pacientes con

	depresión bipolar tipo I que en pacientes con depresión bipolar tipo II. ²⁶⁵ . También es mayor en los pacientes que presentan además síntomas hipomaniacos leves en la evaluación basal de su episodio depresivo ^{268, 269} .
1+	La combinación de fluoxetina con olanzapina resulta más eficaz que la monoterapia con olanzapina ^{276, 278} .
1-	Algunos estudios apuntan a posible eficacia de fluoxetina y venlafaxina en monoterapia en la depresión bipolar tipo II. ²⁷⁸

6.1.3.1.5. Otros

Se han analizado además otros fármacos sobre los que se ha descrito algún tipo de eficacia en la depresión bipolar como los ácidos grasos Omega 3, los antigluocorticoides, el modafinilo, la escopolamina y el celecoxib. Los resultados, aunque en algunos casos son significativos con muy pequeños y con muestras insuficientes.

Ácidos Grasos Omega 3

Se han incluido y 3 ECA con Omega 3 frente a placebo en el tratamiento de la depresión aguda (Frangou 2006, Frangou 2007, Keck 2006, y 2 revisiones sistemáticas (Musket 2006, Ross 2007)²⁸¹⁻²⁸⁶). Las características de estos estudios se recogerán en la Tabla nº 9 del Anexo 2.

Los estudios muestran un efecto significativo pero pequeño en la depresión aguda moderada. En la NICE 2006 consideraban que a pesar de estos resultados era una evidencia insuficiente para su recomendación, y los estudios posteriores no han aportado pruebas más sólidas.

Antigluocorticoides

Se ha recogido una revisión sistemática de calidad alta (Gallagher 2008²⁸⁷). En los episodios depresivos no psicóticos los antigluocorticoides parecen ser eficaces, pero las muestras son muy pequeñas. Los resultados no son concluyentes para su recomendación.

Modafinilo

Se recoge un ECA (Frye 2007²⁸⁸) que compara la eficacia y seguridad del modafinilo frente a placebo en el tratamiento de la depresión bipolar. Los resultados muestran una reducción significativa en las puntuaciones de fatiga y energía del Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) y de la CGIBP-M, con un tamaño del efecto medio para cada una de las medidas.

Armodafinil en un estudio en combinación con litio, valproato u olanzapina mejora algunos (Calabrese 2010²⁸⁹) síntomas depresivos.

Escopolamina

Se ha incluido un ECA de calidad media (Furey 2006²⁹⁰) que evalúa la escopolamina como posible antidepresivo frente a placebo. Los resultados muestran que se produce una rápida y robusta mejoría en la sintomatología depresiva y ansiosa en pacientes con depresión unipolar y bipolar. El tamaño de la muestra no permite diferenciar los resultados en depresión bipolar, aunque parece que la eficacia es comparable en ambas.

Celecoxib

En un ECA de calidad media (Nery 2008²⁹¹) se estudió si la adicción del inhibidor de la cox-2 Celecoxib podría mejorar el efecto antidepresivo de los antipsicóticos o los estabilizadores del ánimo en la depresión aguda. Los datos son poco concluyentes por el número reducido de la muestra y la falta de control de la medicación coadyuvante, pero son sugestivos, ya que los resultados mostraban un comienzo más rápido de los efectos antidepresivos.

6.1.3.2. Depresión resistente

En la guía NICE 2006 se revisaron los resultados de un ECA (Nierenberg 2006²⁹²) que era parte del estudio STEP-BD. Concluyeron que en los casos de depresión resistente (definida como la falta de respuesta al tratamiento en las 12 primeras semanas, en cualquiera de las ramas del estudio para la depresión bipolar, o un fallo bien documentado en al menos dos antidepresivos o un antidepresivo más un eutimizante) no se encontraron conclusiones firmes, con pocas diferencias entre los distintos tratamientos. Parecía verse una mejor respuesta a la lamotrigina comparada con el inositol, pero no cuando se comparaba con la risperidona. En cambio el inositol resultaba más favorable que la risperidona. No hemos encontrado revisiones sistemáticas o ECAs posteriores. En la Tabla nº 10 del Anexo 2 se recoge un resumen de las características de los estudios para tratamiento de la depresión resistente.

6.1.3.3. Recomendaciones

Tratamiento del episodio depresivo agudo en el trastorno bipolar

√	Si una persona tiene un episodio depresivo agudo cuando está tomando una medicación estabilizadora, el psiquiatra debe primero revisar si lo está tomando a la dosis adecuada y optimizar la dosis si es necesario ¹ .
√	Para los pacientes con un episodio agudo depresivo leve, se debe realizar una evaluación posterior, normalmente a las 2 semanas si: <ul style="list-style-type: none"> • Ha tenido episodios depresivos leves que no han evolucionado a la cronicidad o a un cuadro depresivo más intenso. • Se juzga que el paciente no tiene un riesgo significativo de desarrollar una depresión más severa. Si el paciente parece tener un riesgo significativo de empeoramiento o tras la revisión continúa no encontrándose bien, debe manejarse como si se tratara de una depresión severa o moderada, sobre todo cuando la alteración funcional es evidente ¹ .
A	En pacientes con depresión bipolar aguda, no se recomienda la utilización de antidepresivos en monoterapia. <ul style="list-style-type: none"> • Si se utilizan, siempre deben añadirse a litio, valproato u otro estabilizador. • Se debe vigilar la aparición de síntomas hipomaniacos que indiquen riesgo de viraje.
A	En pacientes con depresión bipolar aguda tipo I y II se recomienda la utilización de quetiapina.
B	En pacientes con depresión bipolar aguda tipo I sería conveniente ofrecer quetiapina de liberación prolongada.
B	Se recomienda no utilizar como primera opción la adición de un antidepresivo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda, especialmente en la depresión bipolar tipo I.
B	En caso de utilización de antidepresivos usar preferentemente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).
B	Se puede considerar la utilización de lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar aguda (en TB I y II) ya sea en monoterapia o en combinación con litio, sobre todo en los pacientes con sintomatología depresiva más severa.
A	Se recomienda no utilizar el tratamiento con aripiprazol o ziprasidona en monoterapia en pacientes con depresión bipolar aguda.

Monitorización de riesgos cuando se comienza un tratamiento antidepresivo

√	Se deben evitar los antidepresivos en pacientes con síntomas depresivos que son:
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Cicladores rápidos. • Han tenido recientemente un episodio hipomaniaco. • Han tenido alteraciones recientes en su funcionamiento por oscilaciones rápidas del estado de ánimo. • Presentan sintomatología mixta.
√	<p>Cuando se comienza un tratamiento antidepresivo se debe hablar con los pacientes sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La posibilidad de un viraje a manía o hipomanía. • El retraso del comienzo del efecto terapéutico y la naturaleza gradual y fluctuante de la mejoría. • La necesidad de monitorizar los signos de acatisia, ideación suicida y si se ha incrementado la ansiedad o inquietud (particularmente en los momentos iniciales del tratamiento). • La necesidad de buscar ayuda rápidamente si esos efectos secundarios son angustiosos.

Respuesta incompleta al tratamiento de la depresión aguda y depresión resistente en el trastorno bipolar

√	<p>Cuando los síntomas depresivos no responden completamente a un tratamiento farmacológico, el paciente debe ser reevaluado en busca de que pueda existir abuso de sustancias, estresores psicosociales, problemas de salud física, trastornos comórbidos, tales como ansiedad o síntomas obsesivos graves, o una inadecuada adherencia a la medicación. Se debe considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimizar el tratamiento farmacológico. • Proveer psicoterapia focalizada en los síntomas depresivos. • En casos graves resistentes, la utilización de la terapia electro-convulsiva (TEC).
√	<p>Si un paciente con síntomas depresivos no ha respondido a las estrategias farmacológicas y psicoterapéuticas indicadas se puede considerar la búsqueda de consejo o derivación a un clínico especializado en trastornos bipolares¹.</p>

Manejo de una depresión con síntomas psicóticos

√	<p>Para los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que presenten un cuadro depresivo con síntomas psicóticos se debe considerar potenciar el plan de tratamiento actual con medicación antipsicótica, o bien utilizar la terapia electroconvulsiva si el episodio depresivo es grave¹.</p>
---	---

6.1.4. Tratamiento farmacológico de mantenimiento o prevención de recaídas

La pregunta a responder en este capítulo es:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • En el tratamiento del trastorno bipolar ¿qué tipo de intervención farmacológica muestra una mayor eficacia y efectividad en el mantenimiento y en la prevención de nuevas recaídas? |
|---|

El tratamiento a largo plazo del TB tiene como objetivo fundamental prevenir la ocurrencia de episodios futuros, ya sea de manía, ya sea de depresión, o ya sean episodios mixtos, debido a la naturaleza recurrente del trastorno.

Hay dos aspectos fundamentales para lograr estos objetivos a largo plazo. El más crucial tiene que ver con el establecimiento de una alianza terapéutica positiva con el paciente. Como ya se señaló en la introducción al capítulo, uno de los factores que más contribuyen a lograr la adherencia al tratamiento es precisamente la existencia de esa alianza terapéutica. En el TB es indispensable una buena adherencia para que se pueda garantizar una regularidad y adecuación de la toma de los tratamientos prescritos. Otro aspecto también esencial, que es además clave

desde una perspectiva psicoeducativa, es el conocimiento de los signos de recaída y de los estresores desencadenantes por parte del paciente y las personas cercanas de su entorno.

Existen relativamente pocos ensayos a largo plazo que evalúen la eficacia de los fármacos cuyo objetivo es la prevención de la aparición de las fases maníacas y depresivas. En la práctica habitual se utilizan fármacos como el litio, anticonvulsivos y antipsicóticos como eutimizantes. Los resultados de estos estudios se agruparán siguiendo este esquema.

6.1.4.1. Fármacos

6.1.4.1. Fármacos

6.1.4.1.1. Litio

6.1.4.1.2. Anticonvulsivos

6.1.4.1.3. Antipsicóticos

6.1.4.1.4. Otros

6.1.4.2. Tratamiento en la ciclación rápida

6.1.4.3. Recomendaciones

6.1.4.1.1. Litio

La utilización del litio en el tratamiento a largo plazo en el tratamiento del TB ha supuesto una pieza clave en el mismo y cuenta con un sólido respaldo de la experiencia clínica. Los estudios a largo plazo, aunque de difícil realización aportan resultados consistentes.

Estudios analizados

Se han analizado diferencialmente aquellos que estudian su eficacia en monoterapia, y los que la estudian en combinación con otros fármacos.

En monoterapia los estudios revisados incluyen los que lo comparan con placebo, que son 7 ECAs (Bowden 2000, Bowden 2003, Calabrese 2003, Dunner 1976, Prien 1973, Prien 1974, Stallone 1973²⁹³⁻²⁹⁹) y una revisión sistemática (Beynon 2009³⁰⁰). También están los que comparan la eficacia del litio en monoterapia frente a distintos antiepilépticos. Estos estudios son 13 ECAs (Berky 1998, Bowden 2000, Bowden 2003, Calabrese 2005, Calabrese 2003, Coxhead 1992, Findling 2005, Greil 2003, Hartong 2003, Kleindienst 2000, Luszkat 1988, Revicki 2003, Simhandl 1993^{163, 293-295, 301-309}) que lo comparan con valproato, lamotrigina y carbamacepina y 2 revisiones sistemáticas de elevada calidad que comparan la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB (Beynon 2009, Ceron-Litvoc 2009^{300, 310}). También se ha incluido un estudio observacional de cohorte ligado al Registro de Casos Psiquiátricos Danés, en el que se analizaron todos los registros de pacientes con TB que fueron atendidos entre 1995 y 2006, así como los de los tratamientos que siguieron (y que fueron registrados a nivel nacional³¹¹). Se incluye también un metanálisis reciente sobre tratamientos de mantenimiento³¹². El resumen de las características de estos estudios se presenta en la Tabla nº 11 del Anexo 2.

Dos ECAs recogidos ya en la guía NICE 2006 (Gelenberg 1989, Jensen 1995^{313, 314}) han analizado los resultados en función de los niveles plasmáticos de litio y de los distintos patrones de administración del fármaco. En la Tabla 12 del Anexo 2 se recogen las características de los mismos y el resumen de su evidencia.

Los estudios revisados sobre la eficacia de la combinación de litio con antidepresivos provienen principalmente de la Guía NICE (Johnstone 1990, Kane 1982, Kane 1981, Prien 1984, Quitkin 1981³¹⁵⁻³¹⁹) y de una revisión sistemática de elevada calidad que compara la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB (Beynon 2009³⁰⁰). Hay además 1 ECA (Geddes 2010³²⁰) que compara la combinación de litio con valproato frente a los dos fármacos en monoterapia. Los estudios sobre la combinación del litio con antipsicóticos se recogen en un apartado posterior al revisar los antipsicóticos. El resumen de las características de estos estudios se presenta en la Tabla nº 13 del Anexo 2.

Recientemente se ha publicado un metanálisis sobre el perfil de toxicidad del litio, en el que señala la alta prevalencia de hiperparatiroidismo y la necesidad de monitorizar las concentraciones de calcio antes y durante el tratamiento⁶⁵¹.

Visión general de los hallazgos clínicos

La eficacia del **litio en monoterapia frente al placebo** se analizó en una revisión sistemática de elevada calidad sobre la eficacia comparada de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB³⁰⁰, y en otros estudios que se recogen ya en la guía NICE 2006^{293, 294, 296, 297, 299}. Los estudios aportan pruebas de la superioridad de la efectividad del litio en monoterapia frente al placebo para la prevención de recaídas de manía, pero no de recaídas de depresión. En la revisión de Beynon se señala el litio como uno de los tratamientos de primera elección en la prevención de recaídas en el TB y en la prevención de recaídas maníacas.

La mayor parte de los estudios se realizaron sobre pacientes con TB I o TB (sin especificar el subtipo) y sólo un estudio²⁹⁶ se realizó en pacientes con TB II. En total se estudiaron 1.299 pacientes, con proporciones similares de hombres y mujeres, y con un estado clínico en el momento de la inclusión al estudio variable. Sus resultados muestran que el Litio en monoterapia frente al Placebo es superior en la prevención de un nuevo episodio (OR 0.35, 95% CI 0.24 – 0.5), con diferencias en la heterogeneidad ($p= 0.003$); superior en la prevención de un nuevo ingreso hospitalario (OR 0.23, 95% CI 0.13 – 0.39), sin diferencias en la heterogeneidad ($p= 0.66$); superior en la prevención de la necesidad de un tratamiento adicional (OR 0.60, 95% CI 0.43 – 0.87), sin diferencias en la heterogeneidad ($p= 0.10$); superior en la prevención de un nuevo episodio maníaco y no superior en la prevención de un nuevo episodio depresivo.

Los estudios que comparan los **distintos niveles de litio** o de patrones de administración en el tratamiento a largo plazo^{313, 314} ponen de manifiesto que el litio a nivel estándar es más efectivo que a bajas dosis para reducir los episodios maníacos, mientras que a dosis baja es más efectivo para reducir los episodios depresivos. En cuanto a los patrones de administración la toma de una dosis diaria de litio es más efectiva que tomarla cada dos días.

La eficacia del **litio en monoterapia frente a distintos antiepilépticos** también en monoterapia en la prevención de episodios de manía y de depresión ha sido revisada en la guía NICE y, más recientemente, en 2 revisiones sistemáticas^{300, 310}. En conjunto, incluyeron un total de 13 estudios^{163, 293-295, 301-309}. En ellos lo comparan con valproato, lamotrigina y carbamacepina.

Los 4 estudios de **litio versus valproato**^{302, 304, 320, 321} incluyeron un total de 1.254 pacientes que en su mayor parte eran TB I. Sólo 2 estudios^{302, 304} incluyeron tanto TB I como TB II siendo el número de pacientes totales incluidos por estos 2 estudios de 120. No se encontraron diferencias entre ambos fármacos ni en la prevención de episodios maníacos ni depresivos.

En el estudio de cohortes ligado al Registro de Casos Psiquiátricos Danés, se analizaron todos los registros de 4268 pacientes con TB a los que se prescribió litio (3549) o valproato (719) entre 1995 y 2006³¹¹. La tasa de cambio o de adición de otros fármacos se incrementó para el valproato frente al litio (hazard ratio (HR) = 1.86, 95% CI 1.59-2.16). La tasa de hospitalizaciones psiquiátricas fue menor también para el litio (HR = 1.33, 95% CI 1.18-1.48), independientemente del tipo de episodio (depresivo, maníaco o mixto) que produjo la hospitalización. Sus conclusiones señalan que en la práctica clínica habitual el tratamiento con litio parece superior en general al tratamiento con valproato.

Se analizó la eficacia del **litio frente a la carbamacepina** en 7 estudios^{163, 301, 303, 305, 306, 308, 309} que incluían un total de 700 pacientes que en su mayor parte eran TB I^{163, 306} o TB sin especificar el subtipo. Sólo un estudio (Hartong 2003³⁰⁶) incluyó tanto TB I como TB II siendo el número de pacientes totales incluidos en este estudio 53. Los resultados son discrepantes y mientras que NICE concluye que los datos no son concluyentes para afirmar igualdad o superioridad de un fármaco sobre otro, Beynon concluye que el litio es superior a la carbamacepina en la prevención de un nuevo episodio, pero no en la prevención de un episodio maníaco ni depresivo. Cerón-Litvoc concluye que no hay diferencias entre ambos en la prevención de un nuevo episodio.

Los 2 estudios de **litio frente a lamotrigina**^{294, 295} no encuentran diferencias entre ambos ni en la prevención de un nuevo episodio ni en la necesidad de instaurar un tratamiento adicional por un nuevo episodio en general, por un nuevo episodio maníaco, o depresivo. Parece probable que el litio sea superior a la lamotrigina en la reducción de recaídas maníacas.

En el **tratamiento a largo plazo con litio en combinación** los estudios disponibles son antiguos con la excepción del estudio de Geddes. En ellos se analiza la eficacia del litio combinado bien con antidepresivos (principalmente imipramina)³¹⁵⁻³¹⁹, bien con antiepilépticos (valproato)³²⁰. En la revisión sistemática de Beynon que compara la eficacia de las

intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB también se analizan estos estudios³⁰⁰.

Los estudios no encontraron mayor eficacia de la combinación de **litio e imipramina** ni frente a placebo (calidad de las pruebas baja) ni frente a litio en monoterapia. Sí se halló superioridad del litio más imipramina frente a imipramina sola (calidad de las pruebas baja) en la prevención de un nuevo episodio y de un nuevo episodio maníaco.

En cuanto a la combinación de **litio con valproato**, la combinación no demostró ser superior frente al litio en monoterapia. Frente al valproato en monoterapia demostró superioridad en cuanto a la necesidad de nueva intervención por episodio afectivo, y de necesidad de nuevo tratamiento farmacológico por nuevo episodio afectivo y por nuevo episodio maníaco pero no por nuevo episodio depresivo. Este estudio³²⁰ presenta, entre otras limitaciones, el hecho de que las dosis de valproato utilizados son inferiores a las usualmente requeridas mientras que la dosis de litio es la habitual.

Resumen de la evidencia

1++	El litio en monoterapia es eficaz para la prevención de un nuevo episodio afectivo, especialmente en pacientes con trastorno bipolar I. Es eficaz para la prevención de episodios de manía, pero no de episodios de depresión ²⁹³⁻³⁰⁰ .
1+	El litio y el valproato no presentan diferencias en su eficacia en la prevención de episodios maníacos y depresivos ^{293, 300, 302, 304, 321} .
1+	En la práctica clínica habitual el tratamiento con litio parece superior en general al tratamiento con valproato ³¹¹ .
1+	Los estudios sobre la eficacia del litio y la carbamacepina para la prevención de un nuevo episodio muestran resultados discrepantes ^{163, 300, 301, 303, 305, 306, 308-310} . El litio tiene una mejor tolerabilidad.
1+	El litio y la lamotrigina no presentan diferencias entre ambos en la prevención de un nuevo episodio. Parece probable que el litio sea superior a la lamotrigina en la reducción de recaídas maníacas ^{294, 295} .
1+	La combinación de litio e imipramina no tiene mayor eficacia que litio en monoterapia o placebo ³¹⁵⁻³¹⁹ .
1+	La combinación de litio con valproato no es superior al litio en monoterapia. Este tratamiento combinado es superior a valproato en monoterapia en cuanto a la prevención de un nuevo episodio afectivo y de un nuevo episodio maníaco, pero no de un nuevo episodio depresivo ³²⁰ .

6.1.4.1.2. Anticonvulsivos

Estudios analizados

Los estudios que se han incluido en esta revisión sobre la eficacia del valproato en monoterapia para el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar son dos ECAs, que provienen de la Guía NICE 2006 (Bowden 2000, Frankenburg 2002^{293, 322}) y una revisión sistemática de elevada calidad que compara la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la prevención de recaídas en el TB (Beynon 2009³⁰⁰).

No hay estudios sobre la eficacia de carbamacepina en monoterapia frente a placebo que cumplan los criterios exigidos en la búsqueda realizada.

Tres estudios analizan la eficacia del lamotrigina en monoterapia frente al placebo (Bowden 2003, Calabrese 2003, Calabrese 2000^{294, 295, 323}). El estudio de Bowden²⁹⁴ analiza además la eficacia de la lamotrigina en monoterapia frente al litio. En la revisión sistemática de Beynon³⁰⁰ también se analiza la eficacia de la lamotrigina en monoterapia en la prevención de recaídas en el TB.

El resumen de las características de los estudios se presenta en la Tabla nº 14 del Anexo 2

Visión general de los hallazgos clínicos

Para revisar el tratamiento a largo plazo con **valproato en monoterapia** se incluyeron los datos de 2 estudios que utilizaron poblaciones con unas características muy concretas analizaron la eficacia de valproato en monoterapia frente a placebo. El estudio de Bowden²⁹³ incluyó un total de 372 pacientes con TB I en fase maníaca, mientras que el segundo estudio³²² incluyó 30 pacientes, todas mujeres, con diagnóstico de TB II comórbido con trastorno límite de la personalidad. En la revisión sistemática de Beynon³⁰⁰ se analizan también estos dos estudios. En esta revisión se recomienda el valproato como uno de los tratamientos de primera elección en la prevención de recaídas en el TB y en la prevención de recaídas depresivas.

No hay estudios sobre la eficacia de **carbamacepina en monoterapia** frente a placebo que cumplan los criterios exigidos en la búsqueda realizada.

Tres estudios analizan la eficacia del **lamotrigina en monoterapia** frente al placebo^{294, 295, 323}. El estudio de Bowden²⁹⁴ investigó además la eficacia de la lamotrigina en monoterapia frente al litio, como se vio en un apartado anterior. Los datos provienen de pacientes con TB I, 638 en fase estable y 463 en fase depresiva, que toleraban la lamotrigina. Los resultados demostraron que la lamotrigina era superior al placebo en la prevención de un nuevo episodio afectivo y de un nuevo episodio depresivo. Sin embargo, es necesario recordar que tan sólo se incluyeron en los 2 estudios aquellos pacientes que toleraban la lamotrigina. La lamotrigina tiene igual eficacia para prevenir todos los episodios, pero es inferior al litio en la prevención de episodios maníacos. La revisión de Beynon confirma estos resultados, señalando la lamotrigina como uno de los fármacos de elección en la prevención de recaídas en el TB y en la prevención de recaídas depresivas³⁰⁰.

Resumen de la evidencia

1+	El valproato en monoterapia es eficaz para la prevención de un nuevo episodio afectivo, especialmente en pacientes con trastorno bipolar I. Tiene un efecto significativo en la prevención de episodios de depresión ^{293, 300, 322} .
1+	El valproato en monoterapia no demostró superioridad en la prevención de un nuevo episodio depresivo en las pacientes con TB II y trastorno límite de la personalidad comórbido ³²² .
1+	La lamotrigina en monoterapia es superior al placebo en la prevención de un nuevo episodio en pacientes con trastorno bipolar. Es eficaz para la prevención de episodios de depresión ^{294, 295, 300, 323} .

6.1.4.1.3. Antipsicóticos

En la clínica habitual los antipsicóticos se vienen utilizando desde hace décadas en el tratamiento del TB, para abordar los episodios maníacos y las depresiones psicóticas. Sin embargo, en el tratamiento de mantenimiento y prevención de recaídas, su incorporación ha sido muy reciente, ya que los datos fundamentales sobre eficacia y efectividad se están publicando básicamente en los últimos cinco años. Debido a que los estudios de seguimiento a largo plazo con antipsicóticos son muy escasos, y en general de no excesiva duración la mayoría del conocimiento al respecto sigue procediendo fundamentalmente de la experiencia clínica.

Los antipsicóticos que actualmente tienen la indicación en España para el tratamiento de mantenimiento y la prevención de recaídas en el TB son la olanzapina, la quetiapina, y el aripiprazol, existiendo, a fecha de hoy, datos de eficacia para otros antipsicóticos, como veremos a continuación, en monoterapia o en asociación con estabilizadores del ánimo.

Dado que los antipsicóticos son fármacos caros y no exentos de efectos secundarios, para su indicación en la prevención de recaídas en el TB sería conveniente valorar detenidamente con el paciente no solo los datos de eficacia de los mismos sino también el incremento de costes y su posible efecto desfavorable sobre la salud física.

Los efectos secundarios de los antipsicóticos se conocen sobre todo por la amplia utilización de los mismos en pacientes con esquizofrenia, en los que se ha demostrado que, mientras que los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía son menos frecuentes que en el caso de los antipsicóticos clásicos, la mayoría de los antipsicóticos y particularmente la clozapina, olanzapina y la quetiapina provocan un significativo incremento de síndrome metabólico. Agencias como la US Federal Drugs Agency ha considerado la hiperglucemia y el riesgo de diabetes como un efecto de clase de los antipsicóticos atípicos. Este efecto secundario ya se describió previamente para antipsicóticos como la clorpromazina. En un estudio aleatorizado con cerca de 1500 pacientes con esquizofrenia tratados durante un máximo de 18 meses, la elevación media de los niveles de colesterol, triglicéridos y hemoglobina glicosilada fue superior con olanzapina que con otros antipsicóticos atípicos, aunque la elevación media de la glucemia no difirió entre los distintos grupos³²⁴. Con la olanzapina el peso tiende a llegar a su nivel más alto tras 9 meses de tratamiento³²⁵.

Por todo ello, muchas guías recomiendan monitorizar los niveles de glucosa y de lípidos en los pacientes en tratamiento con antipsicóticos. En esta guía se ofrecen también unas normas generales para la monitorización de los pacientes bipolares. También es importante tener en cuenta que muchos pacientes bipolares pueden tener mayor riesgo de desarrollar diabetes y dislipemias debido a su estilo de vida, independientemente del tratamiento antipsicótico.

Estudios analizados

La mayoría de los estudios revisados son posteriores a la Guía NICE 2006. Existen datos escasos en general. Se han incluido 10 ECAs y tres revisiones sistemáticas, además de un metanálisis que analiza los datos de los ECAs disponibles de olanzapina.

En cuanto a la olanzapina se ha incluido una revisión sistemática y metanálisis de calidad alta (Cipriani 2009³²⁶) sobre la eficacia de olanzapina en comparación con placebo y con otros fármacos. Esta revisión se basa en 5 estudios (Altamura 2004, Tohen 2006, Tohen 2004, Tohen 2005, Tohen 2003^{199, 327-330}). Hay otros dos ECAs de Tohen de 2003 y 2004^{199, 328} no referenciados en la NICE y otro de Tohen de 2008³³¹.

En cuanto a la ziprasidona se ha incluido un ECA de calidad alta que compara su eficacia en combinación con estabilizador frente a estabilizador con placebo (Bowden 2010²¹⁵).

De la quetiapina se han incluido dos ECAs (Suppes 2009, Vieta 2008^{332, 333}) que comparan la quetiapina en combinación con estabilizador frente a estabilizador con placebo.

Si bien hay diversas publicaciones sobre el aripiprazol, solo hay un ECA, controlado frente a placebo a 26 semanas (Keck 2006²⁸³). El resto de las publicaciones, o son análisis post-hoc del anterior, o un análisis de extensión del mismo (Keck 2007, Keck 2006, Muzina 2008^{283, 334, 335}). Se incluye una revisión sistemática (Fountoulakis 2009¹⁸⁶), hasta abril 2009, de la eficacia del aripiprazol en la enfermedad bipolar. Hay también otro ECA reciente (Marcus 2011³³⁶) que compara la eficacia a largo plazo del aripiprazol asociado a estabilizadores (litio o valproato) frente a placebo asociado a estabilizador (litio o valproato).

La risperidona de liberación lenta se incluyó en dos ECAs (Macfadden 2009, Quiroz 2010^{337, 338}) que la comparaban en combinación con estabilizadores o en monoterapia.

Se ha revisado también un estudio de extensión de 52 semanas de la asenapina (McIntyre 2010²¹⁶). Se han incluido también dos revisiones sistemáticas que recogen los trabajos sobre antipsicóticos y otros fármacos en la prevención de recaídas en el TB. La revisión de Beynon 2009, ya mencionada incluye un metanálisis muy amplio de todos los trabajos hasta 2005. La revisión de Fountoulakis³³⁹, incluye los trabajos publicados hasta marzo de 2008. Un reciente estudio de continuación de un ECA en manía aguda ha mostrado que la paliperidona en pacientes que habían respondido previamente a este fármaco y durante un periodo de 12 semanas, retrasa la aparición de recaídas afectivas de forma superior a placebo³⁴⁰.

En la Tabla nº 15 del Anexo 2 se recoge el resumen de las características de estos estudios.

Visión general de los hallazgos clínicos

La revisión de los estudios sobre la eficacia de los antipsicóticos en la prevención de nuevos episodios de manía o depresión en el TB, se ha realizado diferenciando aquellos que analizan los efectos de los antipsicóticos utilizados en monoterapia, de aquellos otros que los estudian en combinación con estabilizadores.

Antipsicóticos en monoterapia

Se dispone actualmente de un metanálisis de Cipriani³²⁶ sobre la eficacia de la **olanzapina**, tanto frente a placebo como en asociación con un estabilizador. En el tratamiento de olanzapina frente a placebo, el metanálisis se basa a su vez en un ECA de Tohen de 2006³²⁹ sobre 225 pacientes en la rama con olanzapina y 136 casos en seguimiento con placebo, durante un máximo de 48 semanas. La olanzapina resultó significativamente superior al placebo para la prevención de las fases maníacas, pero no para la prevención de las fases depresivas.

La eficacia de aripiprazol y risperidona de liberación prolongada también se ha estudiado en ensayos clínicos. Respecto al **aripiprazol**, hay un ECA de hasta 26 semanas de seguimiento²⁸³, considerado en esta guía. El aripiprazol previno significativamente mejor que el placebo las fases de manía, pero no de depresión. Los mismos autores publican varios estudios más que resultan ser un estudio de extensión de hasta 100 semanas³³⁴, en el que sólo 3 pacientes terminan en el grupo con aripiprazol y ninguno en el grupo control. Además hay un estudio post-hoc en ciclación rápida³³⁵. Asimismo, se ha publicado una revisión sistemática¹⁸⁶ sobre la eficacia y seguridad del aripiprazol en el TB.

Se ha considerado otro ECA que estudia la eficacia de **risperidona de liberación prolongada** en el tratamiento de mantenimiento del TB. Quiroz³³⁸, en 159 pacientes con risperidona y 149 con placebo el tratamiento en monoterapia, es eficaz para prevenir fases maníacas en pacientes que recientemente han tenido una fase maníaca o mixta.

Se ha revisado también un estudio de extensión de 52 semanas de la **asenapina**²¹⁶ con pacientes bipolares tipo I con episodios de manía aguda o mixtos. Los pacientes que completaron las dos fases del estudio de eficacia en cuadro agudo (que comparaba placebo, asenapina y olanzapina en dosis flexibles). Los pacientes que entraron en la fase de extensión se mantuvieron con el tratamiento preestablecido, salvo los de placebo que pasaron a asenapina. Los resultados mostraron que la asenapina era bien tolerada y mantenía su eficacia a largo plazo.

Antipsicóticos en asociación con estabilizadores

El metanálisis de Cipriani³²⁶ incluye también un ECA de **olanzapina con litio o valproato** comparado con placebo más litio o valproato (n=68)³²⁸ durante 18 meses. La asociación de olanzapina con estabilizador no mostró eficacia superior al placebo en prevenir cualquier fase depresiva.

La eficacia de la **quetiapina asociada a un estabilizador** (litio o valproato) frente a placebo asociado a estabilizador (litio o valproato) se ha estudiado en dos ensayos clínicos diferentes^{332, 333}. Ambos ensayos tienen importantes tamaños muestrales (703 y 626 pacientes fueron randomizados respectivamente) y se mantuvieron hasta 104 semanas. Con una dosis entre 400 y 800 mg/día de quetiapina, resultó eficaz, asociado a litio o valproato en prevención de recaídas afectivas, tanto depresivas como maníacas, en pacientes previamente estabilizados con quetiapina asociada a litio o valproato.

La eficacia de **ziprasidona asociada a un estabilizador** (litio o valproato) frente a placebo asociado a estabilizador (litio o valproato) ha sido estudiada en un ECA en 240 pacientes tipo I ambulatorios durante un máximo de 6 meses²¹⁵, en pacientes que habían logrado la estabilidad, tras una fase maníaca o mixta, con 80-160 mg día de ziprasidona. El tiempo hasta la intervención por un episodio afectivo fue superior en los pacientes en que se había añadido ziprasidona al estabilizador.

En un ECA reciente³³⁶ se compara la eficacia a largo plazo del **aripiprazol asociado a estabilizadores** (litio o valproato) frente a placebo asociado a estabilizador (litio o valproato). Se randomizaron un total de 337 pacientes que habían respondido previamente a la adición de aripiprazol al estabilizador para tratar un episodio maniaco o mixto. El mantenimiento del tratamiento de aripiprazol asociado a estabilizadores aumentaba el tiempo hasta la recaída para cualquier episodio afectivo, frente a estabilizador solo y era relativamente bien tolerado.

Macfadden y colaboradores³³⁷ comparan **risperidona más tratamiento farmacológico usual** en 65 pacientes frente a 59 pacientes bipolares tipo I con más de 4 episodios afectivos en el año previo, con placebo más tratamiento usual, durante hasta 52 semanas de seguimiento. Los datos orientan a una eficacia superior a placebo si se añade risperidona de acción prolongada al tratamiento habitual en pacientes con 4 episodios en el año previo (cicladores rápidos), aunque

se deben tomar como preliminares y no permiten llegar a conclusiones ni extraer recomendaciones.

Antipsicóticos frente a estabilizadores

Tohen y colaboradores³³⁰ estudiaron la eficacia de olanzapina frente a al litio en la prevención de fases afectivas, durante 12 meses. La eficacia de olanzapina fue superior al litio en la prevención de fases maníacas o mixtas pero no en la prevención de las fases depresivas.

Resumen de la evidencia

1++	La olanzapina resultó significativamente superior al placebo para la prevención de las fases maníacas, pero no para la prevención de las fases depresivas ^{326, 329} .
1+	La eficacia de olanzapina fue superior al litio en la prevención de fases maníacas o mixtas pero no en la prevención de las fases depresivas ³³⁰ .
1++	La asociación de olanzapina con estabilizador no mostró eficacia superior al placebo en prevenir cualquier fase depresiva ³²⁶ .
1-	El aripiprazol previno significativamente mejor que el placebo las fases de manía, pero no de depresión ^{186, 334, 335} .
1+	El mantenimiento del tratamiento de aripiprazol asociado a estabilizadores aumentaba el tiempo hasta la recaída para cualquier episodio afectivo, frente a estabilizador solo y era relativamente bien tolerado ³³⁶ .
1+	La quetiapina asociada a litio o valproato es eficaz en prevención de recaídas afectivas, tanto depresivas como maníacas, en pacientes previamente estabilizados con quetiapina asociada a litio o valproato ^{332, 333} .
1+	La asociación de ziprasidona a un estabilizador en pacientes que habían logrado la estabilidad, tras una fase maníaca o mixta, aumentó el tiempo hasta la intervención por un episodio afectivo ²¹⁵ .
1+	El tratamiento con risperidona de acción prolongada en monoterapia ³³⁸ , o asociado al tratamiento habitual con estabilizadores ³³⁷ puede resultar eficaz para prevenir fases maníacas en pacientes que recientemente han tenido una fase maníaca o mixta, especialmente en pacientes con alta frecuencia de episodios.
1-	La asenapina en monoterapia es bien tolerada y mantiene su eficacia a largo plazo en pacientes bipolares tipo I con episodios de manía aguda o mixtos que previamente han respondido en la fase aguda ²¹⁶ .

6.1.4.1.4. Otros

Estudios analizados

El mantenimiento del tratamiento con antidepresivos a largo plazo, después de haber tenido una respuesta positiva para la depresión bipolar, es uno de los temas que han generado más polémica. En la Guía NICE 2006 se recomendaba realizar más estudios que pudieran orientar en la práctica. Recientemente se han publicado 2 estudios aleatorizados relevantes con resultados contradictorios. El estudio de Altshuler (Altshuler 2009³⁴¹) es la extensión de un ECA con antidepresivos mas estabilizadores en pacientes con depresión bipolar. El estudio de Ghaemi (Ghaemi 2010³⁴²) es un ECA a largo plazo en el que compara la efectividad y seguridad de la continuación versus discontinuación de antidepresivos asociados a estabilizadores.

Son escasos los estudios que han considerado la utilización de otros fármacos diferentes a los reseñados previamente en el tratamiento de mantenimiento del TB. Dos estudios han evaluado la adición de otros fármacos en el tratamiento de mantenimiento (Berk 2008, Vieta

2006^{343,344}). En la Tabla nº 16 del Anexo 2 se recoge el resumen de las características de los estudios realizados con otras terapias en el tratamiento de mantenimiento.

Visión general de los hallazgos clínicos

El estudio de Altshuler³⁴¹ es la extensión de un ECA con **antidepresivos más estabilizadores** en pacientes con depresión bipolar. En una primera fase se incluyeron 83 pacientes con depresión bipolar aguda en un ensayo doble ciego con antidepresivos asociados a estabilizadores. 61 pacientes alcanzaron una respuesta positiva y 22 una respuesta de mejoría parcial. En la segunda fase de continuación, también ciega, los sujetos se mantuvieron con la medicación que tenían previamente, con seguimientos mensuales durante un año. Los resultados mostraron que al final del estudio, 42 (69%) de los 61 respondedores mantenían una respuesta positiva y 32 (53%) alcanzaron la remisión. 6 (27%) de los 22 que tuvieron una respuesta parcial en la fase aguda tuvieron una respuesta positiva al final del estudio ($p < .001$). Ocho del primer grupo de respondedores (13%) y 5 de los respondedores parciales (22%) desarrollaron manía. Los pacientes que logran una respuesta positiva a las 10 semanas de tratamiento antidepresivo coadyuvante a un estabilizador del ánimo probablemente puedan mantener la respuesta con el mismo tratamiento continuado. Los pacientes que alcanzan sólo una respuesta parcial son menos propensos a mejorar aún más cuando el mismo tratamiento se mantiene. La tasa de viraje a la manía de los pacientes tratados con un antidepresivo coadyuvante a un estabilizador del humor no es superior a la tasa reportada para los pacientes en monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo.

El estudio de Ghaemi³⁴² es un ECA a largo plazo en el que compara la efectividad y seguridad de la **continuación versus discontinuación de antidepresivos asociados a estabilizadores**. Este estudio trata de analizar la efectividad y seguridad de la discontinuación de los antidepresivos después de la recuperación aguda de una depresión bipolar. Dentro del estudio STEP-BD los pacientes que habían respondido al tratamiento con antidepresivo más estabilizador y que se mantuvieron eutímicos durante dos meses (70 pacientes), se asignaron aleatoriamente al tratamiento de continuación / discontinuación de antidepresivo de 1 a 3 años. Ambos grupos estaban en tratamiento con estabilizadores. Los resultados mostraron que el mantenimiento a largo plazo de los antidepresivos modernos no produce un beneficio sintomático estadísticamente significativo, ni en la prevención de episodios depresivos, ni aumenta las tasas de remisión. Sin embargo, se encontraron tendencias hacia los beneficios leves en los sujetos que continuaron los antidepresivos. Este estudio también encontró, de forma similar a los estudios de los ADT, que se producía un agravamiento en los pacientes cicladores rápidos que continuaban con los antidepresivos.

Dos estudios han evaluado la adición de otros fármacos en el tratamiento de mantenimiento^{343,344}. En ambos, se ha estudiado la adición de un nuevo fármaco al tratamiento habitual. En el primero, se añaden 2 g/día de **N-acetil cisteína**, sin observar ninguna ventaja con respecto al control en la prevención de nuevos episodios afectivos. Sin embargo, se produce una reducción ligera aunque significativa de los síntomas depresivos al final de las 24 semanas.

En el segundo, la adición de **gabapentina** al tratamiento habitual de pacientes con TB tampoco supone ventajas en cuanto a la disminución de las recurrencias afectivas durante el año de seguimiento. Sin embargo, se resalta la posibilidad de que algunos pacientes puedan verse beneficiados de la adición de este tratamiento para el control de síntomas de ansiedad o insomnio.

Resumen de la evidencia

1+	El tratamiento antidepresivo continuado, coadyuvante a un estabilizador, puede mantener la respuesta en aquellos pacientes con depresión bipolar que han sido buenos respondedores en la fase aguda ³⁴¹ . Aunque el mantenimiento a largo plazo de los antidepresivos asociados a un estabilizador no parece producir un beneficio sintomático estadísticamente significativo, ni en la prevención de episodios depresivos, ni aumenta las tasas de remisión ³⁴² .
1+	El mantenimiento a largo plazo de los antidepresivos asociados a estabilizadores produce un agravamiento en los pacientes cicladores rápidos ³⁴² .
1-	La adición N-acetil-cisteína no supone una ventaja para prevenir las recurrencias de los pacientes

	con trastorno bipolar ³⁴³ .
1-	La adición de gabapentina al tratamiento habitual del trastorno bipolar no supone una ventaja en la prevención de recurrencias, si bien puede mejorar determinados síntomas como el insomnio ³⁴⁴ .

6.1.4.2. Tratamiento farmacológico de mantenimiento de los pacientes con ciclación rápida.

La aparición de la Ciclación Rápida supone una dificultad adicional al ya difícil tratamiento de los pacientes bipolares, siendo uno de los factores de riesgo más señalado para la recurrencia y resistencia a los tratamientos convencionales³⁴⁵. Aunque el litio ha sido considerado como el tratamiento *gold standard* para el TB, ya en el trabajo pionero de Dunner (Dunner 1974³⁴⁶) se observó una escasa respuesta al mismo entre los pacientes con ciclación rápida (ausencia de respuesta en el 82%).

Pese a ello, son escasos los estudios donde se realice una valoración de la eficacia de un tratamiento al largo plazo, es decir su eficacia en el mantenimiento para la prevención de recurrencias. Por el contrario, la mayoría de los estudios en los que se han incluido pacientes con ciclación rápida se focalizan en el corto plazo, precisamente donde la valoración de una respuesta tiene menor valor, ya que en estos pacientes se va a registrar como una posible respuesta un inicio de cambio de polaridad. Por esta razón, sólo los estudios realizados con un seguimiento a largo plazo ofrecen evidencia sobre la eficacia de un tratamiento en la ciclación rápida.

Estudios analizados

Se han revisado estudios que comparan la eficacia del litio y del valproato (Calabrese 2005³⁰²) en pacientes cicladores rápidos, y en aquellos con TB I y TB II con ciclación rápida y abuso o dependencia de sustancias (Kemp 2009³⁴⁷). Hay un ECA sobre lamotrigina (Calabrese 2000³²³) de calidad alta y un subanálisis posterior (Calabrese 2008³⁴⁸). En cuanto a antipsicóticos analizan diferencialmente los resultados para cicladores rápidos tres estudios (Langosch 2008, Muzina 2008, Tohen 2006^{329, 335, 349}). Hay también otro de (Keck 2006²⁸⁶) que revisa la adición de etil-eicosapentaenoico (EPA) al tratamiento habitual. En la Tabla nº 17 del Anexo 2 se resumen las características de los estudios para el tratamiento de la ciclación rápida en el largo plazo.

Visión general de los hallazgos clínicos

Para comparar la eficacia en la ciclación rápida entre **litio y valproato**, Calabrese y colaboradores³⁰² realizan un estudio aleatorizado, doble-ciego comparativo de 20 meses de duración. Se incluyeron 254 pacientes bipolares con ciclación rápida, que fueron tratados en abierto durante un periodo de hasta seis meses con una combinación de litio y valproato hasta que se logró la estabilización clínica. Casi la mitad de los pacientes abandonaron el estudio durante esta fase por falta de eficacia o aparición de efectos adversos, otra cuarta parte abandonó por falta de cumplimiento. Así, sólo uno de cada cuatro pacientes (60 de 254 pacientes) pudo pasar a la fase de aleatorización tras lograr mantener la estabilización clínica con la combinación de litio y valproato durante al menos 4 semanas. Los resultados de esta primera fase resultan relevantes de la escasa respuesta obtenida en esta muestra de pacientes con ciclación rápida con la combinación de dos estabilizadores considerados de primera línea.

Durante el periodo de aleatorización de 20 meses recayeron el 56% de los pacientes asignados a litio y el 51% de los asignados a valproato. Aunque la media de tiempo requerido para iniciar tratamiento adicional por la aparición de síntomas afectivos fue mayor en el caso del valproato (45 semanas) que para el litio (18 semanas) esta diferencia no alcanzó significación estadística probablemente por el número tan reducido de la muestra. También fue superior, aunque sin diferencias significativas, la media de tiempo de permanencia en el estudio: 26 semanas en el grupo de valproato frente a 14 semanas para el litio.

En esta misma línea se encuentra el estudio de Kemp y cols³⁴⁷. En este estudio en el que se incluyen pacientes con TB I y TB II (16%) con ciclación rápida y abuso o dependencia de

sustancias, tras 4 semanas de estabilización con la combinación de litio y valproato, sólo entran en el periodo de aleatorización el 21%, mostrando la escasa estabilización con ambos agentes. En el seguimiento de 6 meses, tampoco se observan diferencias relevantes entre el litio en monoterapia o la combinación de ambos, en lo que se refiere a tiempo hasta episodio de cualquier tipo, depresivo o maníaco. Sin embargo, la combinación litio y valproato parece reducir el número de días de consumo de alcohol. Estudios más antiguos^{350, 351} y con una metodología menos rigurosa si encontraban algunos efectos beneficiosos a la asociación de litio y valproato en el tratamiento de los pacientes cicladores rápidos.

En cuanto a la utilización **de litio y carbamacepina** existe un estudio antiguo, con 52 pacientes,³⁵² que trata de identificar posibles marcadores clínicos de respuesta. Se trata de un ECA doble ciego de tres años de duración, en el que durante el primer año se asigna aleatoriamente a monoterapia con litio o carbamacepina, en el segundo año se cambia al otro fármaco, y en el tercero se incluyen todos en terapia de combinación de ambos. Los resultados, tras un análisis por intención de tratar, muestran que en los pacientes con antecedentes de ciclación rápida se produce una mejor respuesta a la combinación de ambos (53.3%, $p < 0.05$), que a la monoterapia (28.0% responden al litio, y 19.0% responden a la carbamacepina).

La **lamotrigina** ha sido estudiada en 324 pacientes bipolares I y II con ciclación rápida como tratamiento de mantenimiento³²³). Durante un periodo de tratamiento en abierto de doce semanas, la lamotrigina se añadió a la terapia que venían realizando estos pacientes, de tal forma que los 182 pacientes que se estabilizaron se aleatorizaron a lamotrigina o placebo en monoterapia en una fase doble ciego de 6 meses. El tiempo que permanecieron los pacientes sin requerir medicación adicional no alcanzó diferencias con significación estadística entre los dos grupos de pacientes. Sin embargo, el tiempo de permanencia en el estudio fue significativamente superior para el grupo asignado a lamotrigina, alcanzando una media de 14 semanas frente a las 8 semanas de media que permanecieron los pacientes asignados a placebo.

Cuando se realizó un subanálisis entre los pacientes bipolares tipo I y tipo II se encontró que lamotrigina fue mucho más eficaz en los segundos, de tal forma que la media de tiempo que permanecieron sin precisar medicación sí fue significativamente superior (17 semanas) comparado con el grupo que recibió placebo (7 semanas). Además, el tiempo medio de permanencia en el estudio también fue significativamente superior (15 semanas) en el grupo asignado a lamotrigina frente al placebo (4 semanas). En otro subanálisis de este estudio³⁴⁸, lamotrigina aumentó en 1.8 las probabilidades de mantener la eutimia (OR 1.8) con respecto al Placebo según la monitorización diaria realizada por los propios pacientes.

Los antipsicóticos han sido más estudiados para el tratamiento de las fases agudas que en el mantenimiento.

En el estudio realizado por Tohen y colaboradores de 2006³²⁹, aunque no concebido para evaluar la terapia de mantenimiento **de olanzapina** en pacientes bipolares con ciclación rápida, la mitad de los pacientes presentaba ciclación rápida. Tras una primera fase en abierto durante 6-12 semanas en la que los pacientes con manía aguda eran tratados con olanzapina (5-20 mg/día), aquellos que respondían fueron aleatorizados a este antipsicótico o placebo durante 48 semanas. Aunque los pacientes con ciclación rápida presentaron un riesgo más elevado de recaída (hazard ratio 3.2) que los no cicladores rápidos (hazard ratio 2.4), ambos subgrupos de pacientes redujeron significativamente el índice de recaída en relación a los pacientes asignados a placebo.

Similar situación presenta el estudio realizado por Muzina³³⁵. El mantenimiento con **aripripazol** en aquellos pacientes con ciclación rápida que han sido estabilizados tras un último episodio maníaco es más eficaz que el placebo. La prevención de episodios depresivos no fue significativamente diferente con respecto al placebo.

Con un diseño diferente³⁴⁹, realiza un ECA en abierto para comparar el tratamiento en la ciclación rápida en una muestra pequeña ($n=44$) de pacientes con TB I y TB II. Encuentra una ligera mayor eficacia de **quetiapina** que valproato en cuanto a un menor número de días con depresión. Similar eficacia en el control de los síntomas maníacos.

Por último, en un ECA²⁸⁶ comparado frente a placebo, realizado con una pequeña muestra ($n=29$) de pacientes con ciclación rápida, añade **ethyl-eicosapentanoate (EPA)** 6 g/día al tratamiento habitual. No se obtiene mejoría en ninguna de las variables de pronóstico utilizadas.

Resumen de la evidencia

1+	El litio o el valproato en monoterapia presentan una eficacia similar, pero escasa, en cicladores rápidos ³⁰² .
1+	La terapia combinada de litio y valproato no parece mostrar una eficacia superior frente al litio en monoterapia en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida, salvo en el caso de pacientes con consumo de alcohol ³⁴⁷ .
1+	La lamotrigina muestra un ligero beneficio en el mantenimiento de la estabilidad en pacientes con ciclación rápida ³²³ , sobre todo en los pacientes con Trastorno Bipolar tipo II con predominio de fases depresivas ³⁴⁸ .
1-	En aquellos pacientes con ciclación rápida en los que ha sido eficaz el tratamiento con olanzapina durante la fase maniaca, este tratamiento en monoterapia es eficaz en mantener la estabilidad ³²⁹ .
1-	En aquellos pacientes con ciclación rápida en los que ha sido eficaz el tratamiento con aripiprazol durante la fase maniaca, este tratamiento en monoterapia es eficaz en mantener la estabilidad ³³⁵ .
1-	La quetiapina muestra una eficacia superior al valproato en prevenir los síntomas depresivos y similar al valproato en prevenir los síntomas maniacos durante el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida ³⁴⁹ .
1-	La adición de ethyl-eicosapentanoate (EPA) como tratamiento añadido en pacientes con ciclación rápida no ofrece un beneficio ²⁸⁶ .

6.1.4.3. Recomendaciones.

Tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar

Inicio de tratamiento a largo plazo

√	Se iniciará un tratamiento a largo plazo una vez que se confirme el diagnóstico de trastorno bipolar.
√	En la elección del tratamiento farmacológico a largo plazo del trastorno bipolar se tomara en consideración: <ul style="list-style-type: none"> • La respuesta a tratamientos previos. • El riesgo de episodios maniacos o depresivos (polaridad predominante). • Factores de riesgo de salud física, en especial enfermedad renal, obesidad y diabetes. • Las preferencias del paciente y el tipo de cumplimiento y adherencia previo. • Sexo (el valproato se debería evitar en mujeres con probabilidad de gestación). (Adaptado de NICE ¹).
√	Si el paciente tiene frecuentes recaídas o los síntomas se mantienen y causan alteraciones en el funcionamiento del paciente, se debe considerar el cambio a otro fármaco en monoterapia o la adición de un segundo fármaco profiláctico. El estado clínico, los efectos secundarios y los niveles sanguíneos deben ser monitorizados cuidadosamente. Deben quedar documentadas las razones para la elección y la discusión con el paciente de los beneficios potenciales y de los riesgos. (Adaptado de NICE ¹).
√	El tratamiento farmacológico a largo plazo debe prescribirse de forma individualizada y mantenerse al menos 5 años (aunque generalmente será indefinido); revisándose con el paciente en función de la presencia de factores de riesgo, como antecedentes de recaídas frecuentes, episodios psicóticos graves, abuso de drogas, acontecimientos vitales estresantes mantenidos o deficiente soporte social.
√	Si finalmente el paciente con un trastorno bipolar rechaza la medicación a largo plazo, se le debe

	ofrecer un seguimiento regular en los servicios de salud mental ¹ .
--	--

Utilización del litio en el tratamiento farmacológico a largo plazo

A	Se recomienda la utilización de litio en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad, especialmente en pacientes con TB I. Resulta especialmente eficaz en la prevención de episodios maníacos.
A	Se recomienda el tratamiento con litio o la combinación de litio con valproato para la prevención de episodios afectivos en los pacientes con TB I.
√	<p><i>Inicio del litio</i></p> <p>El tratamiento con litio debe iniciarse en el nivel de atención especializada.</p> <p>Cuando se inicie el litio como tratamiento a largo plazo, el médico debería:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informar a los pacientes de que el cumplimiento errático o el abandono rápido puede incrementar el riesgo de recaída maníaca. • Registrar peso y altura y realizar test de función renal, incluyendo urea y creatinina sérica, electrolitos y función tiroidea. • Realizar ECG en pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para la misma. • Recuento sanguíneo completo. • Establecer un protocolo de cuidado compartido con enfermería y con el médico de atención primaria del paciente para prescribir y monitorizar el litio y tener en cuenta los efectos adversos. • Ser consciente de que los pacientes deberían tomar el litio durante al menos 6 meses para establecer su efectividad como tratamiento a largo plazo. <p>Los niveles de litio sérico deberían medirse una semana después del inicio y una semana después del cambio de dosis y hasta que los niveles sean estables. Los niveles séricos de litio se deben mantener entre 0,6 y 0,8 mmol/l en pacientes a los que se les prescriba por primera vez.</p> <p>En pacientes que hayan recaído mientras tomaban litio o que tengan todavía síntomas subsindrómicos o dificultades funcionales mientras toman litio, se debe considerar el alcanzar niveles de litio entre 0,8 y 1,0 mmol/l¹.</p>
√	<p><i>Monitorización del litio</i></p> <p>En los pacientes con trastorno bipolar en tratamiento con litio, su psiquiatra junto con la enfermera responsable de su plan de cuidados debería realizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorización de los niveles plasmáticos de litio normalmente cada 3 meses. • En los pacientes ancianos, monitorización cuidadosa de síntomas de toxicidad por litio, ya que pueden alcanzar niveles plasmáticos elevados con dosis dentro del rango normal, y la toxicidad por litio es posible con niveles plasmáticos moderados. • Monitorización del peso, especialmente en las personas con incremento de peso rápido. • Realizar las pruebas más frecuentemente si hay evidencia de deterioro clínico, resultados anormales, cambio en la ingesta de sodio, o síntomas sugerentes de función tiroidea o renal anormal como fatiga inexplicable, u otros factores de riesgo, por ejemplo, inicio de tratamiento con IECAs, AINEs o diuréticos. • Realizar pruebas de función tiroidea y renal cada 12 meses, y más frecuentemente si hay evidencia de deterioro de la función renal. • Iniciar monitorización estrecha de la dosis de litio y niveles plasmáticos si los niveles de urea y creatinina se elevan, y evaluar el grado de insuficiencia renal. La decisión de continuar el tratamiento con litio depende de la eficacia clínica y del grado de deterioro de la función renal; se debe considerar solicitar asesoría de un nefrólogo y de un experto en el manejo del trastorno bipolar. • Monitorizar síntomas de neurotoxicidad, incluyendo parestesias, ataxia, temblor y deterioro cognitivo, que pueden suceder a niveles terapéuticos¹.

	<ul style="list-style-type: none"> Determinar las concentraciones de calcio en sangre antes de iniciar el tratamiento y cada 12 meses.
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de litio</i></p> <p>Debería advertirse a los pacientes que tomen litio que no deben tomar AINES sin que se los haya prescrito un clínico. Si es posible, debería evitarse la prescripción de AINES a estos pacientes, y si se prescriben debe monitorizarse al paciente estrechamente.</p> <p>Debería informarse a los pacientes que tomen litio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Buscar atención médica si presentan diarrea y/o vómitos. Asegurarse de mantener la ingesta de líquidos, especialmente tras sudoración (por ejemplo, tras ejercicio, en climas cálidos, o si tienen fiebre), si permanecen inmóviles por periodos de tiempo prolongados o (en el caso de los ancianos) desarrollen infección respiratoria o neumonía. Considerar interrumpir el litio hasta 7 días ante afección respiratoria o metabólica aguda y graves, cualquiera que sea la causa ¹.
	<p><i>Interrupción del litio</i></p> <p>El litio debe suspenderse gradualmente en al menos 4 semanas, y preferiblemente durante un periodo de hasta 3 meses, especialmente si el paciente tiene historia de recaída maníaca (incluso si ha iniciado tratamiento con otro agente antimaniaco).</p> <p>Cuando se interrumpa el tratamiento con litio o se va a interrumpir abruptamente, los clínicos deberían considerar cambiar a monoterapia con un antipsicótico atípico o valproato, y monitorizar estrechamente signos precoces de manía y depresión ¹.</p>

Utilización de valproato en el tratamiento farmacológico a largo plazo

B	En los pacientes con TB I en fase maníaca, se recomienda la utilización de valproato en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad.
A	La combinación de litio con valproato es más adecuada que la monoterapia con valproato para la prevención de un nuevo episodio.
B	En las pacientes con TB II comórbidos con trastorno límite de la personalidad no se recomienda la utilización de valproato en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio depresivo de la enfermedad.
√	<p><i>Inicio del valproato</i></p> <p>El tratamiento con valproato debe iniciarse en el nivel de atención especializada.</p> <p>Cuando se inicie el valproato como tratamiento a largo plazo, debería pesarse y medirse a los pacientes, así como realizarles un recuento hematológico completo y pruebas de función hepática.</p> <p>No se debería prescribir valproato de rutina a las mujeres en edad fértil. Si no se encuentra un tratamiento alternativo al valproato efectivo, debería utilizarse un método anticonceptivo adecuado, y explicar los riesgos de tomar valproato durante el embarazo.</p> <p>No se debería prescribir valproato a mujeres menores de 18 años con trastorno bipolar debido al riesgo de síndrome de ovario poliquístico y embarazo no planificado en este grupo de edad ¹.</p>
√	<p><i>Monitorización del valproato</i></p> <p>La determinación rutinaria de los niveles plasmáticos de valproato se recomienda especialmente en caso de evidencia de falta de efectividad, adherencia escasa o toxicidad.</p>

	Tras 6 meses de tratamiento con valproato deberían realizarse pruebas de función hepática y recuento hematológico completo, así como monitorizar el peso en los pacientes con incremento de peso rápido. (Adaptado de NICE ¹).
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de valproato</i></p> <p>Debería informarse a los pacientes en tratamiento con valproato, y a sus cuidadores, de cómo reconocer los signos y síntomas de los trastornos hematológicos y hepáticos, y buscar atención médica inmediatamente si éstos aparecen. Si se detecta función hepática anormal o discrasia sanguínea debería suspenderse inmediatamente el fármaco.</p> <p>A la hora de prescribir valproato, los clínicos deberían conocer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sus interacciones con otros antiepilépticos. • La necesidad de monitorizar más cuidadosamente la sedación, el temblor y las alteraciones de la marcha en los ancianos. • El mayor riesgo de síntomas extrapiramidales sobre todo cuando se combina con antipsicóticos. (Adaptado de NICE ¹).
√	<p><i>Interrupción del valproato</i></p> <p>Cuando se interrumpa el valproato en pacientes con trastorno bipolar, debería reducirse gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización ¹.</p>

Utilización de la lamotrigina en el tratamiento farmacológico a largo plazo

A	Para la prevención de nuevos episodios depresivos se recomienda por igual la utilización en monoterapia de litio o lamotrigina.
B	No debería recomendarse la utilización de lamotrigina en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio maníaco de la enfermedad en pacientes con TB I.
√	<p><i>Inicio de la lamotrigina</i></p> <p>El tratamiento con lamotrigina debe iniciarse en el nivel de atención especializada.</p> <p>La dosis de lamotrigina debería incrementarse gradualmente para minimizar el riesgo de rash cutáneo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. El incremento debería ser más lento en los pacientes que toman también valproato.</p> <p>Al ofrecer lamotrigina a las mujeres que toman anticonceptivos orales, los clínicos deberían explicarles que este fármaco puede disminuir la efectividad del anticonceptivo y comentar métodos alternativos de contracepción. Si una mujer tomando lamotrigina suspende la toma del anticonceptivo oral, la dosis de lamotrigina puede necesitar reducirse hasta el 50% ¹.</p>
√	<p><i>Monitorización de la lamotrigina</i></p> <p>No es necesaria la monitorización de rutina de los niveles plasmáticos de lamotrigina ¹.</p>
√	<p><i>Riesgos asociados al uso de lamotrigina</i></p> <p>Los pacientes que tomen lamotrigina deberían ser informados, especialmente cuando se inicia el tratamiento, de buscar atención médica urgentemente si aparece rash cutáneo. Debe suspenderse el fármaco a no ser que esté claro que el rash no está relacionado con el uso de lamotrigina. Si en unos días no puede concertar una cita o si el rash empeora, debería aconsejarse al paciente suspender el fármaco, y después, si la lamotrigina no estaba implicada en el rash, reintroducirla ¹.</p>
√	<p><i>Interrupción de la lamotrigina</i></p>

	<p>Cuando se interrumpa la lamotrigina, debería reducirse gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización¹.</p>
--	---

Utilización de la carbamacepina en el tratamiento farmacológico a largo plazo

B	<p>Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y dado el mejor perfil de tolerabilidad, debe recomendarse litio antes que carbamacepina</p>
√	<p><i>Inicio de la carbamacepina</i></p> <p>La carbamacepina debería utilizarse en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar sólo tras consultar a un especialista.</p> <p>La dosis de carbamacepina debería aumentarse gradualmente para reducir el riesgo de ataxia.</p> <p>Cuando se inicia el tratamiento a largo plazo con carbamacepina, debería pesarse y medirse a los pacientes, así como realizarles pruebas de función hepática y recuento hematológico completo¹.</p>
√	<p><i>Monitorización de la carbamacepina</i></p> <p>Deberían medirse los niveles plasmáticos de carbamacepina cada 6 meses para descartar toxicidad, ya que los niveles terapéuticos y tóxicos están próximos.</p> <p>A los 6 meses de iniciar el tratamiento con carbamacepina deberían repetirse las pruebas de función hepática y el recuento hematológico completo, y la monitorización del peso.</p> <p>Cada 6 meses tras iniciar el tratamiento con carbamacepina deberían medirse los niveles plasmáticos de urea y electrolitos para descartar hiponatremia.</p> <p>Deberían monitorizarse estrechamente las interacciones medicamentosas de la carbamacepina, incluyendo los anticonceptivos orales, especialmente si el paciente inicia tratamiento con una medicación nueva¹.</p>
√	<p><i>Riesgos asociados con el uso de carbamacepina</i></p> <p>A la hora de prescribir carbamacepina a pacientes tomando medicaciones concomitantes (por ejemplo, personas mayores de 65 años y personas con problemas somáticos múltiples), los clínicos deberían conocer que la carbamacepina tiene un potencial de interacciones medicamentosas mayor que otros fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar¹.</p>
	<p><i>Interrupción de la carbamacepina</i></p> <p>La dosis de carbamacepina debería reducirse gradualmente durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización¹.</p>

Utilización de antipsicóticos en tratamiento farmacológico a largo plazo

A	<p>Se recomienda la utilización de olanzapina en monoterapia en pacientes con TB tipo I que han sufrido una fase maníaca o mixta recientemente, que han respondido en la fase aguda a tratamiento con olanzapina y cuando el objetivo es prevenir fases maníacas. Sería especialmente aconsejable en aquellos con polaridad predominante maníaca.</p>
B	<p>La asociación de olanzapina al tratamiento con estabilizadores (litio/valproato) es recomendable para prevenir fases maníacas y mixtas en pacientes con TB tipo I que han tenido recientemente una fase maníaca y que han respondido a tratamiento con olanzapina más estabilizadores en la fase aguda. No es recomendable en la prevención de fases depresivas.</p>

A	No es recomendable la sustitución de litio o valproato por olanzapina para la prevención de episodios depresivos.
A	Se recomienda la asociación de quetiapina al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, mixtos y depresivos, cuando en fase aguda el paciente ha respondido a quetiapina asociada al estabilizador.
B	Se puede considerar la asociación de ziprasidona al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, cuando el paciente ha respondido en fase aguda a esta combinación.
B	La utilización de aripiprazol en monoterapia puede considerarse en la prevención de nuevos episodios maníacos o mixtos en aquellos pacientes con trastorno bipolar que han respondido en la fase aguda maníaca o mixta.
B	Se puede considerar la asociación de aripiprazol al tratamiento con estabilizadores litio/valproato para prevenir episodios maníacos, cuando el paciente ha respondido en fase aguda a esta combinación.
B	La utilización de risperidona de acción prolongada en monoterapia o asociado al tratamiento habitual con estabilizadores puede tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes bipolares con alta frecuencia de recaídas que han sufrido una fase maníaca o mixta recientemente y que han respondido en la fase aguda de tratamiento.
C	La utilización de asenapina en monoterapia puede considerarse en la prevención de nuevos episodios maníacos o mixtos en aquellos pacientes con trastorno bipolar que han respondido en la fase aguda maníaca o mixta.
√	<p><i>Inicio del tratamiento con antipsicóticos</i></p> <p>Cuando se inicie un tratamiento a largo plazo con antipsicóticos en un paciente con trastorno bipolar, se deben determinar peso, perímetro abdominal, altura, niveles plasmáticos de glucosa y lípidos, y debe realizarse un ECG en pacientes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo para la misma. Se deben valorar niveles de prolactina cuando se inicie un tratamiento con risperidona, en pacientes con disminución de libido, disfunción sexual, trastornos menstruales, ginecomastia o galactorrea.</p> <p>Cuando se inicie un tratamiento con quetiapina, la dosis se debe incrementar gradualmente, para ayudar a mantener tensiones arteriales normales (Adaptado de NICE ¹).</p>
√	<p><i>Monitorización en pacientes en tratamiento con antipsicóticos</i></p> <p>En los pacientes que tomen antipsicóticos se deben monitorizar el peso y el perímetro abdominal cada 3 meses durante el primer año, y más a menudo si presentan un incremento rápido del peso. Los niveles de glucosa plasmática y de lípidos en ayunas deberían medirse a los 3 meses del comienzo del tratamiento (al mes si toman olanzapina), y más a menudo si hay datos de niveles elevados. En pacientes que toman risperidona, los niveles de prolactina deben ser medidos si hay síntomas de niveles altos de prolactina, como disminución de libido, disfunción sexual, trastornos menstruales, ginecomastia y galactorrea (Adaptado de NICE ¹).</p>
	<p><i>Riesgos asociados con el uso de antipsicóticos</i></p> <p>Los profesionales sanitarios deberían valorar con los pacientes el riesgo de la ganancia de peso, y conocer la posibilidad de empeorar una diabetes existente, el síndrome neuroléptico maligno y la cetoacidosis diabética con el uso de medicación antipsicótica (Adaptado de NICE ¹).</p>
	<p><i>Interrupción de los antipsicóticos</i></p> <p>Si un paciente con trastorno bipolar va a interrumpir la medicación antipsicótica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debería ser suspendido gradualmente durante al menos 4 semanas si el paciente va a

	<p>seguir con otra medicación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debería ser suspendido durante un periodo de hasta 3 meses si el paciente no va a continuar con otra medicación, o si tiene historia de recaída maníaca¹.
--	---

Utilización de antidepresivos en el tratamiento a largo plazo

B	No se recomienda el mantenimiento del tratamiento con antidepresivos para prevenir la aparición de nuevos episodios ni para aumentar el tiempo global de remisión.
B	En aquellos pacientes con depresión bipolar que han sido buenos respondedores a los antidepresivos en la fase aguda, se puede mantener el tratamiento antidepresivo, siempre como coadyuvante al estabilizador.
A	No se recomienda la continuación del tratamiento con antidepresivos en los pacientes cicladores rápidos, ya que pueden empeorar su evolución.

Utilización de otros fármacos en el tratamiento farmacológico a largo plazo

C	No se debe considerar la adición de N-Acetil Cisteína al tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar.
C	No se debe considerar la adición de gabapentina al tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar, salvo para el control de determinados síntomas como el insomnio.

Tratamiento farmacológico a largo plazo de los pacientes con trastorno bipolar cicladores rápidos (CR)

√	<p>Los episodios agudos en pacientes con trastorno bipolar que son cicladores rápidos se deben tratar en los servicios especializados de salud mental. Se debe realizar tanto el tratamiento del episodio maníaco, como del episodio depresivo, pero además los profesionales sanitarios deben considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La revisión de los tratamientos previos del paciente para el trastorno bipolar y considerar un ensayo adicional por si no se hubiera producido un seguimiento previo adecuado. • Enfocarse hacia la optimización del tratamiento a largo plazo, más que a tratar los episodios individuales y síntomas; los ensayos de medicación deben durar al menos 6 meses. • Adoptar un enfoque psicoeducativo y animar a los pacientes a llevar un diario de su estado de ánimo, de los cambios en frecuencia y severidad de los síntomas, y del impacto de las intervenciones¹.
B	Se recomienda el tratamiento con litio o valproato.
B	Se recomienda la terapia combinada de litio y valproato en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida con consumo de alcohol.
B	Se recomienda la utilización de lamotrigina en el mantenimiento de pacientes con ciclación rápida y con predominio de fases depresivas, especialmente en el trastorno bipolar tipo II.
B	Se recomienda la utilización de olanzapina y aripiprazol como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes con ciclación rápida que hayan respondido a este tratamiento durante un episodio maníaco.
C	Se recomienda considerar el tratamiento con quetiapina en el mantenimiento de los pacientes con ciclación rápida y predominio de síntomas depresivos.

6.2. Terapia Electroconvulsiva y otros tratamientos biológicos

La pregunta a responder en este capítulo es:

- En el tratamiento del trastorno bipolar (TB) ¿qué otros tipos de intervenciones biológicas muestran eficacia y efectividad?

6.2.1. Terapia Electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) es una técnica de tratamiento que siempre se utiliza como segunda elección en el TB, para alcanzar una mejoría rápida de los síntomas graves una vez que han resultado ineficaces otras opciones terapéuticas en las fases depresivas y maníacas; o bien la situación actual del paciente es potencialmente amenazante para su vida. En el caso del TB las distintas guías recogen su indicación para los episodios depresivos graves (sobre todo aquellos con un alto riesgo de suicidio, cuando existe inhibición intensa (estupor melancólico), síntomas psicóticos, e ideas delirantes de negación), o para los episodios maníacos o mixtos persistentes.

La TEC consiste en la inducción eléctrica sobre el sistema nervioso central de convulsiones generalizadas, de tipo tónico clónico, con una duración y características determinadas, repetidas en diferentes sesiones. La utilización poco rigurosa e indiscriminada que se realizó en sus inicios de esta técnica hizo que su uso resultara controvertido. La escasez de estudios de eficacia y seguridad de la TEC ha sido otro de los factores que ha influido para que en las últimas décadas se revisaran por distintas agencias los datos existentes y se elaboraran guías de recomendaciones más exhaustivas, en las que también se especificaban los criterios, indicaciones y especificaciones técnicas para la práctica de la TEC.

Una vez determinada la indicación de la TEC debe realizarse una evaluación previa, que incluya la revisión de la historia psiquiátrica y la exploración psicopatológica para verificar la indicación del tratamiento, el examen físico general para identificar posibles factores de riesgo y contraindicaciones, una evaluación preanestésica, la obtención del consentimiento informado por escrito, y una evaluación que resuma las indicaciones del tratamiento y los riesgos y que sugiera si están indicadas otras técnicas de evaluación adicionales, modificaciones del tratamiento o cambios en la técnica de la TEC.

El infarto de miocardio reciente, algunas arritmias cardíacas y lesiones ocupantes de espacio intracraneal deben ser motivo de precaución. Los principales efectos adversos de la TEC son de tipo cognitivo, asociándose a un estado confusional postictal transitorio y a un período más prolongado de alteración de la memoria anterógrada y retrograda, que se resuelve habitualmente a las pocas semanas del cese del tratamiento.

Estudios analizados

Ya en la guía NICE 2006¹ se señalaba la escasez de estudios sobre la eficacia y seguridad de la TEC en el TB y remitían a la revisión y recomendaciones establecidas por el documento de Evaluación de Tecnologías de la TEC (NICE 2003), que se basan fundamentalmente en los estudios sobre la TEC en la depresión mayor, sin diferenciar entre unipolar o bipolar.

Posteriormente se han publicado algunas revisiones sistemáticas sobre la eficacia y seguridad de la TEC en el TB, de las que se han seleccionado 3 que cumplieran los criterios (Loo 2010, Valenti 2008, Versiani 2010³⁵³⁻³⁵⁵). También se ha incluido un ECA (Kellner 2010³⁵⁶) en el que se comparan la eficacia y los efectos cognitivos de dos localizaciones bilaterales (bifrontal y bitemporal) y una localización unilateral de los electrodos en pacientes con depresión unipolar y bipolar.

Se han incluido también 4 estudios sobre la eficacia de la TEC tanto en combinación con tratamiento farmacológico como en monoterapia para la reducción de la sintomatología maníaca

en el caso de pacientes bipolares que no habían respondido satisfactoriamente a tratamientos previos (Hiremani 2008, Mohan, 2009, Sikdar 1994, Small 1998³⁵⁷⁻³⁶⁰).

Visión general de los hallazgos clínicos

En la revisión sistemática de Versiani³⁵⁵ sobre la eficacia y seguridad de la TEC en el TB no encuentran ningún EC controlado o prospectivo para evaluar la eficacia de la TEC **en la depresión bipolar**. En cuatro estudios retrospectivos se compara la TEC con los antidepresivos, no encontrándose diferencias significativas entre ellos. En 9 de los 10 estudios que comparan la eficacia de la TEC en depresión unipolar y bipolar resulta igual de eficaz para los dos grupos. De los 6 estudios que realizan comparaciones en el funcionamiento cognitivo pre y post TEC, solo en 1 se encuentra un empeoramiento. Resaltan la necesidad de que se realicen estudios de evidencia contrastada sobre todo para aquellos casos refractarios para dar soporte a la amplia experiencia clínica que sugiere que la TEC es una herramienta importante en estos casos. La revisión de Loo³⁵³ viene a señalar la misma necesidad de estudios en la depresión bipolar que permitan dar soporte a la utilidad clínica de la TEC en pacientes con depresión bipolar que son resistentes a los tratamientos psicofarmacológicos.

En el ECA de Kellner³⁵⁶ aunque el objetivo primario no era el estudio de la eficacia en la depresión bipolar, por el número de casos incluidos (50 del total de 230 individuos estudiados) y por la calidad del estudio, si permite extraer algunas conclusiones relevantes. En primer lugar que las tres localizaciones de la TEC (bilateral, bifrontal - bitemporal y unilateral) dan lugar a una reducción en la severidad de la sintomatología depresiva tanto clínica como estadísticamente significativa. La localización bitemporal produce un descenso más rápido de la sintomatología. No se encuentran diferencias en los resultados del funcionamiento cognitivo. A diferencia de los estudios previos no se confirma la ventaja de la localización unilateral, salvo para la reorientación a los 20 minutos de la TEC, ni la ventaja de la localización bifrontal frente a la bitemporal. No presentan estudios diferenciales para el grupo de depresión bipolar.

La TEC debe considerarse como una estrategia de intervención secundaria en el caso de **la manía aguda** y se deberá recurrir a su administración siempre y cuando no se haya obtenido una respuesta adecuada tras la administración de fármacos de primera elección. En todos los casos es imprescindible obtener el consentimiento informado del paciente o en el caso, frecuente, de que el paciente no está capacitado para hacerlo, de la familia.

Varios estudios confirman la eficacia de la TEC tanto en combinación con tratamiento farmacológico como en monoterapia para la reducción de la sintomatología maníaca en el caso de pacientes bipolares que no habían respondido satisfactoriamente a tratamientos previos³⁵⁷⁻³⁵⁹. En uno de los estudios que comparaban la TEC con el tratamiento en monoterapia con litio, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos³⁵⁷⁻³⁶⁰.

En un estudio se demostró que la localización bifrontal era superior tanto en rapidez en la resolución de los síntomas en comparación con la localización bitemporal. No se detectaron diferencias significativas entre ambas localizaciones de los electrodos en cuanto al rendimiento en tareas de tipo cognitivo³⁵⁷.

En una revisión sistemática reciente³⁵⁵ sobre la eficacia y seguridad de la TEC en el TB, se recogen 3 ensayos clínicos controlados o prospectivos comparativos que muestran una superioridad de la TEC frente al litio, o frente al litio con haloperidol en cuadros de manía aguda, aunque el número de casos de estos estudios es pequeño.

Otra revisión³⁵⁴ se centra en la eficacia y seguridad de la TEC en los estados mixtos encontrando resultados positivos en los tres estudios que cumplieron los requisitos de calidad requeridos.

El tratamiento con TEC supone también una garantía que el tratamiento antimaníaco no generará un viraje a fase depresiva.

Se ha propuesto que, en aquellos pacientes que han respondido a TEC en la manía aguda, se aplique una “TEC de mantenimiento” para prevenir recaídas³⁶¹. Esta opción tiene una evidencia metodológicamente pobre (series de casos y revisiones retrospectivas) pero clínicamente puede ser un tratamiento adecuado en casos resistentes.

Resumen de la evidencia

1-	La TEC se muestra eficaz en el tratamiento en monoterapia o en combinación con tratamiento farmacológico en la depresión bipolar severa ^{353, 355, 356}
1+	La TEC tanto en combinación con tratamiento farmacológico como en monoterapia se ha mostrado eficaz para la reducción de la sintomatología maníaca en el caso de pacientes bipolares que no habían respondido satisfactoriamente a tratamientos previos ³⁵⁷⁻³⁶⁰

6.2.2. Estimulación Magnética Transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) constituye una técnica no invasiva que produce una despolarización selectiva de aquellas neuronas de la corteza cerebral ubicadas entre 1,5 y 2 cm. por debajo del cráneo, mediante pulsos magnéticos de intensidades específicas, únicos o regulares repetitivos. Tradicionalmente se ha utilizado en neurofisiología como herramienta de investigación, pero la EMT repetitiva también ha sido aplicado en una variedad de trastornos psiquiátricos, sobre todo depresión mayor, como una intervención potencialmente (aunque modesta) terapéutica. En el campo del TB, se han descrito series de casos y cohortes que sugieren su utilidad en casos refractarios.

Estudios analizados

Se han identificado 3 ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia de la EMT en la depresión bipolar (Dolberg 2002, Nahas 2003, Tamas 2007 ³⁶²⁻³⁶⁴), con resultados contradictorios. Con respecto a la eficacia de la EMT en la manía se han revisado otros 3 estudios (Grisaru 1998, Kapstan 2003, Prahara 2009 ³⁶⁵⁻³⁶⁷).

Visión general de los hallazgos clínicos

En el estudio con mayor tamaño muestral ³⁶³, que contó con 23 pacientes con depresión o episodio mixto) no se encontraron diferencias significativas en los resultados entre la EMT y la EMT simulada. Respecto a la manía bipolar, Grisaru ³⁶⁵ condujo un ECA comparando la aplicación de la EMT en el córtex prefrontal izquierdo versus derecho, encontrando mayor efecto terapéutico en esta última. Sin embargo, Kapsan ³⁶⁶ no encontró diferencias entre EMT y EMT simulada aplicadas a 19 pacientes maníacos. Recientemente, Prahara ³⁶⁷ ha mostrado un efecto terapéutico de la EMT (aplicada en el córtex prefrontal derecho) como tratamiento coadyuvante a la terapia farmacológica de la manía bipolar. Sin embargo, de momento los estudios no muestran una evidencia clara acerca de la utilidad de la EMT en el TB.

No se halló una evidencia contundente de la eficacia de la EMT frente a placebo, en un estudio centrado en comparar las diferencias en el abordaje de la manía mediante el uso de la EMT de localización prefrontal derecha vs. izquierda. Al parecer un mayor número de pacientes estimulados con la localización izquierda mejoraron ³⁶⁵.

6.2.3. Estimulación del Nervio Vago

Inicialmente desarrollada para el tratamiento adyuvante de la epilepsia refractaria, se usó posteriormente en la depresión resistente. En la ENV, un generador implantado envía una señal eléctrica a un electrodo situado alrededor del nervio vago izquierdo en su tramo cervical. Los estudios específicos con ENV en el trastorno bipolar son escasos. En un sub-análisis de un ensayo clínico, se demostró que no había diferencias entre la tasa de respuesta a la ENV ni en el seguimiento de 2 años en pacientes con depresión unipolar y bipolar ³⁶⁸. Un ensayo clínico prospectivo y abierto con 9 pacientes bipolares con ciclación rápida sugiere un beneficio clínico a la ENV al cabo de un año ³⁶⁹. Sin embargo, todavía falta mucha evidencia para considerar su uso en la práctica clínica ³⁵³.

6.2.4. Fototerapia

Dado que los trastornos del ánimo se asocian frecuentemente a alteraciones del ritmo circadiano, desde hace décadas se ha propuesto el uso de la fototerapia, especialmente en el trastorno afectivo estacional. Normalmente se aplica a una dosis matutina de 10.000 lux durante 30 minutos. En un ensayo randomizado en el mencionado trastorno afectivo estacional³⁷⁰, la fototerapia no mostró inferioridad respecto a fluoxetina. Sin embargo, su utilidad en la depresión no estacional parece menor³⁷¹. Su uso en monoterapia ofrece resultados inconsistentes pero como coadyuvante es más prometedor³⁷². No se han realizado ensayos clínicos en población bipolar que justifiquen su recomendación.

6.2.5. Recomendaciones.

Terapia electroconvulsiva

Recomendaciones de la TEC en el trastorno bipolar

√	Se recomienda la terapia electroconvulsiva (TEC) para alcanzar una mejoría rápida de los síntomas graves después de que hayan resultado ineficaces otras opciones terapéuticas, y/o que la situación actual del paciente sea potencialmente amenazante para la vida, en personas con: <ul style="list-style-type: none">• Trastorno depresivo grave• Episodio maníaco y mixto persistente (Adaptado de NICE ¹).
√	La decisión sobre la indicación de la TEC debe basarse en una evaluación documentada de los riesgos y potenciales beneficios de los individuos, incluyendo: <ul style="list-style-type: none">• Los riesgos asociados a la anestesia.• Comorbilidades actuales.• Posibles efectos adversos, especialmente la alteración cognitiva.• Los riesgos de no tener tratamiento. En el caso del trastorno bipolar se debe tener en cuenta: <ul style="list-style-type: none">• Valorar la suspensión o reducción de anticonvulsivos, benzodiazepinas y litio.• Monitorizar el estado mental cuidadosamente, para evitar el viraje al polo opuesto. (Adaptado de NICE ¹).
√	En todos los casos en los que se indique la TEC será un requisito indispensable el consentimiento informado del paciente y/o sus familiares.

6.3. Intervenciones psicosociales en el tratamiento de trastorno bipolar

La pregunta a responder en este apartado es:

- En población con diagnóstico de TB, ¿qué tipo de intervención psicosocial o combinación de las mismas muestra una mayor eficacia y efectividad?

6.3.1. Introducción

6.3.2. Intervenciones

6.3.3. Evaluación de la evidencia

6.3.3.1. Psicoeducación

- 6.3.3.2. Terapia cognitivo-conductual
- 6.3.3.3. Intervención familiar
- 6.3.3.4. Terapia interpersonal y de ritmos sociales
- 6.3.3.5. Terapia psicológica para personas con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias
- 6.3.4. Recomendaciones

6.3.1. Introducción

En las últimas décadas ha habido un creciente interés por el desarrollo de intervenciones psicosociales para el abordaje del TB. A ello ha contribuido la constatación de que los factores ambientales juegan un papel importante en el curso de la enfermedad, la baja adherencia terapéutica que presentan muchos pacientes, y el hecho de que la medicación no siempre asegura la ausencia de recaídas, de sintomatología subsindrómica y/o de limitaciones en el funcionamiento. Dentro del apartado de intervenciones psicosociales se agrupan diferentes modalidades de tratamiento que pretenden abordar el TB desde una perspectiva diferente y complementaria al abordaje farmacológico. No ha sido hasta los últimos años cuando se han empezado a llevar a cabo estudios metodológicamente rigurosos sobre el tema.

Entre las principales intervenciones psicosociales se pueden mencionar:

- La psicoeducación
- La terapia cognitivo-conductual
- Las intervenciones familiares enmarcadas en un enfoque psicoeducativo.
- La terapia interpersonal y de ritmos sociales

Dichas intervenciones psicosociales pretenden contribuir a la prevención de recaídas y comparten diferentes elementos terapéuticos:

- Se ofrece información acerca de la enfermedad y sus tratamientos
- Se promueve el cumplimiento del tratamiento farmacológico
- Se entrena a los pacientes en la detección y manejo de pródromos
- Se promueven comportamientos saludables y se advierte sobre conductas de riesgo con el objetivo de fomentar un estilo de vida que reduzca las posibilidades de nuevas crisis

Dichas modalidades de intervención se sustentan en el modelo de vulnerabilidad al trastorno según el cual una predisposición o vulnerabilidad biológica en interacción con factores desencadenantes de tipo ambiental, y mediados por variables o factores moduladores, pueden en un momento determinado desencadenar una crisis.

La implementación de las intervenciones psicosociales requiere de la intervención de profesionales expertos y entrenados en su aplicación para que se puedan alcanzar resultados óptimos.

6.3.2. Intervenciones

Psicoeducación

La psicoeducación intenta proporcionar un marco teórico y práctico en el cual los afectados puedan comprender y afrontar mejor el trastorno y sus posibles consecuencias.

Las intervenciones psicoeducativas parten de la premisa de que un mayor conocimiento sobre la enfermedad y su manejo favorecerán el curso de la enfermedad. Sin embargo, la psicoeducación va más allá de la mera transmisión de información y cuenta con un entrenamiento en habilidades prácticas que mejoren la competencia del sujeto en el afrontamiento del trastorno.

El enfoque psicoeducativo pretende:

- Incrementar la conciencia de enfermedad.
- Potenciar la adherencia al tratamiento.

- Entrenar en la detección precoz y manejo de pródromos.
- Fomentar hábitos de vida saludables evitando conductas de riesgo como el abuso de sustancias.
- Fomentar la regularidad de hábitos y el manejo del estrés.

Las intervenciones psicoeducativas se desarrollan en un marco de colaboración activa y de confianza profesional-paciente, considerando también las propias experiencias de los pacientes en la vivencia de su problemática.

Terapia cognitivo-conductual

El paradigma en el que se basa la terapia cognitivo-conductual (TCC) es en la existencia de la interacción entre pensamientos, emociones y comportamientos. La forma de pensar condiciona cómo las personas sienten y actúan.

Se trata de intervenciones estructuradas y limitadas en el tiempo e incluyen técnicas de reestructuración cognitiva, modificación de estilos de afrontamiento y resolución de problemas, entre otras.

Se establece una relación entre el terapeuta y el paciente basada en la colaboración activa. Los elementos básicos de las TCC serían:

- Se postula que existe una relación estrecha entre pensamiento, emoción y conducta.
- Mediante diferentes técnicas se pretende entrenar al sujeto en la detección y modificación de las distorsiones cognitivas y potenciar conductas que favorezcan un mejor afrontamiento de la enfermedad y sus consecuencias. Se educa a los pacientes sobre la enfermedad, se promueve la mejora de la adherencia, se les entrena en la detección temprana y se introducen técnicas cognitivas y conductuales para el manejo de crisis incipientes y pautas para promover un estilo de vida saludable y protector ante las recaídas.

Intervención familiar

La intervención familiar pretende ofrecer apoyo a la familia, incrementar su nivel de conocimientos sobre la enfermedad y su tratamiento, y entrenarles en estrategias de afrontamiento que optimicen el manejo de la enfermedad y la reducción del estrés. Se promueve una relación de trabajo y colaboración activa entre el paciente, la familia y los profesionales de la salud. Las intervenciones pueden ser administradas en diferentes formatos: unidad familiar o en grupo; con el paciente y la familia (más frecuentemente) o sólo con los familiares; y en diferentes contextos (hospitalización, domicilio, centros de salud mental o de rehabilitación).

La mayoría de intervenciones comparten los siguientes componentes:

- Módulo psicoeducativo: junto con la información sobre la enfermedad y su tratamiento, incorpora el entrenamiento en estrategias de afrontamiento para la prevención y manejo de recaídas.
- Entrenamiento en habilidades de comunicación: pretende mejorar la comunicación entre los miembros de la familia a través del desarrollo de habilidades tales como la escucha activa, la expresión de emociones o la petición asertiva de cambios en la conducta del otro.
- Entrenamiento en resolución de problemas: pretende que los distintos miembros de la familia sean más competentes en la resolución de dificultades cotidianas.

Terapia interpersonal y de ritmos sociales

La terapia interpersonal y de ritmos sociales (IPSRT) para el TB destaca la importancia del impacto que los factores psicosociales pueden tener en los ritmos sociales y circadianos, con su consecuente efecto sobre los episodios afectivos.

La IPSRT sociales utiliza, entre otras, estrategias como la automonitorización, la programación gradual de tareas, la educación sobre el TB y su tratamiento, y técnicas propias de la terapia interpersonal para la resolución de las áreas problemáticas.

Se plantea como una terapia individual y estructurada que se centra en:

- Las relaciones e interacciones interpersonales: a través de la identificación y afrontamiento de eventos problemáticos que generan conflictos interpersonales, pérdidas, sufrimiento, dificultades en las habilidades interpersonales y/o asunción de roles y que pueden influir sobre la enfermedad.
- Las rutinas cotidianas: se pretende la mejora y regularidad de ritmos en la vida diaria con el objetivo de reducir el riesgo de recaídas. Se hace especial hincapié en la regulación del sueño.

6.3.3. Evaluación de la evidencia

Algunas revisiones sistemáticas y metanálisis (Lam 2009, Miklowitz 2009, Scott 2007³⁷³⁻³⁷⁵) señalan la eficacia de la introducción de determinadas intervenciones psicológicas (psicoeducación, TCC, intervención familiar, IPSRT) en el TB. Dichas intervenciones siempre deberían realizarse de forma complementaria al tratamiento farmacológico y llevarse a cabo por profesionales con experiencia en dichos abordajes y en el manejo de pacientes con TB.

En la NICE¹ se seleccionaron 14 estudios en el apartado de terapias psicológicas como complemento al tratamiento farmacológico en el TB (Ball 2006, Cochran 1984, Colom 2003, Colom 2003b, Frank 1999, Lam 2000, Lam 2003, Miklowitz 2000, Miller 2004, Perry 1999, Rea 2003, Scott 2006, Scott 2001, Schmitz 2003³⁷⁶⁻³⁸⁹). A éstos habría que añadir 16 publicaciones más (Castle 2010, Colom 2009, Frank 2005, González-Isasi 2010, 2010, Lam 2005, Lobban 2010, Miklowitz 2003, Miklowitz 2007, Miller 2008, Reinares 2008, Solomon 2008, Weiss 2009, Weiss 2007, Williams 2008, Zaretsky 2008³⁹⁰⁻⁴⁰⁵), 3 de las cuales constituyen seguimientos más prolongados de estudios previos (Colom 2009, Lam 2005, Miklowitz 2003^{391, 395, 397}) y 2 son subanálisis (Miller 2008, Solomon 2008^{399, 401}). Las tablas NICE se han completado con los artículos (a excepción de los subanálisis) sobre ensayos clínicos aleatorizados y con los seguimientos más prolongados de los mismos. Estas se recogen en las Tablas 18 a 22 del Anexo 2, con las características de los estudios.

Los estudios sobre programas de cuidados con diversos componentes se analizan en el apartado “Programas Asistenciales” de esta guía. Los metanálisis o revisiones sistemáticas específicas sobre determinados abordajes psicológicos (Gregory 2010, Justo 2007, Lynch 2010, Morris 2007, Szentogai 2010⁴⁰⁶⁻⁴¹⁰) se mencionan en los subapartados correspondientes.

Algunos estudios utilizan componentes de diversos abordajes. En el estudio de Castle y colaboradores³⁹⁰ se evaluó un programa que combinaba básicamente psicoeducación y TCC pero incorporando algunos elementos de la terapia dialéctico-conductual y la de ritmos sociales. Se llevó a cabo una intervención grupal de 12 sesiones más otras 3 de recordatorio. Los resultados a los 12 meses señalaron la eficacia de dicha intervención, en comparación al tratamiento habitual, sobre la prevención de recaídas y la reducción del tiempo en que los pacientes estaban descompensados. González-Isasi y cols.^{393, 394} remarcaron la eficacia de un programa de 20 sesiones que combinaba psicoeducación y TCC en la reducción de las hospitalizaciones y de la sintomatología ansiosa, maníaca y depresiva de pacientes bipolares con un curso desfavorable de la enfermedad. En ambos estudios los pacientes estaban eufímicos o presentaban sintomatología subsindrómica al inicio de la intervención. Un estudio preliminar ha sugerido el uso del mindfulness junto a la TCC⁴⁰⁴ pero las limitaciones metodológicas que presenta no permiten de momento extraer conclusiones sobre la eficacia de dicho abordaje en el TB. Por otra parte, Miklowitz y cols.³⁹⁸ señalaron la eficacia de complementar el tratamiento farmacológico con psicoterapia intensiva (hasta 30 sesiones) de tipo cognitivo-conductual, IPSRT o intervención familiar en pacientes con TB en fase depresiva.

Resumen de la evidencia sobre la eficacia de complementar el tratamiento farmacológico con abordaje psicológico en estudios que comparan o combinan diversos tratamientos psicológicos

1++	En pacientes con trastorno bipolar complementar el tratamiento farmacológico con determinadas intervenciones psicológicas estructuradas (psicoeducación, terapia cognitivo-conductual, terapia interpersonal y de ritmos sociales, intervención familiar) puede mejorar el curso de la enfermedad,
-----	--

	reduciendo el riesgo de recaídas ³⁷³⁻³⁷⁵ .
1+	En pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva complementar el tratamiento farmacológico con psicoterapia intensiva -más de 30 sesiones- de tipo cognitivo-conductual, terapia interpersonal y de ritmos sociales o intervención familiar reduce la tasa y el tiempo hasta la recuperación ³⁹⁸ .
1+	En pacientes con trastorno bipolar en fase de eutimia o con sintomatología subsindrómica complementar el tratamiento farmacológico con un abordaje grupal que combine elementos psicoeducativos y de terapia cognitivo-conductual puede reducir la sintomatología, las hospitalizaciones ³⁹³ y las recaídas ³⁹⁰ .

6.3.3.1. Psicoeducación

Estudios sobre psicoeducación

La Guía NICE¹ describía tres estudios sobre psicoeducación como complemento al tratamiento farmacológico en el TB, uno se realizaba en un formato individual (Perry 1999³⁸⁴) y los otros dos (que la Guía NICE define como psicoeducación “compleja”) en un formato grupal (Colom 2003, Colom 2003^{378, 389}). En todos los estudios la muestra de pacientes estaba eutímica. La Tabla 18 del Anexo 2 muestra los datos de dichos estudios que se han completado con una publicación reciente (Colom 2009³⁹¹) que constituye un seguimiento más prolongado (5 años) del estudio de Colom y cols.³⁷⁸.

Visión general de los hallazgos clínicos

Un componente esencial de los abordajes psicoeducativos es el de la detección precoz de los signos de recaída. Una revisión sistemática⁴⁰⁷ señalaba la eficacia de incluir este componente en el abordaje psicoterapéutico del TB. Con respecto a la psicoeducación individual, destaca el estudio de Perry y cols.³⁸⁴, en el que una muestra medicada de pacientes bipolares eutímicos recibieron entre 7 y 12 sesiones consistentes en instruirles en la detección de pródromos y el desarrollo de un plan de acción para la búsqueda de ayuda profesional ante los primeros signos de alarma versus el tratamiento estandarizado habitual. La intervención se mostró eficaz en la reducción de las recaídas maníacas, no en las de tipo depresivo. La detección de pródromos por sí sola no ha mostrado eficacia cuando ha sido sometida a un estudio con mayor muestra y tiempo de seguimiento³⁹⁶.

La NICE¹ indicaba con un nivel de calidad de la evidencia moderado, que la psicoeducación grupal, como complemento al tratamiento farmacológico, resultaba eficaz para la prevención de recaídas en el TB. En este formato destacan los resultados de los estudios de Colom y cols.^{378, 389} con una muestra de pacientes bipolares que llevaban un mínimo de 6 meses eutímicos. En ambos estudios los pacientes recibieron 20 sesiones de psicoeducación que englobaban aspectos relacionados con la conciencia de enfermedad, la adherencia farmacológica, la evitación del abuso de sustancias, la detección precoz de nuevos episodios, y por último, la regularidad de hábitos y el manejo del estrés. En un seguimiento de 2 años (n=120), se comparó dicha intervención con un grupo que recibió el mismo número de sesiones en formato grupal pero sin que se llevara a cabo un abordaje psicoeducativo. La psicoeducación se mostró eficaz en la prevención de recaídas³⁷⁸. La eficacia de la intervención no parecía deberse exclusivamente a su acción sobre la adherencia terapéutica, dado que el tratamiento psicoeducativo también se mostró superior en una muestra de pacientes con buen cumplimiento³⁸⁹. Estos datos deben complementarse con los de una reciente publicación³⁹¹ que constituye el seguimiento a 5 años del estudio inicial³⁷⁸ y en el que se concluye que la psicoeducación grupal sigue resultando eficaz en la prevención de recaídas a lo largo del tiempo. En base a este estudio, Scott y cols.⁴¹¹ han analizado el coste-eficacia de la psicoeducación concluyendo que ésta supone un ahorro significativo de recursos, básicamente a partir de la reducción del coste asociado a los ingresos hospitalarios.

Otros estudios que engloban la psicoeducación como parte de un programa de cuidados con diversos componentes⁴¹²⁻⁴¹⁴ y que también han obtenido resultados prometedores se analizan en el apartado de “Programas Asistenciales” de esta guía.

Resumen de la evidencia sobre Psicoeducación dirigida a los pacientes

1+	En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico, la psicoeducación individual centrada en el entrenamiento para la identificación precoz y actuación ante los pródromos es eficaz para la prevención de episodios maníacos ³⁸⁴ .
1+	En pacientes con trastorno bipolar que se encuentran en fase de eutimia y en tratamiento farmacológico, la psicoeducación grupal contribuye a la prevención de recaídas ^{378, 389} , manteniéndose dicho efecto a los 5 años de seguimiento ³⁹¹ .

6.3.3.2. Terapia Cognitivo-Conductual

Estudios sobre terapia cognitivo-conductual

La NICE¹ mencionaba dos estudios piloto (Lam 2000, Scott 2001^{381, 388}) y otros tres estudios más (Ball 2006, Lam 2003, Scott 2006^{376, 380, 387}). A éstos habría que añadir el de Zaretsky 2008⁴⁰⁵ y el de Lam 2005³⁹⁵; este último constituye un seguimiento más prolongado de un estudio previo³⁸⁰, y el estudio previamente mencionado de Miklowitz 2007³⁹⁸ en el que se analizan diversos abordajes psicoterapéuticos entre los que figura la TCC. En todos los casos el tratamiento psicológico se introducía como complemento a la farmacoterapia, aunque en el estudio de Zaretsky⁴⁰⁵ los pacientes de ambos grupos también recibieron un número limitado de sesiones psicoeducativas. En la mayoría de los estudios la intervención se realizaba estando el paciente eutímico o con sintomatología leve/moderada, con la excepción del estudio de Scott³⁸⁷ en que la muestra era más heterogénea y grave. La Tabla 19 del Anexo 2 refleja los datos de los estudios.

Visión general de los hallazgos clínicos

La Guía NICE 2006¹ concluye que existe cierta evidencia sobre la eficacia de la TCC, aunque también remarca que la heterogeneidad en los resultados de los estudios podría deberse a discrepancias entre las poblaciones analizadas. Algunos estudios^{380, 381, 388, 405} han respaldado la eficacia de la TCC, especialmente sobre la sintomatología depresiva^{376, 398, 405}, aunque también se ha observado que dicha eficacia se iba reduciendo en seguimientos más prolongados^{376, 395}.

En contraposición a la mayoría de los hallazgos comentados previamente, en el estudio de Scott y cols.³⁸⁷ se obtuvieron resultados negativos sobre la eficacia de la terapia TCC. Tras llevar a cabo un análisis post-hoc se observó que la intervención resultaba eficaz sólo en pacientes con un menor número de episodios previos (menos de 6). Como antes se ha señalado, en este último estudio la muestra era más heterogénea y grave: abuso de sustancias y otras comorbilidades en el eje I, recaídas en los 6 meses previos y un 32% de pacientes cumplían criterios de fase aguda.

En todos los estudios previos los pacientes recibían tratamiento farmacológico y el grupo experimental además recibía entre 12 y 30 sesiones (dependiendo del estudio) de TCC. La excepción es el estudio de Zaretsky y cols.⁴⁰⁵ en el que los pacientes de ambos grupos además de la farmacoterapia recibieron 7 sesiones psicoeducativas. Dos metanálisis recientes cuestionan la eficacia de la TCC sobre la prevención de recaídas en el TB^{406, 408}, en uno de ellos también se remarca la reducción de la eficacia a lo largo del seguimiento⁴⁰⁸, en el otro se indica que los estudios agrupados presentaban una OR no significativa⁴⁰⁶ sobre la prevención de recaídas. Otro metanálisis⁴⁰⁹ que analizaba el efecto de la TCC concretamente sobre los síntomas depresivos, concluía que esta resultaba beneficiosa pero el tamaño del efecto era pequeño. Futuros estudios permitirán clarificar mejor el papel de dicha intervención.

La Tabla 19 del Anexo 2 recoge los estudios analizados sobre TCC.

Resumen de la evidencia sobre Terapia cognitivo-conductual:

1+	En pacientes con trastorno bipolar, complementar el tratamiento (farmacoterapia y 7 sesiones psicoeducativas) con terapia cognitivo-conductual contribuye a la reducción del tiempo en que los pacientes presentan sintomatología depresiva ⁴⁰⁵ .
1+	En pacientes con trastorno bipolar complementar el tratamiento farmacológico con terapia cognitivo-conductual puede ser eficaz sobre la prevención de recaídas ³⁸⁰ , y especialmente sobre la sintomatología depresiva.
1+	La eficacia de la terapia cognitivo-conductual se reduce a lo largo del seguimiento ^{376, 395, 408} .

6.3.3.3. Intervención Familiar

Estudios sobre intervención familiar

La NICE¹ describía tres estudios sobre intervención familiar como complemento al tratamiento farmacológico en el TB (Miklowitz 2000, Miller 2004, Rea 2003^{382, 383, 385}). Dichos datos se han complementado con estudios que se derivan de los previamente citados (Miller 2008, Solomon 2008^{399, 401}) o que suponen un seguimiento más prolongado de los mismos (Miklowitz 2003³⁹⁷), una publicación (Miklowitz 2007³⁹⁸) en la que se introducen diversos abordajes psicoterapéuticos (entre los que se incluye la terapia focalizada en la familia), un estudio en el que la intervención se dirigía exclusivamente a los familiares (Reinares 2008⁴⁰⁰) y una revisión sistemática (Justo 2008⁴¹⁵). Aunque todos tienen en común la consideración de la familia, existe cierta variabilidad tanto en el tipo de intervención como en el estado sintomático de los pacientes entre estudios; no obstante, en líneas generales se utilizan abordajes psicoeducativos que además contemplan aspectos como el entrenamiento en habilidades de comunicación y en resolución de problemas.

La Tabla 20 del Anexo 2 refleja los datos de algunos de estos estudios.

Visión general de los hallazgos clínicos

La revisión sistemática de Justo⁴¹⁵ remarcaba la necesidad de realizar más estudios controlados aleatorizados en el ámbito de la intervención familiar en el TB dado que los estudios existentes eran escasos y heterogéneos. La NICE¹ concluía que los estudios analizados ofrecían un nivel de evidencia moderada sobre la eficacia de la intervención familiar. En todos los estudios, también en los que se han analizado posteriormente, los pacientes seguían tratamiento farmacológico. En el estudio de Miklowitz y cols.³⁸², con un seguimiento de 1 año, se indicaba la superioridad del tratamiento focalizado en la familia, en comparación a un grupo que recibió 2 sesiones educativas junto al abordaje habitual, en la prevención de recaídas y la recuperación de la sintomatología depresiva. Posteriormente, los autores³⁹⁷ ampliaron el seguimiento a 2 años, los resultados remarcaron la eficacia del tratamiento focalizado en la familia sobre la reducción de las recaídas y el incremento del tiempo transcurrido antes de una nueva recaída. El estudio de Rea³⁸⁵ señalaba que la intervención familiar contribuía a la prevención de recaídas y de hospitalizaciones a lo largo del seguimiento en comparación a una intervención individual. El tratamiento focalizado en la familia utilizado en estos estudios^{382, 385, 397} abarcaba 21 sesiones de una hora cada una distribuidas a lo largo de 9 meses en un componente psicoeducativo, otro de entrenamiento en habilidades de comunicación y un último módulo de resolución de problemas. Se dirigía a todos los miembros de la unidad familiar, incluyendo al paciente que había presentado una recaída u hospitalización en los 3 meses previos. Un abordaje similar pero más extenso (superior a 30 sesiones) también se ha mostrado útil en la reducción de la tasa de recaída y del tiempo hasta la recuperación de un episodio depresivo³⁹⁸.

En el estudio de Miller y cols.³⁹⁹ con una muestra de 92 pacientes bipolares tipo I en fase aguda no se obtuvieron diferencias significativas en la tasa de recuperación de los pacientes al comparar los tres grupos evaluados: a) tratamiento farmacológico, b) tratamiento farmacológico junto con 6-10 sesiones de terapia familiar, c) tratamiento farmacológico junto a 6 sesiones de psicoeducación multifamiliar incluyendo al paciente. En un posterior análisis basado en el estudio inicial, pero teniendo en cuenta el funcionamiento familiar basal, se observó que complementar el tratamiento farmacológico con abordaje familiar (terapia familiar o

psicoeducación multifamiliar) contribuía a reducir el número de episodios depresivos y el tiempo transcurrido en dichos episodios sólo en aquellos pacientes cuyo funcionamiento familiar era problemático³⁹⁹. Paralelamente, Solomon y cols.⁴⁰¹ llevaron a cabo un subanálisis consistente en realizar un seguimiento a aquellos pacientes de la muestra inicial que habían remitido. Los datos indicaron que los pacientes que recibieron abordaje multifamiliar presentaron un menor riesgo de hospitalización.

En el estudio de Reñares y cols.⁴⁰⁰ la intervención se dirigía exclusivamente a los familiares y además se introdujo habiendo estado los pacientes un mínimo de 3 meses eutímicos. Se observó que el abordaje grupal de tipo psicoeducativo consistente en 12 sesiones de 90 minutos cada una contribuía a la reducción del riesgo de recaídas y a incrementar el tiempo transcurrido hasta las mismas. La intervención se mostró eficaz particularmente en la prevención de los episodios (hipo)maníacos.

Resumen de la evidencia sobre Intervención familiar:

1+	En pacientes con trastorno bipolar tras un episodio agudo, la terapia focalizada en la familia (dirigida al paciente conjuntamente con sus familiares), como complemento al tratamiento farmacológico, contribuye a mejorar el curso de la enfermedad ^{382, 385} . La eficacia de la intervención se mantiene a los 2 años de seguimiento ³⁹⁷ .
1+	En pacientes con trastorno bipolar que se encuentran en fase de eutimia y en tratamiento farmacológico, la psicoeducación grupal dirigida a los familiares contribuye a la prevención de recaídas ⁴⁰⁰ .

6.3.3.4. Terapia Interpersonal y de Ritmos Sociales

Estudios sobre terapia interpersonal y de ritmos sociales

La NICE¹ citaba un estudio sobre IPSRT (Frank 1999³⁷⁹) en el que los pacientes fueron reclutados en fase aguda. La Tabla 21 muestra los datos de dicho estudio que se han completado con un estudio publicado posteriormente por parte del mismo grupo (Frank 2005³⁹²) y por otro estudio comentado anteriormente (Miklowitz 2007³⁹⁸) en el que se analizan diversos abordajes psicoterapéuticos entre los que figura la terapia IPSRT.

Visión general de los hallazgos clínicos

A partir del estudio de Frank y cols.³⁷⁹, la NICE¹ señalaba, aunque con un nivel de calidad de la evidencia bajo, que la IPSRT podría resultar útil para la reducción de recaídas. Posteriormente, Frank y cols.³⁹² publicaron un estudio compuesto por una fase de estabilización y otra de mantenimiento de 2 años en el que participaron 175 pacientes en fase aguda diagnosticados de TB I o trastorno esquizoafectivo tipo bipolar. Los pacientes podían recibir IPSRT o bien manejo clínico intensivo que implicaba un abordaje básicamente educativo. En total se establecieron cuatro posibilidades de tratamiento teniendo en cuenta la fase de estabilización y la de mantenimiento: 1) IPSRT / IPSRT, 2) manejo clínico intensivo / manejo clínico intensivo, 3) IPSRT / manejo clínico intensivo, 4) manejo clínico intensivo / IPSRT. Se observó que aquellos pacientes que en la fase de estabilización habían recibido IPSRT tardaron más en recaer, independientemente del tipo de tratamiento que recibieron en la fase de mantenimiento, y presentaron mayor regularidad de los ritmos sociales. Este último aspecto se relacionaba con una menor probabilidad de recurrencias durante la fase de mantenimiento. La IPSRT en un formato extenso (superior a 30 sesiones) también se ha mostrado útil, al igual que otros abordajes terapéuticos como la intervención familiar y la TCC, en la estabilización de la depresión bipolar³⁹⁸.

La Tabla 21 del Anexo 2 recoge las características de los estudios de esta terapia en el TB

Resumen de la evidencia sobre Terapia interpersonal y de ritmos sociales

1+	La terapia interpersonal y de ritmos sociales en pacientes bipolares en tratamiento farmacológico puede ser eficaz en la fase aguda del trastorno bipolar ^{379, 392} , particularmente depresiva, contribuyendo a incrementar el tiempo transcurrido hasta nuevos episodios afectivos.
----	---

6.3.3.5. Terapia Psicológica para personas con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias

Estudios sobre terapia psicológica para personas con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias

Al único estudio (Schmitz 2003³⁸⁶) mencionado en la NICE¹ sobre psicoterapia para pacientes diagnosticados de TB con comorbilidad por consumo de sustancias, hay que añadir dos estudios más (Weiss 2009, Weiss 2007^{402, 403}), tal como refleja la Tabla 21 del Anexo 2.

Visión general de los hallazgos clínicos

Sobre el estudio de Schmitz³⁸⁶ la NICE¹ refería que no era posible extraer datos de eficacia que permitieran evaluar dicho tratamiento. El estudio de Weiss y cols.⁴⁰³ analizó la eficacia de la terapia integral de orientación cognitivo-conductual que abordaba ambos trastornos versus un abordaje específico dirigido al consumo de sustancias, ambas intervenciones consistentes en 20 sesiones. La terapia integral resultó específicamente útil en la reducción del abuso de sustancias durante el tratamiento y el seguimiento aunque no resultó eficaz sobre la sintomatología afectiva. Posteriormente, Weiss y cols.⁴⁰² realizaron un estudio en el que se llevaron a cabo los mismos tipos de abordajes pero reduciendo el número de sesiones a 12. Los resultados indicaron que el grupo que recibió terapia integral redujo el abuso de sustancias durante el seguimiento y el riesgo de recaída afectiva sólo durante el tratamiento. Es necesario llevar a cabo más estudios en esta población antes de poder extraer conclusiones definitivas.

Resumen de la evidencia sobre terapias dirigidas a pacientes con patología dual

1+	En pacientes con trastorno bipolar y comorbilidad con abuso de sustancias la terapia integral de orientación cognitivo-conductual que aborda ambos trastornos es eficaz en la reducción del abuso de sustancias pero tiene un impacto limitado sobre la patología ^{402, 403}
----	---

6.3.4. Recomendaciones clínicas en intervenciones psicosociales

√	El tratamiento integral de los pacientes con trastorno bipolar debe incluir abordajes psicológicos estructurados que ofrezcan información sobre la enfermedad y entrenamiento en estrategias de afrontamiento para optimizar el manejo de la misma, tales como instruir en la detección precoz (y consecuente actuación) ante la aparición de los primeros síntomas de recaída, potenciar la adherencia terapéutica y la regularidad de hábitos, evitando conductas poco saludables como el abuso de tóxicos, e introducir estrategias que contribuyan a la reducción del estrés, como la resolución de problemas y la mejora del funcionamiento interpersonal.
√	El tratamiento debe fomentar el establecimiento de hábitos de ocio en la vida cotidiana y la potenciación de los recursos personales. Debe estar adaptado a la demanda y necesidades de cada persona.
√	En pacientes con trastorno bipolar las intervenciones psicológicas deberían: <ul style="list-style-type: none"> • Realizarse siempre de forma complementaria al tratamiento farmacológico. • Dirigirse a pacientes que se encuentren estabilizados o con sintomatología afectiva leve/moderada. • Llevarse a cabo por profesionales con experiencia en dichas intervenciones y en el

	manejo de pacientes con trastorno bipolar (Adaptado de NICE ¹).
A	En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico y que se encuentren sintomáticamente estabilizados se recomienda llevar a cabo psicoeducación.
B	En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico y que tengan un contacto regular con sus familiares, sería conveniente implicar a estos últimos en el abordaje terapéutico con intervenciones familiares psicoeducativas que también incluyan entrenamiento en habilidades de comunicación y en resolución de problemas.
B	En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico se puede considerar el abordaje cognitivo-conductual.
B	En pacientes con trastorno bipolar en tratamiento farmacológico sería posible considerar la terapia interpersonal y de ritmos sociales.

6.4. Cuidados de enfermería en el trastorno bipolar

La pregunta a responder en este capítulo es:

- En el Trastorno Bipolar, ¿cuáles son los cuidados enfermeros más adecuados?

6.4.1. Introducción

Teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes con TB presentan problemas de adherencia y un alto porcentaje de abandonos del tratamiento farmacológico, se hace patente que las repercusiones en la evolución de la enfermedad como las recaídas, disminución de la calidad de vida de los pacientes, aparición de los síntomas e intentos y actos autolíticos vemos como es de gran importancia no sólo la toma del tratamiento sino los cuidados para hacer frente a las conductas y aptitudes ante el trastorno, las expectativas ante la enfermedad y favorecer la inclusión en el abordaje terapéutico de los familiares en su entorno social.

Estimulando la alianza terapéutica que ayuda a conseguir la conciencia de enfermedad favoreciendo la consecución de objetivos, como la adherencia al tratamiento, para evolucionar hacia una maduración emocional del individuo a través de una escucha empática donde el paciente puede expresar sus emociones.

Todos estos son cuidados fundamentales de enfermería dentro de un planteamiento terapéutico integral del individuo en las múltiples esferas de actuación comunitarias u hospitalarias (interpersonales, laborales, familiares y sociales).

Todo proceso de atención de enfermería comienza por una valoración del paciente, existen muchos modelos de enfermería aplicables pero recomendamos la valoración por Patrones Funcionales de Gordon ⁴¹⁶ que nos permiten identificar los diagnósticos de enfermería a través de los patrones alterados. Los diagnósticos de enfermería más utilizados y aceptados internacionalmente son la clasificación NANDA ⁴¹⁷.

El diagnóstico enfermero es una función independiente de la enfermería; una evaluación de las respuestas personales del cliente a sus experiencias humanas a lo largo del ciclo vital, ya sean crisis evolutivas o accidentales, enfermedad, dificultad u otras tensiones ⁴¹⁸. Según Carpenito ⁴¹⁹ es una explicación que describe un estado de salud real o potencial en los procesos vitales de una persona (fisiológico, psicológico, sociológico, de desarrollo y espiritual).

La enfermera utiliza el proceso de enfermería para identificar y sintetizar los datos clínicos y disponer las intervenciones enfermeras que reduzcan, eliminen o prevengan (promoción de la salud) las alteraciones de la salud del paciente. Las intervenciones de enfermería están sistematizadas en la Taxonomía Nursing Interventions Classification (NIC) ⁴²⁰, consiste en la

actuación enfermera basada en el conocimiento y el juicio clínico, que realiza el profesional para favorecer el resultado esperado en el paciente.

Dentro de ellas nos encontramos:

- Intervenciones principales (las más comunes /básicas)
- Intervenciones sugeridas (son posibles pero no tan básicas)
- Intervenciones opcionales adicionales (sólo se aplican en algunos pacientes permitiendo al profesional de enfermería individualizar el plan de cuidados)

Para medir los resultados se utiliza la taxonomía Nursing Outcomes Classification (NOC)⁴²¹. Un resultado es un estado, conducta o percepción de un individuo medido a lo largo de un continuo en respuesta a la intervención enfermera. Cada resultado tiene asociado un grupo de indicadores utilizado para determinar el estado del paciente en relación con el resultado. Se evalúa el estado real en un determinado momento, en respuesta a una intervención enfermera, mediante una escala de 5 puntos (Escala tipo Likert).

Basándonos en los artículos revisados con EBE (enfermería basada en la evidencia) recomendamos la utilización de los diagnósticos de enfermería, que se derivan de la valoración realizada a través de los patrones funcionales de Majorie Gordon⁴¹⁶, en los pacientes diagnosticados de TB en sus distintas fases, ya sea en la comunidad o en el entorno hospitalario. En el Anexo 6 se recogen los Patrones de Cuidados Enfermeros según la Taxonomía NANDA / NIC / NOC aplicados al paciente con TB

6.4.2. Intervenciones

Teniendo en cuenta esta metodología y la experiencia clínica se han seleccionado unas intervenciones que están basadas en la evidencia científica demostrable que pueden ser recomendadas y que se han estructurado por patrones de cuidados. Estas intervenciones se recogen en la siguiente tabla

Intervenciones recomendadas según patrones de cuidados

PATRON 1-Percepción-control de la salud
Realizar una valoración de enfermería en el ámbito biopsicosocial del paciente con TB tanto a nivel hospitalario como comunitario.
Monitorización de los signos vitales.
Seguimiento a través de gestión de casos para el mantenimiento de la salud.
Apoyo al seguimiento a través de la consulta telefónica.
Identificar riesgos potenciales derivados de la valoración de enfermería.
Incluir al paciente con TB en programas de educación sanitaria para mantenimiento eficaz de la salud.
Consensuar el plan de cuidados con el paciente, familia y equipo.
Informar al paciente y a la familia sobre los recursos disponibles para su situación patológica.
Apoyo al cuidador principal y su familia.
Visita domiciliaria.

PATRON 2 Nutrición-metabolismo
Monitorización nutricional.
Asesoramiento nutricional.
Modificación de los hábitos alimentarios para conseguir un buen manejo nutricional.
Visita domiciliaria.

PATRON 3 Eliminación
Adecuado conocimiento del manejo de la medicación.
Control sistemático de datos analíticos (sangre y orina) relacionados con los psicofármacos.
Educación sanitaria sobre una adecuada eliminación.

PATRON 4 Actividad-ejercicio
Fomentar el ejercicio.
Seguimiento a través de gestión de casos para el mantenimiento de la salud.
Relajación muscular progresiva.
Facilitar la responsabilidad en la realización de sus autocuidados.

PATRON 5- Sueño-descanso
Control y manejo adecuado de la medicación para el descanso.
Seguimiento a través de gestión de casos para el mantenimiento de la salud.
Técnicas de relajación musculares, respiratorias y cognitivas.
Educación sanitaria sobre higiene del sueño.

PATRON 6- Cognitivo –percepción.
Estimulación cognoscitiva.
Reestructuración cognitiva.
En pacientes con sintomatología activa disminución de la ansiedad, orientación hacia la realidad.
Presencia y vigilancia en un ambiente seguro.
Adecuado conocimiento del manejo de la medicación.
Psicoeducación referente a las diferentes fases del trastorno, su sintomatología y tratamiento que le permitan reconocer y prevenir situaciones de descompensación, trabajando prioritariamente la conciencia de enfermedad.

PATRON 7- Autopercepción y autoconcepto.
Adecuado conocimiento del manejo de la medicación.
Facilitar la expresión de los sentimientos y encauzar la elaboración adecuada de las emociones.
Fomento de la autoestima.
Presencia y vigilancia en un ambiente seguro.
Potenciación de roles positivos.
Entrenamiento en habilidades sociales.

PATRON 8 – Rol- relaciones.
Potenciación de la socialización adecuada.
Aumentar los sistemas de apoyo potenciando los roles positivos.
Gestión de casos y seguimiento telefónico.
Identificar riesgos.
Entrenamiento en la asertividad y manejo de conflictos.
Mantenimiento de las relaciones familiares y afectivas.
Apoyo a la familia.
Visita domiciliaria.

PATRON 9- Sexualidad-reproducción.
Psicoeducación sobre sexualidad.
Adecuación de la conducta sexual a su situación patológica.

PATRON 10- Adaptación-tolerancia al estrés.
Entrenamiento en la manejo de conflictos.
Aumento en el afrontamiento.
Gestión de casos y seguimiento telefónico.
Manejo de los distintos tipos de ansiedad.
Técnicas de relajación musculares, respiratorias y cognitivas.
Visita domiciliaria para monitorización del entorno e identificación de los cuidadores informales.

PATRON 11- Valores y creencias
Clarificación de los valores positivos y de salud.

Gestión de casos y seguimiento telefónico.
Apoyo en la toma de decisiones.
Facilitar la expresión de los sentimientos.

Estudios analizados

En la revisión sistemática realizada se han encontrado muy pocos estudios de calidad media y alta en el área de los cuidados de enfermería en el TB, aunque los existentes nos permiten sustentar las recomendaciones finales. Se han incluido también estudios recogidos de búsquedas manuales que se han realizado con suficiente rigor sobre la aplicación de la metodología de los cuidados enfermeros en estudios llevados a cabo en nuestro país. Se han revisado 13 estudios (Balsera-Gómez 2002, De Leo 2002, Fagiolini 2003, Ferai-Raposo 2006, Hunkeler 2000, Justo 2008, Lluch 2006, Needham 2004, Pedreño 2006, Sales 2005, Sierra 2007, Vázquez 2008, Ziguas 2000^{415, 422-433}).

Visión general de los hallazgos clínicos

Los estudios revisados confirman los efectos positivos de los planes de cuidados enfermeros en la adherencia al tratamiento, el mejor conocimiento de la enfermedad, el control de su salud física, y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La utilización de patrones de cuidados enfermeros, la psicoeducación, la atención domiciliaria y los programas de gestión de casos o de continuidad de cuidados son las intervenciones que han sido más estudiadas.

En el apartado de intervenciones psicosociales se revisan con más detalle las intervenciones psicoeducativas individuales y grupales, y las intervenciones con familiares. Los programas de gestión de casos o de continuidad de cuidados se revisan en el apartado de programas asistenciales.

Resumen de la evidencia

2+	La utilización de Planes de Cuidados Enfermeros dentro del plan de atención integral han mostrado efectos positivos en la adherencia a los tratamientos, el control de su salud física y la calidad de vida ^{58, 423-429, 431}
1+	Los programas de atención domiciliaria de enfermería han demostrado ser eficaces en las personas con trastorno mental grave ⁴³² .
2++	Las intervenciones de enfermería orientadas al control de la salud física han obtenido resultados positivos en el control del sobrepeso ^{424, 431}
1+	Los programas de gestión de casos o de continuidad de cuidados han demostrado su efectividad en mejorar la salud integral de las personas con TMG ^{422, 433}

6.4.3. Recomendaciones

Cuidados de enfermería

Evaluación de Enfermería

√	Se recomienda realizar una valoración de enfermería en el ámbito biopsicosocial a todo paciente con TB tanto a nivel hospitalario como comunitario, teniendo en cuenta los aspectos culturales.
√	Para realizar esta valoración sería conveniente la utilización de los Patrones Funcionales, que permiten identificar diagnósticos de enfermería North American Nursing Diagnosis Association

	(NANDA) hacia los que se deben orientar los objetivos de los planes de cuidados.
√	Se recomienda identificar riesgos potenciales derivados de la valoración de enfermería, incluidos los riesgos sociales, y considerar la necesidad de derivación.
√	Se deben monitorizar los signos vitales, y supervisar el patrón nutricional.

Elaboración de Planes de Cuidados Enfermeros

C	Se recomienda que todo paciente con TB, dentro de su plan integral de atención, tenga definido un Plan de Cuidados Enfermero. Este plan debe incluir las áreas problemas más importantes en cada paciente (teniendo en cuenta los Patrones Funcionales y los Diagnósticos Enfermeros), los objetivos a plantearse (se puede considerar la taxonomía NOC para su definición), y las intervenciones a realizar (que pueden ser definidas en base a la taxonomía NIC)
√	Se recomienda consensuar el plan de cuidados con el paciente, familia y equipo.
B	Se recomienda el seguimiento a través de gestión de casos para el mantenimiento integral de la salud.

Intervenciones

√	Se recomienda establecer una relación empática positiva.
√	Se debe realizar un seguimiento del cumplimiento del tratamiento psicofarmacológico: <ul style="list-style-type: none"> • Adecuado conocimiento del manejo de la medicación para su sintomatología. • Control sistemático de las constantes y los signos vitales y de datos analíticos (sangre y orina) relacionados con los psicofármacos.
√	Se recomienda que todo plan de cuidados enfermero incluya: <ul style="list-style-type: none"> • Psicoeducación referente a las diferentes fases del trastorno, su sintomatología y tratamiento que le permitan reconocer y prevenir situaciones de descompensación, trabajando prioritariamente la conciencia de enfermedad. • Ayudar a identificar a los pacientes y familiares los factores desencadenantes de la desestabilización afectiva. • Apoyo al cuidador principal y familia.
C	El seguimiento debe realizarse con contactos regulares en la consulta de enfermería y además es aconsejable: <ul style="list-style-type: none"> • Apoyo al seguimiento a través de la consulta telefónica. • Visita domiciliaria en los casos en los cuales el seguimiento ambulatorio requiera el conocimiento expreso del medio.
√	En pacientes con sintomatología activa se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Intentar una disminución de la ansiedad y orientación hacia la realidad. • Presencia y vigilancia en un ambiente seguro para evitar lesiones en pacientes con riesgo. • Facilitar la expresión de los sentimientos y encauzar la elaboración adecuada de las emociones. • Manejo de los distintos tipos de ansiedad.
√	En pacientes estabilizados es aconsejable: <ul style="list-style-type: none"> • Aumentar los sistemas de apoyo potenciando los roles positivos para conseguir el conocimiento de su enfermedad y la adherencia al tratamiento. • Mantenimiento de las relaciones familiares y afectivas evitando el aislamiento y fomentando el sistema de apoyo. • Facilitar la responsabilidad en la realización de sus autocuidados. • Técnicas de relajación musculares, respiratorias y cognitivas como forma de manejo de su

	<p>situación psicoemocional.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento en la asertividad y manejo de conflictos, técnicas de afrontamiento. • Fomento de la autoestima y habilidades sociales. • Apoyo en la toma de decisiones.
√	<p>Se aconseja incluir al paciente con TB en programas de educación sanitaria para mantenimiento eficaz de la salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Educación sanitaria sobre una adecuada eliminación, sexualidad, nutrición y sueño. • Modificación de los hábitos alimentarios para conseguir un buen manejo nutricional. • Fomentar el ejercicio para conseguir una vida sana.

6.5. Red asistencial para la atención a los pacientes con trastorno bipolar, dispositivos, programas y servicios

En este apartado las preguntas que se van a responder son:

- En población con TB, ¿cuáles son los dispositivos, ámbitos de intervención y programas específicos adecuados que mejoren la atención, los cuidados y el pronóstico?
- Para población TB, ¿cuál es la forma más efectiva de acceder a la inserción laboral o a la formación?
- En población con TB, ¿cuáles son los dispositivos sociales de apoyo que facilitan la inserción en la comunidad?

Para ello se revisaran los siguientes aspectos:

- 6.5.1. Introducción
- 6.5.2. Dispositivos asistenciales
 - 6.5.2.1. Atención Primaria de Salud
 - 6.5.2.2. Centros/ Unidades de Salud Mental en la comunidad
 - 6.5.2.3. Servicios de Urgencias
 - 6.5.2.4. Unidades de hospitalización
 - 6.5.2.5. Hospital de Día
 - 6.5.2.6. Centros de rehabilitación psicosocial y laboral
 - 6.5.2.7. Equipos de atención domiciliaria en crisis
 - 6.5.2.8. Tratamiento Asertivo Comunitario
- 6.5.3. Programas Asistenciales
 - 6.5.3.1. Programa de Continuidad de Cuidados/ *Case Management*
 - 6.5.3.2. Programas de atención temprana
 - 6.5.3.3. Programas específicos
- 6.5.4. Recomendaciones

6.5.1. Introducción

Las personas con TB requieren diferentes tipos de servicios dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentran, edad, funcionamiento e historia de la enfermedad¹. La cantidad y calidad de las prestaciones de tratamiento, rehabilitación, cuidados y apoyo que puede requerir cada persona con TB hace que los dispositivos y programas necesarios para proveerlas puedan ser muy variables. Habría personas cuyo trastorno pudiera ser manejado, en ciertas condiciones, prioritariamente en la atención primaria de salud¹, y personas que requerirían necesariamente de atención en dispositivos especializados de nivel secundario,

como el CSM, y, al menos en algún momento, de nivel terciario como unidades de hospitalización total o parcial, equipos de intervención domiciliaria, equipos de intervención asertiva, unidades específicas de TB, e incluso de apoyo a la reinserción laboral o social.

Continuidad de cuidados

La continuidad de cuidados es una necesidad planteada por los pacientes y sus cuidadores (NICE 2006, Morselli 2000^{1,434}) (véase también el estudio cualitativo con pacientes y familiares de nuestro país incluido en el capítulo correspondiente de esta misma guía). Aunque no hay demostración experimental específica para personas con TB, existe un consenso general también entre los profesionales en la importancia de garantizar la continuidad de cuidados, asegurando que sea un mismo profesional (sea de atención primaria o de especializada) el que actúe como referente para el paciente y sus cuidadores en distintos momentos del proceso. La continuidad de cuidados debe garantizarse atendiendo a cinco principios¹:

- El uso de cuidados basados en la evidencia.
- Definición del tipo de profesionales que atienden al paciente en el sistema de salud (en primaria o especializada).
- Fomento de los autocuidados con el paciente y sus cuidadores.
- Obtención sistemática de información clínica del paciente.
- Apoyo de profesionales más especializados a los que lo son menos, incluida la posibilidad de una transferencia temporal de la responsabilidad en situaciones complicadas.

Colaboración entre profesionales pacientes, familiares y asociaciones de autoayuda

El plan puede otorgar un papel importante a los autocuidados aunque, en función de la evolución de la enfermedad, en algunos momentos las decisiones pueden tener que ser tomadas por el profesional sanitario en contacto con el cuidador (siempre informando al paciente).

El autocuidado puede estar facilitado por las organizaciones de autoayuda que disponen de programas específicos para entrenar el autocuidado (en España existe un creciente número de asociaciones y fundaciones de personas con TB que tienen actividades en este sentido). Suele incluir la monitorización del estado de ánimo, por ejemplo, mediante diarios y la identificación de pródromos de las recaídas.

6.5.2. Dispositivos Asistenciales

6.5.2.1. Atención Primaria de Salud

La atención primaria de salud como posible referente principal para el paciente con trastorno bipolar

Aunque lo coherente con la configuración del Sistema Nacional de Salud español es que la atención a las personas con TB tenga su referente principal en la atención especializada, la Guía NICE¹ contempla la posibilidad de que las personas con TB sean controladas en determinadas circunstancias prioritariamente desde atención primaria de salud¹. No hay estudios que comparen resultados entre la atención centrada en atención primaria y la especializada. La guía¹ señala la necesidad de realizarlos como una recomendación de investigación.

Para que la atención primaria de salud pudiera ser el referente principal de los pacientes con TB, debería ofertar¹:

- La puesta en marcha de planes de tratamiento desarrollados en colaboración con pacientes y familiares.
- Fácil acceso de el paciente y sus cuidadores al proveedor de cuidados en atención primaria de salud (generalmente un enfermero).
- Acceso a un programa estructurado de psicoeducación para el paciente o la familia.

- Unas recomendaciones basadas en un algoritmo para el médico que prescribe la medicación.
- Control telefónico mensual, con informe al médico y provisión asertiva de cuidados si fuera necesario.
- Posibilidad de asesoramiento y provisión de segunda opinión desde la atención especializada.

Esto no parece aplicable en el Sistema Nacional de Salud español, en el que sería recomendable la organización de la atención desde el sistema de atención especializada.

Colaboración entre atención de salud primaria y especializada en la atención al trastorno bipolar

Aunque la continuidad de la atención de las personas con TB se organice desde la atención especializada, el papel de la atención primaria de salud es importante. Las personas con TB tienen tasas de morbilidad somática mayores que la población general y doblan la mortalidad por causas cardiovasculares^{1, 59, 434}. Sus cuidadores también son hiperfrecuentadores de las consultas de atención primaria de salud^{1, 45}.

Según la guía NICE los equipos de atención primaria de salud deberían considerar la posibilidad de ofertar control telefónico mediante personal entrenado adecuadamente para ello¹. Este tipo de servicio puede ser facilitado también desde atención especializada o unidades específicas.

En cualquier caso, y dado que tanto la atención primaria de salud como la especializada van a actuar secuencial o simultáneamente sobre el paciente, los servicios de atención primaria y especializada deberían establecer programas integrados de atención que deberían incluir¹:

- Control periódico en atención primaria y especializada del estado psicopatológico y el funcionamiento personal y social para asegurar que los síntomas, incluidos los subumbral, son tratados si interfieren en dicho funcionamiento.
- Protocolos claros para la administración y control de tratamientos farmacológicos y psicosociales.
- Acuerdos claros entre los profesionales de los distintos niveles asistenciales sobre el reparto de tareas y responsabilidades.
- Planes de tratamiento escritos y acordados con el paciente y, cuando proceda, con sus cuidadores informales, que promuevan el autocuidado.

6.5.2.2. Centros/ Unidades de Salud Mental en la comunidad

Los centros/unidades de salud mental como referente principal para el paciente con trastorno bipolar

Los centros de salud mental constituyen en nuestro país el referente principal para la mayor parte de los trastornos mentales y problemas de salud mental que requieren atención especializada.

Los centros o unidades de salud mental están en la mejor posición para ofertar la atención multiprofesional adaptada a las necesidades del paciente y el contacto con un profesional que garantice la continuidad de cuidados en cualquier fase del trastorno, y que cumpla además la función de coordinar el trabajo de los profesionales de ese y de los otros dispositivos de la red de atención (primaria o especializada) que han de actuar sucesiva o simultáneamente sobre el mismo paciente.

Estudios revisados

No hay trabajos que comparen específicamente los resultados del tratamiento de pacientes con TB en el CSM y una posible alternativa al mismo. Para la elaboración de la Guía NICE 2006 se tomaron en cuenta cuatro estudios, tres ingleses (Merson 1992, Perlick 2005, Tyrer 1998^{45, 435, 436}) y uno sueco (Malm 2001⁴³⁷) que comparaban los resultados obtenidos en muestras de pacientes con escasa o nula representación de pacientes con TB, en centros de salud mental y en

otras modalidades alternativas de atención (ver Tabla 23 del Anexo 2). No hemos encontrado en nuestra búsqueda estudios posteriores que permitan matizar estos resultados.

Visión general de los hallazgos clínicos

Ninguno de los estudios considerados por los autores de la Guía NICE (Tabla 23 del Anexo 2) permite demostrar ventajas del trabajo en los centros de salud mental sobre alguna de las alternativas o viceversa. Esta falta de pruebas incluye también a las formas de organización de la atención históricamente previas al desarrollo de los centros de salud mental, pero puede extenderse también a las unidades específicas de tercer nivel. La Guía NICE¹ considera que éstas últimas pueden tener un papel en la provisión de una segunda opinión basada en la experiencia adquirida en este trastorno, pero aconseja que, en los casos que asuman la atención a personas con TB, lo hagan además de las actuaciones de los dispositivos de atención primaria y especializada estándar, que pueden garantizar la necesaria proximidad y el carácter asertivo que pueden requerir algunas actuaciones. Por los mismos motivos el carácter central de la atención desde los centros de salud mental debería mantenerse en nuestro sistema.

A los pacientes con TB debería ofertárseles en el CSM, además de la atención por un equipo multiprofesional adaptada a sus necesidades, contacto con un profesional de referencia que asegure la continuidad de cuidados y la coordinación entre los profesionales de ese u otros dispositivos que deben actuar sucesiva o simultáneamente sobre el paciente.

Una alternativa viable en el Sistema Nacional de Salud español es la articulación de programas específicos para TB, que organicen la intervención de los distintos miembros del equipo interprofesional y la relación con atención primaria de salud en el CSM.

6.5.2.3. Servicios de Urgencias

Los pacientes con TB utilizan con frecuencia los servicios de urgencia, sobre todo los más jóvenes. Es frecuente que los pacientes con TB se quejen de trato inadecuado en las urgencias⁴³⁸. Esto es especialmente claro en pacientes no blancos y sin red de apoyo comunitaria⁴³⁹.

Los riesgos a considerar de cara a un ingreso son¹:

Para uno mismo:

- Suicidio
- Riesgos debidos a errores de juicio o imprudencias
- Actos impulsivos
- Falta de autocuidados
- Autoagresiones
- Gastos excesivos

Para los otros:

- Irritabilidad que puede llevar a la agresión o violencia
- Abandono, negligencia o maltrato de personas al cuidado del paciente
- Imprudencias (conduciendo, manejando maquinaria...)
- Conductas sexuales de riesgo
- Gastos excesivos

6.5.2.4. Unidades de Hospitalización

La hospitalización de las personas con TB puede ser necesaria en fase depresiva o maníaca. La hospitalización debe ofertar¹:

- Seguridad para personas abiertamente suicidas, con comportamientos disruptivos o altamente vulnerables.

- Una oportunidad para la observación, evaluación y la planificación del tratamiento por un equipo multidisciplinar.

La unidad debería estar concebida como un medio terapéutico o, al menos, capaz de ofertar apoyo y seguridad de un modo interculturalmente competente¹. De acuerdo con la guía NICE, ello debería incluir:

- Atención individual, que debe incluir intervenciones farmacológicas y psicosociales.
- Atención a la familia y personas relacionadas.
- Los pacientes con TB pueden tener requerimientos especiales respecto a los cuidados de enfermería.
- Actividades diarias estructuradas:
 - Grupos y actividades orientados a la reducción del estrés y el entrenamiento de habilidades, además de dar ocasión de relajación y entretenimiento.
 - Psicoeducación y técnicas orientadas a desarrollar las capacidades de afrontamiento y manejar síntomas específicos.
- Los pacientes, tanto en fase depresiva como en fase maníaca, pueden requerir control de la ingesta de líquidos y sólidos, apoyo para la realización de actividades básicas de autocuidados e higiene, y una planificación y control estratégicamente diseñados de las actividades.
- Los pacientes abiertamente suicidas requieren un control estrecho sobre todo en los momentos de iniciarse su recuperación
- Los pacientes en fase maníaca son especialmente proclives a entrar en conflicto con las normas, el personal y otros pacientes, y revertir su energía en actividades no dañinas pueden requerir un uso habilidoso de técnicas de distracción, del humor o de contraescalada. Ello puede disminuir notablemente la necesidad de utilizar la contención mecánica o la sedación.
- La utilización del medio y los cuidados para manejar la sintomatología puede evitar el efecto aversivo que puede producirse por la utilización de altas dosis de medicación y que puede comprometer la adherencia a largo plazo al tratamiento.

Se han desarrollado algunas propuestas de medidas que se plantean como alternativas a la hospitalización en algunas circunstancias. Serán analizadas en el apartado dedicado a los programas

6.5.2.5. Hospital de Día

Estudios revisados

El hospital de día ha sido considerado tanto como una posible alternativa a la hospitalización como al tratamiento ambulatorio. Ambas posibilidades fueron consideradas para la elaboración de la guía NICE, donde se tomaron en consideración 11 ensayos clínicos (Creed 1990, Creed 1997, Dick 1985, Glick 1986, Herz 1971, Kris 1965, Linn 1979, Meltzoff 1966, Sledge 1996, Tyrer 1979, Weldon 1979⁴⁴⁰⁻⁴⁵⁰) para comparar las intervenciones realizadas en el Hospital de Día en relación a las habituales en los ingresos hospitalarios y en diversas modalidades de atención ambulatoria (Tablas 24 y 25 del Anexo 2).

Visión general de los hallazgos clínicos

Tras la hospitalización, comparado con el tratamiento estándar, el hospital de día ha mostrado ser capaz de proporcionar una disminución del número de días de estancia y de reingresos en régimen de hospitalización completa en pacientes con trastorno mental grave tanto en Inglaterra⁴⁴⁰⁻⁴⁴² como en Estados Unidos^{448, 451} donde además de esto hay algún indicio de que esta prestación puede derivar en menor número de muertes por cualquier causa, y conllevar un aumento en la adquisición de empleos.

Están menos claras las ventajas de la hospitalización parcial como alternativa al tratamiento ambulatorio, aunque en Estados Unidos^{446, 450, 452} encuentran una disminución en los reingresos, muerte por cualquier causa y mejoría del funcionamiento social en los pacientes

seguidos en hospital de día frente a su tratamiento estándar⁴⁴³ mejor funcionamiento social, mejor puntuación en la evaluación de funcionamiento global, y disminución de reingresos frente a un programa especial de seguimiento ambulatorio al alta. En Inglaterra,⁴⁴⁹ también encontró una disminución de las muertes por cualquier causa.

En su mayoría los estudios revisados están realizados en pacientes con enfermedad mental grave (esquizofrenia, trastornos del estado del ánimo, y otros) y no específicamente en pacientes con TB, por lo que la conclusión de la guía NICE es que hay alguna evidencia de que los hospitales de día puedan representar una alternativa a la hospitalización en algunos casos, y ninguna de que sean preferibles al tratamiento ambulatorio.

Resumen de la evidencia

1-	El tratamiento en Hospital de Día tras ingreso en la Unidad de Agudos disminuye el número de días de estancia y de reingresos en pacientes con trastorno mental grave ^{440-443, 446, 448}
2+	El tratamiento en Hospital de Día tras ingreso en la Unidad de Agudos disminuye el número de muertes y mejora la adquisición de empleos ^{444, 445, 449, 450}
1-	El tratamiento en Hospital de Día no mejora los resultados con respecto al tratamiento ambulatorio ^{446, 447, 449, 450}

Recomendaciones

En las fases agudas:

- No hay ninguna evidencia a favor del hospital de día en pacientes con manía o comportamientos agresivos o desinhibidos para los que su uso es desaconsejado por la guía NICE¹
- Sin embargo la hospitalización parcial podría ser una alternativa a la atención de pacientes agudos con depresión bipolar grave, o para el tratamiento de cicladores rápidos caracterizados por depresión severa e hipomanía en lugar de la manía, con el objetivo de disminuir los días de hospitalización completa.

Como tratamiento de mantenimiento:

- El hospital de día no parece una alternativa recomendable al tratamiento estándar en general.
- Su uso puede ser tenido en consideración para un paciente bipolar si concurren alguna de las siguientes razones: 1) Para proporcionar rehabilitación a pacientes con limitación funcional 2) Para realizar psicoterapia estructurada o 3) Para asegurar el contacto y seguimiento con el paciente.

6.5.2.6. Centros/unidades de rehabilitación psicosocial, laboral y de inserción en la Comunidad

6.5.2.6.1. Centros/unidades de rehabilitación psicosocial

Los centros o unidades de rehabilitación son dispositivos que ofrecen programas de día orientados al entrenamiento de las habilidades que permiten paliar las consecuencias en términos de deterioro o discapacidad de los trastornos mentales. Son dispositivos que en general han sido diseñados más para atender a personas con otros tipos de trastorno mental grave, tradicionalmente considerado como más deteriorante que el TB como los trastornos esquizofrénicos.

Estudios revisados y visión general de los hallazgos clínicos

En la Guía NICE¹ no se recogen estudios que justifiquen la utilización de estos recursos para personas con TB. Tampoco en nuestra revisión los hemos encontrado.

Recomendaciones

La utilización de recursos específicos de rehabilitación en régimen de día para pacientes con TB debe reservarse para aquellos casos en los que éstos puedan estar indicados por una limitación funcional que los requiera.

6.5.2.6.2. Preparación laboral y empleo con apoyo

Los datos sobre el acceso a la formación y el empleo de las personas con TB son muy discrepantes^{1, 453-455}. Hay estudios que apuntan a que el capital humano que se pierde anualmente a causa del TB es mayor que el debido a depresión mayor^{7, 456}. El trabajo es considerado por las personas con TB como una fuente importante de bienestar^{1, 457}. Existen pruebas de que la capacidad de reconocer y prevenir la aparición de episodios agudos por parte de las personas con TB mejora la adaptación laboral^{1, 380, 384}.

En la guía NICE se revisaron las pruebas de los dos tipos de intervención en este terreno cuya eficacia ha sido demostrada mediante ensayo¹:

- La preparación laboral (*pre-vocational training*) incluye todas las modalidades de intervención en las que se realiza un período de preparación previo a la búsqueda de un trabajo competitivo. Este período puede concretarse mediante trabajo en un medio protegido previo al trabajo normalizado o mediante entrenamiento en habilidades necesarias para buscar o mantener el empleo.
- El término empleo con apoyo se refiere a los programas que pretenden ayudar a los pacientes a acceder de modo inmediato a empleos competitivos y mantenerse en ellos.

En ambas modalidades la motivación de los pacientes puede estimularse, entre otros medios, mediante la adición de una intervención psicológica o el pago por parte del programa.

Estudios revisados

En la Guía NICE se toman en consideración trece ensayos clínicos (Beard 1963, Becker 1967, Bell 1993, Beutel 2005, Blankertz 1996, Bond 1986, Brien 2003, Dincin 1982, Griffiths 1974, Kline 1981, Okpaku 1997, Vauth 2005, Wolkon 1971⁴⁵⁸⁻⁴⁷⁰) que comparan la preparación laboral con el tratamiento estándar desde el hospital o la comunidad, y con modalidades de preparación laboral complementadas con intervenciones psicológicas o pago en metálico (Tabla 26 del Anexo 2). En nuestra revisión no hemos encontrado trabajos que permitan completar este panorama.

En cuanto al empleo con apoyo, en la Guía NICE 2006 se revisan también nueve ensayos (Bond 1995, Cook, 2005, Chandler 1996, Drake 1994, 1999, Gervy 1994, Lehman 2002, Mcfarlane 2000, Mueser 2001⁴⁷¹⁻⁴⁷⁹) que comparan los programas de empleo con apoyo con atención estándar y con la preparación laboral (Tablas 26 y 27 del Anexo 2). Tampoco hemos encontrado en nuestra revisión nuevas aportaciones a este respecto.

Visión general de los hallazgos clínicos

En cuanto a la **preparación laboral**, los resultados son congruentes entre sí. La evidencia parece mostrar que el *Pre-Vocational Training* es superior al tratamiento estándar a la hora de favorecer la inserción laboral (en la tasa de empleo y en la de retención). Los resultados mejoraron aún más si se añadía a la intervención de estudio una intervención psicosocial específica adicional o el pago por la participación en el programa.

Estos resultados sin embargo deben contemplarse con cautela, ya que en la mayoría de los estudios revisados la población sobre la que se realiza la intervención son pacientes con enfermedad mental grave (mayoritariamente esquizofrenia) y muy pocos de los estudios revisados incluyen en su población pacientes con TB (y los que incluyen pacientes con este diagnóstico solo los incluyen en pequeños porcentajes). Además los resultados son poco aplicables a nuestro sistema de salud debido a que la mayoría de estudios analizados se han realizado en Estados Unidos, cuyo patrón estándar es muy diferente al europeo en general y al español en particular. Por otra parte los criterios de exclusión de varios de los estudios revisados son estrictos, lo que puede ocasionar la exclusión de la población de estudio de una parte importante de nuestra población diana, por ejemplo pacientes con abuso de sustancias. Por

último, en la revisión de la Guía NICE¹ se aceptan como probables algunas diferencias que no son estadísticamente significativas (ver tabla de evaluación formal).

El **empleo con apoyo** parece mostrar ventajas tanto frente al tratamiento estándar como a la preparación laboral a la hora de mantenerse en el puesto de trabajo. Al igual que en lo referente a la preparación laboral, la mayoría de los estudios revisados la población sobre la que se realiza la intervención son pacientes con enfermedad mental grave (mayoritariamente esquizofrenia, tienen unos criterios de exclusión muy estrictos y han sido realizados en contextos asistenciales y laborales muy diferentes al nuestro por lo que su aplicabilidad es dudosa. También en este caso en la revisión de la Guía NICE¹ se aceptan como probables algunas diferencias que no son estadísticamente significativas (ver tabla de evaluación formal).

Resumen de evidencia:

1-	La preparación laboral mejora la tasa y retención de empleo comparada con el tratamiento estándar ^{458-460, 463, 464, 470, 480} .
1+	El empleo con apoyo es más efectivo que el tratamiento estándar para el mantenimiento del puesto de trabajo ^{472, 473} .
2++	El empleo con apoyo es más efectivo que la preparación laboral para el mantenimiento del puesto de trabajo ^{471, 474-479} .

Recomendaciones

Con todo, los servicios de salud mental, en colaboración con otras agencias sociales, deberían poder ofertar a las personas con TB preparación laboral y empleo con apoyo.

6.5.2.6.3. Dispositivos sociales para la inserción en la comunidad

Estudios revisados

No hay una revisión sistemática de este aspecto en la guía NICE¹. En nuestra búsqueda hemos encontrado una revisión sistemática de la evidencia en materia de alojamiento, prestación que, en nuestro país, es frecuentemente ofertada desde el Sistema Nacional de Salud.

En un metanálisis de calidad alta (Stephen 2009 ⁴⁸¹) revisan los trabajos que ponen a prueba 44 alternativas de alojamiento en 30 estudios. Clasifican las alternativas residenciales en tres modelos que podríamos denominar:

- Residencia con cuidados y tratamiento
- Residencia con enfoque rehabilitador y objetivos de normalización
- Alojamiento permanente con apoyo

A estos habría que añadir un “alojamiento no estructurado” que incluiría el alojamiento estándar utilizado como control en algunos estudios y alternativas no estructuradas como las ofertadas a personas sin hogar.

Visión general de los hallazgos clínicos

Todas las alternativas estructuradas demostraron mejores resultados que las no estructuradas en estabilidad en el alojamiento, reducción de síntomas psiquiátricos (la residencia con cuidados y tratamiento), reducción de la hospitalización (la residencia con cuidados y tratamiento y el alojamiento permanente con apoyo) y en la satisfacción de los usuarios (el alojamiento permanente con apoyo).

Hay que considerar que se trata de estudios realizados con pacientes con trastorno mental grave y no específicamente con TB.

Resumen de la evidencia

1+	Los usuarios de alternativas de alojamiento estructuradas presentan mayor estabilidad en el alojamiento ⁴⁸¹
1+	Los usuarios de residencia con cuidados y alojamiento permanente con apoyo presenta un reducción de los síntomas psiquiátricos ⁴⁸¹
1+	Los usuarios de alojamiento permanente con apoyo presentan mayor satisfacción con el servicio ⁴⁸¹

Recomendaciones

La provisión de alternativas residenciales estructuradas puede ser considerada como una posibilidad en pacientes con dificultades para mantenerse en un alojamiento autónomo, con gran uso de la hospitalización o con dificultades para mantener la adherencia al tratamiento, adaptando el tipo de alternativa residencial a las necesidades del paciente.

6.5.2.7. Equipos de atención domiciliaria en crisis

En Inglaterra se han desplegado equipos especializados en la atención domiciliaria en crisis con una responsabilidad territorial. Estos equipos podrían ser una alternativa a la urgencia hospitalaria y reducir la estancia en el hospital. En la Guía NICE ¹ se revisan las posibles pruebas de la utilidad de estos equipos en la atención a los pacientes con TB. En nuestro país no existen este tipo de recursos.

Estudios revisados y hallazgos clínicos

Los siete estudios realizados en cuatro países (Inglaterra (Johnson 2005, Muijen 1992 ^{482, 483}), Estados Unidos (Pasamanick 1964, Stein 1980, ^{484, 485}), Canadá (Fenton 1998, Fenton 1979 ^{486, 487}) y Australia (Hoult 1981 ⁴⁸⁸)) arrojan resultados poco concluyentes, salvo quizás en su mejor aceptación por parte de los pacientes ¹. Parece que hay tendencia a la mejoría de variables como mortalidad y hospitalización, aunque los resultados no son concluyentes. Por otro lado no hemos encontrado datos empíricos que apoyen la mejoría de la satisfacción que se refleja en la Guía NICE ¹.

Hay que considerar que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes incluidos en estos estudios padecían TB

Recomendaciones

Las razones para el uso de ésta y otras medidas para favorecer la permanencia en su medio de los pacientes deben contrapesarse con consideraciones sobre los riesgos y la carga familiar.

6.5.2.8. Tratamiento asertivo comunitario

Los equipos de tratamiento asertivo comunitario (TAC) proporcionan atención a un número limitado de pacientes con un trastorno mental grave desde un equipo multiprofesional cuyos miembros comparten la responsabilidad de la atención a cada uno de los pacientes. Estos equipos pretenden hacerse cargo del conjunto de necesidades de atención de estos pacientes proporcionando desde el control o la administración de la medicación hasta las medidas de apoyo social, pasando por los cuidados o la rehabilitación. Trabajan predominantemente en el domicilio o el entorno natural de los pacientes y adoptan una postura asertiva para acercar el tratamiento a personas que no están motivadas a buscarlo por ellas mismas.

Se diferencian de los programas de coordinación de cuidados que hemos incluido en el apartado anterior en que esos pretenden coordinar la acción de diferentes dispositivos y profesionales que pueden actuar simultánea o sucesivamente sobre un paciente, y los de

tratamiento asertivo comunitario pretenden responder desde un solo equipo a las distintas necesidades que este pueda presentar. Existe una modalidad de *Case Management* intensivo que es muy similar al TAC en cuanto a la postura asertiva y a la intensidad del tratamiento, y al bajo número de pacientes a cargo. En los estudios comparativos el TAC y el *Case Management* Intensivo suelen incluirse en el mismo grupo que se denominan de Tratamiento Intensivo.

En España se han puesto en marcha programas de estas características para atender pacientes con trastorno mental grave en general en algunas comunidades autónomas, y para atender a pacientes con características especiales (como las personas sin hogar) en otras. En la Estrategia en Salud Mental del SNS⁴⁸⁹ se proponen los Planes Integrados de Atención para las personas con TMG, en los que se recomienda que se utilicen formas organizativas orientadas a mejorar la continuidad de la asistencia, reducir el número de hospitalizaciones y mejorar el funcionamiento social y la calidad de vida. Los modelos organizativos de referencia que se proponen son el Tratamiento Asertivo Comunitario (TAC) y los Programas de Continuidad de Cuidados (PCC).

Los programas de TAC han sido frecuentemente comparados con otras alternativas de atención como el tratamiento estándar, los programas de rehabilitación proporcionados desde el hospital o los programas de *case management* mediante ensayos aleatorizados.

Estudios revisados

En la Guía NICE se revisaron 13 trabajos que comparaban el tratamiento asertivo comunitario con el tratamiento estándar en Estados Unidos (Bond 1988, 1990, Fekete 1998, Hampton 1992, Hendrickx 1997, Morse 1992, Quinlivan 1995, Rosenheck 1993, Test 1991⁴⁹⁰⁻⁴⁹⁸), Inglaterra (Audini 1994⁴⁹⁹), los países escandinavos (Aberg 1995⁵⁰⁰) y Holanda (Dekker 2002⁵⁰¹). En nuestra revisión, (además de la revisión Cochrane del TAC de 1998 (Marshall 1998⁵⁰²), que está en proceso de actualización), encontramos uno posterior en Holanda de (Sytema 2007⁵⁰³) que confirma los hallazgos de los anteriores. También se han incluido una revisión sistemática que recoge estudios ingleses (Burns 2007⁵⁰⁴), y la reciente revisión Cochrane sobre el Tratamiento Intensivo (que incluye el TAC y el *Case Management* Intensivo) de Dieterich 2011⁵⁰⁵. El estudio de efectividad REACT (Killaspy 2006⁵⁰⁶) que compara el TAC con el tratamiento habitual, que en el Reino Unido incluye a través del *Care Programme Approach* los componentes esenciales del *case management*, encuentra que las diferencias a favor del TAC son menores de las encontradas en los estudios americanos. En la Tabla 28 del Anexo 2 se recogen las características de los estudios.

Se revisaron también cuatro trabajos en los que el término de comparación eran programas de rehabilitación de base hospitalaria (Chandler 1997, de Cangas 1994, Lafave 1996, Marx 1973⁵⁰⁷⁻⁵¹⁰) y seis, todos ellos americanos, en los que se comparaba con programas de *case management* (Bush 1990, Drake 1998, Essock 1995, Jerrell 1995, Morse 1997, Quinlivan 1995^{496, 511-515}).

Visión general de los hallazgos clínicos

Las diferencias a favor del tratamiento asertivo comunitario frente al tratamiento estándar son menos claras en Europa (donde el tratamiento estándar incluye intervenciones orientadas a asegurar el tratamiento) que en Estados Unidos. Allí aparecen diferencias en el número de días de hospitalización y la capacidad de vivir independientemente, así como en las pérdidas en el seguimiento (Tabla 28).

Habría una discreta evidencia a favor de la utilización del tratamiento asertivo comunitario como alternativa a los programas de rehabilitación de base hospitalaria, aunque hay que reseñar que no había pacientes bipolares incluidos en estos estudios (Tabla 28).

Las diferencias, en todo caso, pueden haber sido sobrestimadas en la Guía NICE¹, donde se acepta la existencia de diferencias probables en medidas en las que éstas no son estadísticamente significativas (ver tablas de evaluación formal)

Las comparaciones frente a *case management* fueron favorables en cuanto a la capacidad de mantener un alojamiento estable, pero fueron favorables al *case management* en el número de pacientes perdidos (Tabla 28).

En la reciente revisión Cochrane sobre el tratamiento intensivo (TI)⁵⁰⁵ que incluye el TAC y el *Case Management* Intensivo, se encontró que el tratamiento intensivo es efectivo para

mejorar muchos resultados relevantes para los pacientes con enfermedades mentales graves. En comparación con la atención estándar, se observó que el tratamiento intensivo reduce la hospitalización y aumenta la retención en la atención. También mejoró el funcionamiento social a nivel global, aunque el efecto del tratamiento intensivo sobre el estado mental y la calidad de vida sigue siendo incierto. El tratamiento intensivo es importante al menos para los pacientes con enfermedades mentales graves que están en el subgrupo de pacientes con un nivel alto de hospitalización (cerca de cuatro días/mes en los dos últimos años) y la intervención debe realizarse de acuerdo al modelo original. No está claro, sin embargo, cuál es el beneficio que proporciona el tratamiento intensivo aparte del enfoque menos formal del tratamiento no intensivo.

Hay que tener en consideración que el número de pacientes bipolares incluidos en estos trabajos es muy bajo y en algunos de ellos, como se ha señalado, nulo.

Resumen de la evidencia

1+	El tratamiento asertivo comunitario favorece una menor duración de la hospitalización, una mayor autonomía del paciente y menores pérdidas en seguimiento frente al tratamiento estándar ^{479, 490-506, 516-519} .
1+	El tratamiento asertivo comunitario ofrece mejores resultados en mantenimiento de alojamiento estable comparado con case management ^{495, 496, 511-513, 520} .
1+	El tratamiento asertivo comunitario es más eficaz que los tratamientos rehabilitadores de base hospitalaria ⁵⁰⁷⁻⁵¹⁰ .

Recomendaciones

En el caso de los pacientes con TB, en nuestro país la indicación de programas de tratamiento asertivo comunitario debería reservarse sólo para pacientes con un alto uso de la hospitalización y graves dificultades para implicarse en el tratamiento por otros métodos.

6.5.3. Programas Asistenciales

6.5.3.1. Programa de continuidad de cuidados / *case management*

Los pacientes con TB, como aquellos que padecen otros trastornos mentales graves, con frecuencia utilizan simultánea o sucesivamente dispositivos de atención a la salud mental de distinto tipo en los que son atendidos por diferentes profesionales.

Los PCC, *Case Management* o el *Care Programme Approach* inglés, tienen como objetivos lograr que los pacientes utilicen en todo momento los dispositivos disponibles más adecuados y lo hagan del mejor modo posible, así como coordinar el trabajo de los distintos profesionales – o cuidadores legos – que desde cada uno de esos dispositivos actúan sobre un mismo paciente. Para lograr estos objetivos a cada paciente se le asigna un coordinador de cuidados (o *case manager*) que le acompaña en el proceso de atención y coordina las acciones del sistema sobre el paciente. El grado en el que estos coordinadores de cuidados participan a su vez en el proceso de atención como proveedores directos de cuidados o tratamiento y en el que utilizan de modo planificado su propia relación con el paciente como elemento terapéutico es variable, desde los programas en los que se limitan a gestionar las condiciones para que los pacientes puedan acceder a los servicios, a aquellos llamados de *case management* clínico o intensivo, en los que constituyen un ingrediente central del proceso de atención.

Los resultados esperables de este tipo de programa dependen por un lado del tipo de actuación que realizan los coordinadores de cuidados y, por otro, de la configuración de la red de atención que pretenden coordinar.

Estudios revisados

Para la Guía NICE se revisaron 13 ensayos (Tabla 29 del Anexo 2) que comparaban esta modalidad de atención con atención estándar en Inglaterra (Ford 2001, Holloway 1998, Marshall 1995, Muijen 1994, Tyrer 1995, Tyrer 1979^{449, 521-525}), los países escandinavos (Bjorman 2002⁵²⁶) o los Estados Unidos (Bruce 2004, Curtis 1992, Franklin 1987, Jerrell 1995, Macias 1994, Quinlivan 1995, Solomon 1994^{496, 520, 527-531}). Sólo en dos de ellos^{529, 530} el número de pacientes asignados a cada coordinador de cuidados era superior a 15. Hemos encontrado dos revisiones sistemáticas (Burns 2007 Smith 2007^{504, 518}) y tres ensayos (Burns 1999, Killaspy 2006, Lichtenberg 2008^{506, 516, 517}) publicados con posterioridad.

Visión general de los hallazgos clínicos

En base a estos estudios puede sostenerse que los programas de coordinación de cuidados pueden mejorar los resultados en variables como el número de días de hospitalización o la adherencia a la medicación, aunque no se ha podido demostrar que mejoren la calidad de vida, otras variables clínicas o mortalidad. Los resultados son poco concluyentes, dependen también de las características del estándar con el que se comparan (muy diferentes en los diferentes estudios) y hay que tener en cuenta que, en todos los casos, se llevan a cabo con pacientes que sólo en muy pequeño porcentaje padecen TB (Tabla 29).

En la Guía NICE se consideran cuatro estudios que comparaban programas de *case management* clínico, con otros de enfoque más de gestión de recursos en Inglaterra^{516, 532} y Australia^{533, 534}. Los resultados no son concluyentes en la mayoría de las variables estudiadas, aunque existe una improbable diferencia significativa en mortalidad y número de días de ingreso a favor del *case management* clínico. La guía NICE pasa por alto una diferencia estadísticamente significativa encontrada en uno de los estudios⁵³⁵ en los resultados en cuanto a funcionamiento social obtenidos con la modalidad más intensiva. Las dos revisiones sistemáticas^{504, 518} y los tres ensayos posteriores^{506, 516, 517} que hemos encontrado no aportan información que permita cuestionar las conclusiones de la NICE¹.

En nuestro país funcionan programas de coordinación de cuidados o *case management*, muchas veces desplegados desde los centros o unidades de salud mental, en un buen número de comunidades autónomas^{422, 535}. Aunque, como ha sucedido en los otros países en los que se han desarrollado, se pusieron en marcha pensando sobre todo en trastornos del espectro esquizofrénico, que constituyen la mayor parte de sus beneficiarios. Existe un estudio de efectividad de estos programas sobre datos de un registro acumulativo de casos psiquiátricos en Madrid que demuestra su eficacia en la reducción de días de ingreso y urgencias, pero los pacientes están diagnosticados de esquizofrenia⁵³⁵.

Resumen de la evidencia

1+	Los programas de coordinación de cuidados disminuyen los días de hospitalización, las visitas a Urgencias y mejoran la adherencia a la medicación, aunque no puede afirmarse que lo hagan con la calidad de vida, otras variables clínicas o la mortalidad ^{422, 521, 526, 535} .
----	--

Recomendaciones

Pese a que no existe evidencia de su efectividad en pacientes con TB, los programas de coordinación de cuidados o *case management* podrían ofrecer una vía eficaz para garantizar la continuidad de cuidados y la coordinación de los distintos profesionales que han de actuar simultánea o sucesivamente sobre un mismo paciente con TB.

6.5.3.2. Programas de Atención Temprana

En los últimos años, la acumulación de pruebas de que el pronóstico de trastornos mentales graves como la esquizofrenia depende en gran medida del modo en el que se desarrollan las primeras fases de la enfermedad, han llevado al desarrollo de programas de intervención temprana tanto en Inglaterra^{536, 537} como en los países escandinavos,^{538, 539} o Australia⁵⁴⁰⁻⁵⁴⁵. Estos programas tienen en común la pretensión de facilitar la detección (en las fases iniciales o

en los pródromos) y el tratamiento precoz, con ánimo de retrasar o evitar la aparición de las manifestaciones clínicas del trastorno o disminuir el tiempo de psicosis no tratada, que parece asociarse con la mala evolución. Los programas de intervención precoz han fundamentado la propuesta de intervenciones específicas para cada fase del trastorno.

Se han desarrollado específicamente para esquizofrenia y hay poca literatura específica sobre TB, aunque también existe un importante retraso en el momento de diagnosticar el trastorno y empezar el tratamiento eficaz, lo que haría aconsejable ensayar estrategias en el mismo sentido.

Los equipos de intervención precoz cuyos resultados se evalúan en la guía NICE¹ son equipos multidisciplinares cuyo objetivo es vincularse a los pacientes con síntomas iniciales para disminuir el rango de tiempo de psicosis no tratada. Dentro del concepto de intervención temprana se incluyen la identificación precoz y el tratamiento inicial. Sin embargo, la guía NICE centra su revisión en distintas formas de tratamiento y no aborda la identificación precoz de pacientes con trastornos psicóticos.

Estudios revisados

Para la elaboración de la Guía NICE¹ se tuvieron en cuenta seis ensayos (Craig 2005, Jorgensen 2000, Kuipers 2004, Linszen 1996, Mcgorry 2002, Zhang 1994^{537, 546-550}). En nuestra búsqueda hemos incluido dos estudios posteriores (Bertelsen 2008, Gafoor 2010^{551, 552}) y 6 revisiones sistemáticas (Gottinder 2002, Killackey 2006, Marshall 2006, Olsen 2006, Penn 2005, Singh 2006⁵⁵³⁻⁵⁵⁸) que apuntarían en el mismo sentido.

Visión general de los hallazgos clínicos

Hay indicios de que estas intervenciones son eficaces en personas con primeros episodios psicóticos (aunque no específicamente en bipolares) en términos de prevenir las pérdidas de contacto con los servicios y reducir las hospitalizaciones (Tabla 30 del Anexo 2).

Existen discrepancias entre dos estudios en cuanto a los resultados de funcionamiento global de los pacientes (medidos con la escala Global Assessment of Function (GAF)), ya que en uno de ellos⁵⁴⁷ el resultado a 6 meses es favorable a la intervención, mientras que en el otro⁵⁴⁶ el resultado a 12 meses es desfavorable. El hecho de que las intervenciones recogidas en los estudios sean diferentes podría estar influyendo en esta divergencia de resultados.

En cualquier caso, estos resultados deben ser considerados con cautela ya que dos de los estudios^{537, 548} presentan como criterio de exclusión la concurrencia de problemas o abuso de drogas, que es una variable presente muy frecuentemente en la población que atendemos habitualmente, con lo cual los resultados no serían directamente extrapolables. Además, en ocasiones existen diferencias entre los grupos de intervención y los controles en el número de horas que está disponible el servicio, o la tasa de pacientes por profesional, por lo que los resultados podrían estar influidos por estos factores no estrictamente relacionados con el tipo de intervención (formación de los profesionales, creación de programas específicos para primeros episodios, etc.). Por otra parte, ninguno de los estudios revisados está realizado en nuestro país (2 en Gran Bretaña, 1 en Holanda, 1 en China, 1 en Estados Unidos y 1 en Dinamarca) y lo que en cada estudio se considera tratamiento o cuidado estándar varía enormemente, ya que depende de la estructura, organización y cobertura de los servicios de salud mental de cada país.

Resumen de la evidencia

1+	Los programas de atención temprana a la psicosis previenen las pérdidas de contacto con los servicios y reducen las hospitalizaciones ^{537, 547, 550, 553-558}
----	---

Recomendaciones

La disminución del tiempo de psicosis no tratada ha demostrado mejorar el pronóstico, por lo que sería interesante desarrollar intervenciones específicas que permitieran detectar precozmente a estos pacientes.

En base a estas pruebas convendría extender a las personas con TB los programas de atención precoz que se han desarrollado para personas con otras psicosis. Ello supone articular

atención altamente especializada en diagnóstico, e intervenciones, farmacológicas, psicológicas, sociales, ocupacionales y educativas adecuadas para esta población.

6.5.3.3. Otras propuestas de organización de las intervenciones

Estudios revisados

Para la elaboración de la Guía NICE¹ se tomaron en cuenta estudios que presentaban otras propuestas de organización de las intervenciones sometidas a contraste empírico (Araya 2003, Baker 2001, Blanchard 1995, Dietrich 2004, Finley 2003, Katon 2001, Katzelnick 2000, Mann 1998, Rollman 2002, Rost 2002, Simon 2003, Simon 2000, Unutzer 2002 Wells 2002^{414, 559-571}). Las intervenciones estudiadas pueden agruparse en cinco tipos (Tabla 31 del Anexo 2):

- *Intervención múltiple*: se refiere a intervenciones sistemáticas que incluyen algunos de los siguientes abordajes: psicoeducación, contacto telefónico, asesoría o consulta a un especialista, desarrollo de funciones por profesionales o paraprofesionales o implementación de guías.
- *Intervención múltiple con apoyo telefónico*: usualmente se añade un número limitado de contactos telefónicos con función facilitadora y de monitorización.
- *Cuidados guiados por enfermería*: intervenciones que asignan en una función o responsabilidad específica en una enfermera (general o especialista).
- *Implementación de guías*
- *Manejo del tratamiento farmacológico*: enfocado al manejo de la medicación, incluye también psicoeducación y seguimiento mediante contacto telefónico.

En nuestra revisión hemos encontrado 5 artículos posteriores a la publicación de la última Guía NICE¹. Dos de ellos (Flood 2006, Ruchlewska 2009^{572, 573}) presentan una temática diferente al resto, ya que abordan el impacto de los acuerdos firmados por los pacientes sobre las acciones a realizar en caso de presentar clínica de descompensación el primero, y el segundo de los planes de crisis. Otros dos entrarían en la categoría de intervención múltiple más apoyo telefónico (Bauer 2006, Bauer 2006, Kilbourne 2008^{412, 413, 574}) y el último se refiere a la implementación de guías (Bauer 2008⁵⁷⁵).

Visión general de los hallazgos clínicos

Pese al intento de agrupar las diferentes intervenciones en función de características comunes, la realidad es que cada estudio incluye acciones muy distintas, incluyendo niveles diferentes de intervención (atención primaria, especializada...), por lo que los resultados son escasamente comparables entre sí.

Además de esto, ninguno de los estudios revisados está realizado en nuestro país (14 en Estados Unidos, 4 en Gran Bretaña y 1 en Chile). Esto implica que lo que en cada estudio se considera tratamiento o cuidado estándar varía enormemente, ya que depende de la estructura, organización y cobertura de los servicios de salud mental de cada país, por lo que los resultados no serían directamente aplicables a nuestro sistema de salud.

Por otro lado, la mayoría de los estudios se han realizado en sujetos diagnosticados de depresión, siendo el diagnóstico de los pacientes de TB únicamente en tres estudios^{412, 414, 574}.

Cuando hay resultados concluyentes, en general son favorables a la intervención estudiada, excepto para el riesgo de abandono, que es mayor en los pacientes incluidos en los grupos de intervención múltiple. Por el contrario, los estudios que plantean los cuidados guiados por enfermería encuentran una disminución de este riesgo.

Recomendaciones

Podrían ser de utilidad los programas de atención multidimensional que integran diferentes tipos de intervenciones biológicas y psicosociales.

No hay pruebas de que la mera implementación de guías sea de utilidad.

6.5.3.4. Programas específicos de atención a personas con Trastorno Bipolar

No existen estudios que se ajusten a la metodología elegida en esta guía que comparen programas o unidades específicas para la atención a los pacientes con TB con otras alternativas de tratamiento. Existen diversas experiencias en nuestro país y en base a las mismas se han planteado en el grupo algunas recomendaciones generales. Sería necesario que se realicen estudios posteriores en este campo.

Para los centros de salud mental se recomienda la articulación de programas específicos para TB que organicen la intervención de los distintos miembros del equipo multiprofesional garantizando la provisión de tratamientos farmacológicos y psicosociales y cuidados, apoyo y la relación con atención primaria de salud.

Las unidades especializadas en TB pueden jugar un papel en la atención a casos especiales o en la provisión de segundas opiniones, aunque los pacientes no deberían perder en ningún caso vínculo con los dispositivos estándar que garanticen la necesaria proximidad y el carácter asertivo que requieren algunas actuaciones.

6.5.4. Resumen de recomendaciones

Organización asistencial

Generalidades

Continuidad de cuidados

√	Se debe garantizar la continuidad de cuidados, asegurando que sea un mismo profesional el que actúe como referente para el paciente y sus cuidadores en distintos momentos del proceso.
√	Estas actividades deben estructurarse en base a programas definidos y evaluables basados en la evidencia disponible

Colaboración entre profesionales pacientes, familiares y asociaciones de autoayuda

√	<p>El plan de atención a los pacientes bipolares debe otorgar un papel importante a los autocuidados aunque, en función de la evolución de la enfermedad, en algunos momentos las decisiones pueden tener que ser tomadas por el profesional sanitario en contacto con los cuidadores informales (siempre informando al paciente).</p> <p>El autocuidado puede estar facilitado por las organizaciones de autoayuda que disponen de programas específicos para entrenar el autocuidado.</p>
---	---

Dispositivos

Atención Primaria de Salud

√	<p>Dado que ambos van a actuar secuencial o simultáneamente sobre el paciente, los servicios de atención primaria y especializada deberían establecer programas integrados de atención que deberían incluir¹:</p> <ul style="list-style-type: none">• Control periódico en atención primaria y especializada del estado psicopatológico y el funcionamiento personal y social para asegurar que los síntomas, incluidos los subumbral, son tratados si interfieren en el funcionamiento personal y social.• Protocolos claros para la administración y control de tratamientos farmacológicos y psicosociales.
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Acuerdos claros entre los profesionales de los distintos niveles asistenciales sobre el reparto de tareas y responsabilidades. • Planes de tratamiento escritos y acordados con el paciente y, cuando proceda, con sus cuidadores informales, que promuevan el autocuidado.
--	--

Centros/Unidades de Salud Mental

√	A los pacientes con trastorno bipolar debería ofertárseles en el centro de salud mental, además de atención por un equipo multidisciplinar adaptada a sus necesidades, contacto con un profesional de referencia que asegure la continuidad de cuidados y la coordinación entre los profesionales de ese o otros dispositivos que deben actuar sucesiva o simultáneamente sobre el paciente.
---	--

Unidades de Hospitalización

√	La hospitalización debe considerarse en los pacientes con trastorno bipolar cuando existe un riesgo de que se produzca un daño importante para él o para su entorno. La unidad de hospitalización debe proporcionar un entorno de apoyo, seguro, emocionalmente acogedor e interculturalmente sensible con un alto nivel de compromiso por parte del personal.
---	--

Hospitales de Día

√	La hospitalización parcial podría considerarse una alternativa posible para disminuir la estancia en hospitalización completa en pacientes agudos con depresión bipolar grave o para el tratamiento de cicladores rápidos caracterizados por depresión severa o hipomanía.
---	--

Centros/unidades de rehabilitación psicosocial

√	La utilización de recursos específicos de rehabilitación en régimen de día para pacientes con trastorno bipolar debe reservarse para aquellos casos en los que éstos puedan estar indicados por una limitación funcional que los requiera.
---	--

Programas

Programas de coordinación de cuidados / *case management*

√	Los programas de coordinación de cuidados o case management podrían ofrecer una vía eficaz para garantizar la continuidad de cuidados y la coordinación de los distintos profesionales que han de actuar simultánea o sucesivamente sobre un mismo paciente con trastorno bipolar.
---	--

Tratamiento asertivo comunitario

√	En el caso de los pacientes con trastorno bipolar, la indicación de programas de tratamiento asertivo comunitario debería reservarse sólo para pacientes con un alto uso de la hospitalización y graves dificultades para implicarse en el tratamiento por otros métodos.
---	---

Equipos de atención domiciliaria en crisis

√	Los equipos multidisciplinarios de intervención domiciliaria en crisis pueden suponer una alternativa a la urgencia hospitalaria y la hospitalización.
---	--

√	Las razones para el uso de ésta y otras medidas para favorecer la permanencia en su medio de los pacientes deben contrapesarse con consideraciones sobre los riesgos y la carga familiar.
---	---

Intervención temprana

√	Los pacientes con trastorno bipolar pueden beneficiarse de programas de atención precoz que se han desarrollado para personas con psicosis y que deberían servir para proporcionar una atención altamente especializada en diagnóstico, e intervenciones, farmacológicas, psicológicas, sociales, ocupacionales y educativas adecuadas para esta población y disminuir el período de tiempo en el que el trastorno está presente sin recibir tratamiento adecuado.
---	--

Otras propuestas de organización de la atención

√	La coordinación entre las actividades realizadas en la atención primaria de salud y la atención especializada debe ser garantizada en los términos establecidos en el apartado sobre el papel de la atención primaria de salud.
---	---

Programas específicos

√	Para los centros de salud mental se recomienda la articulación de programas específicos para trastorno bipolar que organicen la intervención de los distintos miembros del equipo multiprofesional garantizando la provisión de tratamientos farmacológicos y psicosociales y cuidados, apoyo y la relación con atención primaria de salud.
√	Las unidades especializadas en trastorno bipolar pueden jugar un papel en la atención a casos especiales o en la provisión de segundas opiniones, aunque los pacientes no deberían perder en ningún caso vínculo con los dispositivos estándar que garanticen la necesaria proximidad y el carácter asertivo que requieren algunas actuaciones.

Inserción Laboral

Preparación laboral

√	Los servicios de salud mental en colaboración con otras agencias deberían poder ofertar a las personas con trastorno bipolar preparación laboral
---	--

Empleo con apoyo

√	Los servicios de salud mental en colaboración con otras agencias deberían poder ofertar a las personas con trastorno bipolar empleo con apoyo.
---	--

Dispositivos Sociales

Alojamiento

√	La provisión de alternativas residenciales estructuradas puede ser considerada como una posibilidad en pacientes con dificultades para mantenerse en un alojamiento autónomo, con gran uso de la hospitalización o con dificultades para mantener la adherencia al tratamiento, adaptando el tipo de alternativa residencial a las necesidades del paciente. Se puede valorar su utilización en aquellos casos que requieran algún grado de supervisión para las actividades de la vida diaria,
---	---

	evidencia de carencia o debilitamiento de los soportes familiares y del fracaso reiterado de otras alternativas de soporte comunitario.
--	---

7. Tratamiento del trastorno bipolar en situaciones especiales

7.1. Tratamiento del trastorno bipolar en la infancia y la adolescencia

En este apartado la pregunta que se van a responder es:

- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para el trastorno bipolar de niños y adolescentes?

El tratamiento del TB en niños y adolescentes plantea a los profesionales una mayor complejidad, ya que si bien en la práctica clínica habitual se han seguido pautas similares a las de la población adulta, se deben tener en cuenta consideraciones específicas de este grupo de edad, tales como su mayor sensibilidad a los efectos secundarios, o la dificultad para establecer una buena relación terapéutica. Cabe señalar que el diagnóstico precoz en población infanto-juvenil es especialmente importante porque el adecuado manejo de la enfermedad puede prevenir la pérdida de oportunidades sociales, educativas y laborales que a la vez influyen en el impacto de la enfermedad en la edad adulta.

Por otra parte existen menos estudios tanto con tratamientos farmacológicos como psicosociales en esta población. En la población pediátrica, para cada una de las medicaciones hay un único estudio disponible para evaluar la eficacia, a excepción del metilfenidato para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) comórbido con TB, en el que hay 2.

En la mayoría de los estudios no es posible diferenciar el efecto de los tratamientos según grupos de edad, ya que el número de pacientes es pequeño como para poder analizar por separado adolescentes y niños. Las limitaciones de reclutamiento hacen que en la mayoría de los estudios incluyan solo TB I o un grupo de pacientes con distintos diagnósticos: TB I y TB II y en ocasiones también TB NOS. En la mayoría de los estudios existe elevada comorbilidad con otros trastornos del eje I, especialmente con TDAH y en ocasiones también con trastorno de conducta o trastorno oposicionista desafiante (TOD). Esto hace que existan limitaciones a la hora de generalizar los resultados a poblaciones en las que la comorbilidad no sea tan acusada.

Estudios analizados

Se han revisado 11 estudios del tratamiento farmacológico en la manía aguda (Del Bello 2007, Del Bello 2006, Del Bello 2002, Findling 2009, Geller 1998, M Haas 2009, Kafantaris 2004, López-Larson 2006, Tohen 2007, Wagner 2006, Wagner 2009^{159, 209, 250, 576-583}); uno de depresión (Del Bello 2009⁵⁸⁴); dos de mantenimiento (Correll 2007, Findling 2005^{304, 585}); y cinco de comorbilidad (Barzman 2006, Findling 2007, Scheffer 2005, Tramontina 2009, Zeni 2009⁵⁸⁶⁻⁵⁹⁰). También dentro de los tratamientos psicosociales se han revisado dos estudios (Fristad 2006, Miklowitz 2008^{591, 592}). No se ha incluido ningún estudio con datos de TB NOS por lo equívoco del concepto, especialmente en población pediátrica, y porque en todos los casos se trata de estudios en los que hay pacientes con distintos diagnósticos (TB NOS, sujetos con riesgo de TB, ciclotimia) y con muy pequeño tamaño muestral, lo que hace muy difícil valorar los resultados referidos exclusivamente a este grupo diagnóstico.

Visión general de los hallazgos clínicos

Los resultados de estos estudios se resumen a continuación y en las Tablas 32 a 40 del Anexo 2 se describen sus características.

Manía aguda

En la manía aguda se ha revisado el uso de antipsicóticos de segunda generación en adolescentes.

Con respecto a la **quetiapina** hay un único estudio⁵⁷⁶ que compara la utilización de dos dosis (quetiapina 400 mg/d, 600 mg/d) frente a placebo. Muestra que es eficaz (cambio en YMRS -14.25 (SE 0.964), -15.60 (0.967) y -9.04 (1.119)) para cada dosis respectivamente (P<0.001) frente a placebo. Hay pocos datos disponibles al estar el estudio en formato póster. Elevado número de abandonos (en torno al 20%). Tasas de efectos adversos metabólicos y cardíacos mayores en los pacientes tratados con quetiapina. Efectos adversos más frecuentes en aquellos pacientes con tratamiento con estimulantes.

Hay otro estudio que compara la **quetiapina frente al valproato**⁵⁷⁷, que presenta un resultado negativo y es de calidad baja.

El estudio con **olanzapina**²⁵⁰, que lo compara frente a placebo, muestra que es eficaz con un elevado tamaño del efecto (0.84 para el cambio en YMRS, NNT respuesta 3.80, 95% CI=2.44–8.54 y remisión: 4.14, 95% CI=2.74–8.53). Sin embargo hay un elevado número de abandonos (20.6% olanzapina) y una importante repercusión de los efectos secundarios, sobre todo a nivel metabólico (NNT/NNH para aumento de peso 2.50/3.80=0.66).

Con la **risperidona** el estudio revisado⁵⁷⁹ muestra que es eficaz, aunque no se reporta el tamaño del efecto en el artículo. No se observó ningún efecto dosis-respuesta, ni diferencias en ninguna de las variables principales o secundarias entre las 2 dosis de risperidona. El NNT calculado a partir de los datos es de 3. Peor tolerabilidad de la dosis mayor, con mayor tasa de abandonos (10% de abandonos con una dosis de risperidona de 0.5-2.5 mg/d, y del 25% con una dosis de 3-6 mg/d); y con una tasa de abandonos por efectos adversos del 6% para la dosis menor, y del 10% para la dosis mayor.

El estudio con **aripiprazol**⁵⁷⁸ compara dos dosis (10 mg/d y 30 mg/d) con placebo y muestra unos resultados de eficacia. El tamaño del efecto no se reporta en el artículo. Se produce un cambio en la variable principal (YMRS) significativo para ambas dosis de aripiprazol frente a placebo (aripiprazol 10 mg -14.2 vs. -8.2; P < .0001 y aripiprazol 30 mg (-16.5 vs. -8.2; P < .0001), con un NNT (calculado a partir de los datos) de 4. Las tasas de abandono son mayores para la dosis más alta de aripiprazol (el 14,3% para la dosis de 10 mg/d, y el 22,2% para la dosis de 30 mg) y también las tasa de abandono debida a efectos adversos (4% frente a 7%).

Con respecto a los anticonvulsivos se han revisado tres estudios que en general han mostrado efectos negativos en esta población. El estudio sobre **valproato de liberación retardada**⁵⁸³ presenta un resultado negativo con una elevada tasa de abandonos (27%). El de la **oxcarbacepina**⁵⁸² también presenta un resultado negativo y una tasa elevada de abandonos (34%). Por último, el de **topiramato**⁵⁹³, presenta importantes deficiencias metodológicas, y también da resultados negativos.

Depresión aguda bipolar

El estudio de **quetiapina** en el tratamiento de la depresión aguda en el TB en niños y adolescentes⁵⁸⁴ muestra resultados negativos y tiene una calidad baja por el pequeño tamaño muestral.

Mantenimiento y prevención de recaídas

Los estudios publicados sobre la utilización del **aripiprazol** en niños y adolescentes como tratamiento de mantenimiento y prevención de recaídas^{304, 585}, son de calidad baja y no son evaluables al no aportar datos de eficacia.

Comorbilidad

En cuanto a la comorbilidad, tan frecuente en niños y adolescentes, existen más estudios para el caso del **Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)**. En concreto se han revisado 4, con aripiprazol, metilfenidato y sales de anfetaminas.

El estudio con **aripiprazol**⁵⁸⁹ es de calidad baja por tener un tamaño muestral pequeño. Tiene resultados positivos y es relevante porque aporta datos de eficacia del aripiprazol en episodios maníacos y mixtos en pacientes bipolares con comorbilidad con TDAH, una población con relevancia clínica, y de ausencia de eficacia de esta medicación para los síntomas del TDAH.

El estudio con **metilfenidato**⁵⁸⁷ es positivo, pero de calidad baja por deficiencias metodológicas. El de Zeni⁵⁹⁰ en cambio es negativo. Los resultados combinados de ambos estudios no permiten concluir que el metilfenidato sea eficaz en esta población, al menos en las dosis y por el tiempo estudiados.

En cuanto a las **sales de Anfetamina**⁵⁸⁸ es positivo, pero tiene poca relevancia clínica por no disponer de la medicación.

En las Tablas 32 a 40 del Anexo 2 se recogen las características de los estudios en manía en niños y adolescentes y la evidencia sobre su uso.

Con lo que respecta a la comorbilidad con los **Trastornos de Conducta y el Trastorno Oposicionista Desafiante** (impulsividad y agresividad asociada con estos diagnósticos), el estudio de **quetiapina en comparación con valproato**⁵⁸⁶ muestra resultados negativos, y tiene una metodología pobre.

Tratamientos psicosociales

En el caso de los niños y adolescentes la utilización conjunta con la medicación de los tratamientos psicosociales, focalizados en la familia y en el paciente, es una práctica imprescindible. Las dificultades metodológicas que se señalaban al inicio en esta población también son de aplicación para este tipo de tratamiento, aunque existen dos estudios de una calidad media sobre dos modalidades diferentes de intervenciones psicoterapéuticas.

La **terapia focalizada en la familia para adolescentes (FFT-A)** adyuvante al Protocolo de tratamiento farmacológico, comparada con el tratamiento habitual mejorado⁵⁹², tiene un resultado positivo solo en lo relativo a la clínica depresiva. Su calidad es media por ser eficaz solo en depresión, heterogeneidad de la muestra y por no aportar datos de tolerabilidad o efectos secundarios. Las pérdidas están en torno al 40% a los 2 años de seguimiento, que son aceptables para una intervención de este tipo y duración. No se hace mención a la presencia o ausencia de efectos secundarios.

La **psicoterapia y psicoeducación multifamiliar** adyuvante al tratamiento habitual,⁵⁹¹ presenta unos resultados positivos para la muestra global, compuesta por niños con trastornos afectivos, cuando se compara con los que están en la lista de espera más el tratamiento habitual. En esta muestra global se produce una disminución significativa en las puntuaciones del “Mood Severity Index” (MSI) en los pacientes con intervención de psicoterapia y psicoeducación multifamiliar comparada con los que están en la lista de espera (MSI: X1,2 = 4.55; P = .03). Sin embargo, no hay datos de eficacia de esta intervención reportados para el subgrupo de TB.

La Tabla 40 recoge las características de los estudios de tratamientos psicosociales en el tratamiento de adolescentes con TB.

Resumen de la evidencia

1+	La risperidona y el aripiprazol son eficaces en el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos o mixtos en adolescentes ^{578, 579} .
1-	La quetiapina es eficaz en el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos o mixtos en adolescentes ⁵⁷¹ .
1-	La olanzapina es eficaz el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos o mixtos en adolescentes ²⁵⁰ .
1+	El uso de ácido valproato de liberación retardada no parece ser eficaz para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos en niños y adolescentes con TB I ⁵⁸³ .

1+	La oxcarbacepina no parece ser eficaz para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos en niños y adolescentes con TB I ⁵⁸² .
1-	El tratamiento farmacológico con tratamiento psicoterapéutico familiar para adolescentes (Family Focused Treatment for Adolescents, FFT-A) puede ser eficaz en pacientes adolescentes con trastorno bipolar con predominio de recaídas depresivas. ⁵⁹²

Recomendaciones

Recomendaciones de tratamiento en niños y adolescentes

√	<p>Manía aguda</p> <p>Para el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos o mixtos, se recomienda el uso de los antipsicóticos atípicos, entre ellos especialmente risperidona, quetiapina y aripiprazol, seguidos de la olanzapina, monitorizando en todo caso los siguientes parámetros ²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia personal y familiar (basal y anual). • Estilo de vida (en cada visita). • Altura, peso e IMC (en cada visita). • Somnolencia y sedación (en cada visita). • Síntomas sexuales (basal, durante el incremento de dosis y luego cada 3 meses). • TA y frecuencia cardíaca (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses). • Glucemia en ayunas, lípidos (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses). • Función renal (basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses). • Efectos extrapiramidales, en especial la acatisia (basal, durante el incremento de dosis, a los 3 meses y luego anualmente). • Discinesias (basal, a los 3 meses y anualmente). • Electrolitos y hemograma con fórmula y función renal (basal y anual). • Prolactina (solo si hay síntomas). • Electrocardiograma (solo si tratamiento con ziprasidona). <p>Quando se prescribe medicación a niños y adolescentes con un episodio de manía aguda, se deben seguir las recomendaciones para los adultos con trastorno bipolar, excepto que (especialmente en niños) los fármacos se deben iniciar a dosis más bajas y realizar el escalado de forma más lenta, siempre que sea posible.</p> <p>Quando exista una respuesta inadecuada a un antipsicótico se puede añadir litio o valproato. El valproato se debe utilizar con cautela en mujeres adolescentes por el riesgo de embarazo y del síndrome de ovario poliquístico (Adaptado de NICE ¹).</p>
A	En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de aripiprazol para el tratamiento agudo de las fases maníacas o mixtas, a pesar de existir riesgo de desarrollo de síntomas extrapiramidales y (aunque en un porcentaje menor) de reagudización de manía.
A	En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de risperidona para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos, teniendo en cuenta el riesgo de aumento de los niveles de prolactina y de peso.
B	En pacientes niños y adolescentes con TB I se recomienda el uso de quetiapina para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos.
B	En pacientes adolescentes con TB I se recomienda considerar el uso de olanzapina para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos, siempre teniendo en cuenta el riesgo de efectos adversos metabólicos y de aumento de peso.
√	<p>Depresión aguda</p> <p>En niños y adolescentes con trastorno bipolar que experimentan síntomas depresivos leves, puede</p>

	<p>no considerarse necesario añadir un tratamiento inmediato, pero deben ser monitorizados semanalmente y se les debe ofrecer un apoyo adicional en casa y en el colegio.</p> <p>Aquellos con síntomas depresivos que necesitan tratamiento deben ser tratados por clínicos especializados. A falta de evidencia específica en esta población, el tratamiento debe ser como en los adultos con trastorno bipolar excepto que se debe considerar siempre añadir una psicoterapia estructurada para tratar la depresión además de la medicación profiláctica.</p> <p>Si no ha habido respuesta a la psicoterapia para la depresión combinada con la medicación profiláctica después de 4 semanas, los prescriptores deben considerar iniciar tratamiento psicofarmacológico para la depresión, siguiendo las pautas utilizadas para el tratamiento de la depresión mayor en niños y adolescentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Añadir fluoxetina, comenzando por 10 mg/d, e incrementando a 20 mg/d si es necesario. • Utilizar un ISRS alternativo (sertralina o citalopram) si no hay respuesta a la fluoxetina en un ensayo adecuado. <p>Si sigue sin haber respuesta se debe derivar a un especialista en trastornos afectivos.</p> <p>Para adolescentes mayores se deben seguir las recomendaciones de tratamiento de la depresión aguda en los adultos (Adaptado de NICE ¹).</p>
B	<p>En pacientes adolescentes con trastorno bipolar con predominio de recaídas del espectro depresivo se puede considerar complementar el tratamiento farmacológico con tratamiento psicoterapéutico familiar para adolescentes (Family Focused Treatment for Adolescents, FFT-A)</p>
√	<p>Tratamiento a largo plazo</p> <p>El tratamiento de mantenimiento de niños y adolescentes con trastorno bipolar debe ser realizado por clínicos especializados. Puesto que no existen estudios específicos disponibles con menores, el tratamiento debe ser como para los adultos teniendo muy en cuenta los efectos secundarios</p> <p>Los padres y cuidadores deberían recibir apoyo para ayudar al paciente a mantener un estilo de vida regular.</p> <p>El centro educativo debe estar informado (con el permiso del paciente y de sus padres) acerca del tratamiento.</p>

7.2. Embarazo y Lactancia

La pregunta a responder es:

- En la paciente embarazada o en período de lactancia con diagnóstico de trastorno bipolar ¿qué consideraciones deberán tenerse en cuenta?

7.2.1. El uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia en mujeres con trastorno bipolar

Esta parte ha sido elaborada tomando como eje principal la guía NICE ¹ ya que es el trabajo más completo publicado en lo que se refiere al tratamiento del TB durante el embarazo, intentándola adaptar a nuestro medio e introduciendo algunos resultados posteriores publicados.

Para las mujeres con TB el embarazo y el posparto es un periodo de riesgo alto ^{594, 595}. Para aquellas pacientes que habitualmente son tratadas por un trastorno mental, el embarazo requiere una revisión de su régimen de tratamiento. Esto es importante ya que hay una evidencia

razonable de que si el trastorno mental no se trata durante el embarazo puede tener un impacto perjudicial y significativo en la salud física y mental de la madre, el feto y el recién nacido. Por ejemplo, una depresión severa no tratada se asocia con mayor riesgo de complicaciones obstétricas, partos en los que el niño nace muerto, intentos de suicidio, cuidados postnatales especiales para el niño, y bebés de bajo peso al nacer⁵⁹⁶. En la esquizofrenia y en el TB también hay un riesgo aumentado de suicidio y un riesgo potencial significativo de exacerbación del trastorno si no se trata y complicaciones obstétricas tales como aumento del parto pretérmino, bebés con bajo peso al nacer, y pequeños para la edad gestacional^{597,598}. También hay evidencia creciente sobre peores resultados en el periodo postnatal en niños cuyas madres no han sido tratadas de su trastorno mental durante el embarazo⁵⁹⁹. En un extenso estudio prospectivo reciente⁶⁰⁰ sobre el índice de recaídas del TB en el embarazo encuentran que hasta el 70% de las mujeres con TB van a experimentar una recaída psicopatológica durante el embarazo. Además el riesgo de recurrencia es 2,3 veces mayor en las que suspendieron el tratamiento respecto a las que no lo hicieron, y la latencia hasta la nueva fase de la enfermedad es más de cuatro veces más corta entre las mujeres que suspendieron el tratamiento⁶⁰⁰. Todos estos factores son importantes a la hora de manejar y tratar adecuadamente a la madre durante el embarazo y a la madre y al niño en el periodo posparto. En algunos casos, el tratamiento eficaz puede ser no farmacológico, pero en una proporción importante de mujeres con TB, el tratamiento farmacológico va a ser aconsejado por un profesional de la salud o la elección de tratamiento que la mujer ha decidido realizar. Hay evidencia importante en el tratamiento de la mayor parte de los trastornos mentales de que las intervenciones farmacológicas tienen beneficios significativos en conseguir remisión, reducir la severidad de la sintomatología y mantener la salud mental^{1,601-605}.

Es bien conocido que muchos fármacos usados en el tratamiento del trastorno mental durante el embarazo pueden ocasionar riesgos, en especial para el feto. Sin embargo, no se ha estudiado bien la magnitud del riesgo asociado al tratamiento farmacológico⁶⁰⁶, el balance del riesgo relativo contra el perjuicio de no tratar el trastorno y los sistemas de comunicarlos a los pacientes^{607,608}. Por ejemplo, en muchas ocasiones, para cuando la mujer descubre que está embarazada, el periodo de mayor riesgo para el feto ya ha pasado. Por tanto, la decisión de interrumpir el tratamiento, y más si se hace de manera rápida, va a acompañarse en un alto porcentaje de pacientes de una recaída durante el embarazo. Y, por el contrario, el posible daño fetal del fármaco al feto ya estaría hecho para cuando se suspende la medicación, y la medida tendría escasa repercusión fetal⁶⁰⁰. Esto debería llevarnos a un replanteamiento del enfoque sobre el tratamiento del TB en el embarazo y sería conveniente informar a la gestante y a su pareja de la casi segura descompensación del TB durante el embarazo. En parte, esta falta de información viene de la falta de ensayos clínicos apropiados con mujeres embarazadas. Además del potencial riesgo teratogénico de los fármacos, hay que considerar el cambio del estado físico de la madre a lo largo del embarazo.

Por lo tanto, nuestro objetivo será sintetizar de la mejor manera posible la evidencia disponible para guiar a los médicos clínicos y los pacientes en el uso adecuado de los fármacos en el tratamiento del TB durante el embarazo y el periodo perinatal.

Una serie de principios básicos deberían guiar la práctica de los clínicos que tratan a mujeres con un TB que están considerando un embarazo, están embarazadas o en el periodo posparto. Estos son:

- Una historia de respuesta a tratamientos previos deberían guiarnos en decisiones de tratamiento futuras.
- Considerar la dosis más baja posible dentro de los rangos recomendados y tener un cuidado especial a la hora de aumentar la dosis. Esto es especialmente importante en los casos en los que se ha identificado un riesgo dosis dependiente.
- El tratamiento en monoterapia sería la opción de tratamiento preferible.
- Deben considerarse cuidadosamente las interacciones farmacológicas con los fármacos no psicotrópicos.
- Informar de los riesgos absolutos y relativos conocidos de tratar el TB, frente a no tratarlo, incluyendo la repercusión que puede tener sobre el feto y la madre la presencia de un TB no tratado.
- Informar sobre el balance de riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico que vaya a usarse durante el embarazo (especialmente en el primer trimestre) y las alternativas a los mismos.

- Intentar dar información escrita sobre el tratamiento, en términos comprensibles para la paciente y su pareja, con el objetivo de que ambos puedan valorar de manera adecuada las posibilidades. Se deberían adoptar por lo tanto las medidas más eficaces para comunicar la magnitud de los riesgos y beneficios. Una vez valorada y explicada toda esta información se obtendrá el consentimiento informado para el tratamiento.
- Los cambios de régimen de medicación deben considerarse para reducir el riesgo de causar daño, pero las desventajas del cambio de régimen también deben ser consideradas.
- Se debería considerar como primera opción el fármaco que se sepa sea menos perjudicial para la madre, el feto y el niño durante el periodo postnatal.
- Un seguimiento más estrecho tanto médico como psiquiátrico, incluyendo la evaluación de los riesgos, de la mujer, el feto y el niño debería ser la norma en todas las mujeres que tomen medicación psicotrópica durante el embarazo y el periodo postnatal.
- Siempre que sea posible, buscar opciones terapéuticas adecuadas para las mujeres que se decantan por la lactancia

7.2.2. Riesgo asociado al tratamiento farmacológico en el embarazo y periodo postnatal

Litio

Los primeros casos de malformaciones congénitas tras la exposición intraútero al litio dieron lugar, en 1969, a la creación del Danish Registry of Lithium Babies. Posteriormente se realizaron registros adicionales que culminaron en la creación del Internacional Register of Lithium Babies⁶⁰⁹ el cual, durante sus primeros años, pudo sobreestimar el riesgo de malformaciones congénitas debidas al uso del fármaco en las gestantes, dado el carácter voluntario de las notificaciones. Hoy en día, sabemos que el uso del litio durante el embarazo está relacionado con la aparición de malformaciones congénitas del orden del 4-12%, comparado con las de la población no tratada, que se estiman entre 2-4%⁶¹⁰. Entre ellas preocupa especialmente la anomalía de Ebstein, cardiopatía congénita grave, que se han encontrado tasas del 0.01% al 0.005% comparado con 0.0005% en la población no tratada con litio, lo que viene a expresar un riesgo relativo mayor que en la población general pero un riesgo absoluto bastante bajo⁶¹⁰. No hay otra evidencia consistente con el aumento de otras anomalías congénitas.

Otros efectos adversos que se han comunicado de forma ocasional son parto prematuro, diabetes insípida nefrogénica, disfunción tiroidea y polihidramnios⁶¹¹. El litio está presente en altas concentraciones en la leche materna y generalmente no se recomienda durante la lactancia.

En términos generales, en las pacientes con un TB y que están considerando el embarazo, si hay otra alternativa, hay que procurar evitar el litio^{611,612}. Por otro lado, la expresión clínica de la anomalía de Ebstein en el neonato puede ser muy variable, desde formas graves con una tasa de mortalidad muy alta, hasta formas más leves. Hoy en día se han descrito casos de tratamiento quirúrgico complejo con éxito en las formas graves, con lo cual, el diagnóstico ecocardiográfico en prenatales es crucial⁶¹³ y se recomienda en las semanas 16-20 de gestación. El periodo de mayor riesgo de malformación cardiaca tiene lugar entre las semanas 2 y 6 de gestación, puede darse el caso de que el feto sea expuesto al litio antes de la confirmación del embarazo, con lo que es muy importante asesorar a las pacientes sobre la importancia de planificación de los embarazos. Individualizando cada caso, el psiquiatra puede plantearse continuar con el tratamiento, ofrecer como alternativa un antipsicótico o la interrupción gradual del litio a lo largo de 4 semanas. La interrupción brusca del tratamiento, en un intento de proteger al feto, aumenta el riesgo de recaída de la madre y no palia apenas los efectos teratógenos tras la exposición medicamentosa⁶⁰⁰. Por ejemplo, en una mujer con TB y embarazo no planificado que se confirma el embarazo en el 1º trimestre y está tomando litio, si la mujer está estable desde hace mucho tiempo y su historia sugiere escaso riesgo de recaída, podría suspenderse el litio gradualmente en 4 semanas, y se debería informar que esta medida no suprime el riesgo de defectos cardiacos en el feto¹.

Si una mujer está tomando litio y planifica un embarazo y no está bien o tiene un riesgo alto de recaída se podría cambiar por un antipsicótico¹, o datos recientes sugieren que en el caso de pacientes con un TB grave, con embarazos previos complicados por su TB y con antecedentes de buena respuesta a litio no se aconseja suspender el tratamiento, tras información de los riesgos y se debería realizar un seguimiento estrecho^{611, 612}.

En las mujeres que requieren o prefieren continuar con el tratamiento con litio durante el embarazo, se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36, luego semanalmente hasta el parto y menos de 24 horas del mismo. Se recomienda fraccionar la dosis de litio en varias tomas para evitar picos de concentración y mantener en la dosis terapéutica más baja posible; el aumento de la excreción renal del mismo durante el embarazo a veces requiere aumentar la dosis, y disminuirla progresivamente la semana previa al parto para aumentar en el posparto a niveles terapéuticos. Durante el parto, la excreción renal del litio disminuye, lo puede suponer toxicidad tanto para la madre como para el recién nacido. Se ha descrito el “síndrome del niño hipotónico” caracterizado por letargia, reflejo de succión deprimido e hipotonía. Las alternativas para disminuir la toxicidad en ese momento son la suspensión del tratamiento antes del parto o la disminución de la dosis a la mitad o la cuarta parte⁶¹⁴, para restablecer niveles una vez el niño ha nacido¹.

La mujer debería tener una adecuada ingesta de líquidos y se recomienda control ecocardiográfico⁶¹¹.

Valproato

Los antiepilépticos poseen un riesgo teratogénico elevado. El valproato parece ser el que se asocia a mayor incidencia de malformaciones congénitas graves. El tipo de malformaciones congénitas más frecuentes son las que afectan al SNC con una incidencia de espina bífida de 2'8% ; otros efectos observados son defectos cardíacos, fisura palatina, anomalías genitales y labio leporino⁶¹⁵⁻⁶¹⁸. Existen estudios de utilización de antiepilépticos en mujeres embarazadas, la mayor parte de ellas con epilepsia. Así, los datos del UK Epilepsy and Pregnancy Register muestran un 2'4% de malformaciones congénitas (0.9 a 6.0) en mujeres con epilepsia que no toman antiepilépticos, 4% (2.7 a 4.4) en pacientes en monoterapia y 6.5% (5.0 a 9.4) en politerapia. El uso de valproato se asocia con una incidencia de malformaciones congénitas graves del 5.9% (4.3 a 8.2), significativamente más elevado que el de otros estabilizadores del humor utilizados habitualmente (carbameceptina 2.3% (1.4 a 3.7), lamotrigina 2.1% (1.0 a 4.0)). Varios estudios han sugerido que el riesgo de malformaciones congénitas graves aumenta a medida que aumenta la dosis, siendo mayor en aquellos casos con dosis de >1gr/día frente a dosis menores^{619, 620} y en politerapia cuando el valproato se combina con otros antiepilépticos. Es importante recordar que el tubo neural se cierra el día 30 de gestación, lo cual es generalmente antes de que el embarazo se haya confirmado. Por esta razón es importante la prevención, se hace muy necesario aconsejar a las pacientes en edad fértil sobre la necesidad de planificar sus embarazos, y así evitar la exposición al valproato en los periodos de mayor riesgo, siempre que sea posible. Además, hay evidencia de que el uso del valproato se asocia con una disminución significativa en el rendimiento cognitivo de los niños nacidos de madres que usaron valproato durante el embarazo^{621, 622} especialmente en lo que se refiere a inteligencia verbal, no obstante estos datos deberán ser confirmados en estudios prospectivos con mayor número de niños⁶²³.

Si se administra valproato, se recomienda no asociarlo con otros antiepilépticos, administrar la dosis diaria repartida en tres o cuatro tomas, y sin sobrepasar los 1.000 mg/día, hacerse controles plasmáticos regularmente y no sobrepasar los 70 µg/7ml⁶²⁴.

Hay evidencia fuerte de que los suplementos de ácido fólico reducen la incidencia de defectos del tubo neural⁶²⁵. Así, se aconseja a las mujeres que estén planificando un embarazo que tomen suplementos de ácido fólico (4-5 mg/d) antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo para reducir el riesgo de alteraciones del tubo neural^{611, 612}. Las mujeres con defectos del tubo neural, o defectos del tubo neural en hijos anteriores, se les aconseja tomar dosis mayores, de 5mg/d. No obstante, no hay evidencia suficiente de que la prescripción de suplementos de ácido fólico en mujeres que toman anticonvulsivos clásicos durante el embarazo reduzca el riesgo de defectos del tubo neural^{611, 612, 626}. Cabe el peligro de que con la prescripción de ácido fólico la mujer crea que su embarazo va a ser seguro y el riesgo de defectos del tubo neural por el valproato haya sido completamente contrarrestado. Se debe informar de que la suplementación con ácido fólico durante el embarazo reduce el riesgo de alteraciones a nivel del tubo neural, pero su eficacia no se ha probado como profiláctico en mujeres embarazadas en tratamiento con anticonvulsivos. Si una mujer está recibiendo

tratamiento con valproato o carbamacepina y está embarazada de menos de 12 semanas, sería prudente iniciar suplementos de ácido fólico, aunque dado que el tubo neural cierra alrededor del día 28 es debatible si esto proporciona alguna protección o no¹. También es recomendable realizar un diagnóstico prenatal adecuado mediante ecografía de alta resolución y determinación de alfa-fetoproteína plasmática en la madre, y si es necesario una ecocardiografía fetal entre la semana 16 y 18 del embarazo⁶¹⁹.

Carbamacepina

La carbamacepina también tiene cierto potencial teratógeno, aunque menor que el valproato. Se asocia con una incidencia más alta de malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural (prevalencia alrededor del 1% comparado con el 0.1% en la población general), hipoplasia digital distal y alteraciones craneofaciales, se calcula un valor de 2.7% de malformaciones congénitas⁶²⁷. Por otra parte, del registro de embarazo y epilepsia del Reino Unido, con 900 exposiciones a carbamacepina, se obtiene un valor del 2.2% (1.4-3.4%). Además, la mayoría de los autores coinciden en señalar que este porcentaje aumenta cuando la carbamacepina se asocia a otros antiepilépticos, y en mayor medida al valproato.

Algunos estudios han sugerido un aumento de malformaciones menores que comparte con otros antiepilépticos: hendidura palpebral de tipo mongoloide, epicanto, microcefalia, hipoplasia ungueal, nariz chata, pliegue epicántico, flitrum largo, retraso del desarrollo^{628, 629}.

De la oxcarbazepina, estructuralmente relacionado con la carbamacepina, cabría esperar menor potencial teratógeno al no generar metabolitos de tipo peróxido. Aunque los datos disponibles no indican mayor riesgo que otros antiepilépticos, el número de pacientes expuestas todavía es insuficiente para extraer conclusiones definitivas⁶¹¹.

En principio, se recomienda evitar el uso de carbamacepina durante el embarazo. Si esto no es posible, se recomienda utilizarla en monoterapia, en la dosis eficaz más baja y repartida en dos o tres tomas al día, controlando los niveles plasmáticos a medida que avanza el embarazo. Dado que también hay riesgo de malformaciones congénitas graves, se recomienda administrar una dosis de 4-5mg/día de ácido fólico durante los tres meses previos al embarazo y el primer trimestre^{611, 612}.

Como ocurre con otros antiepilépticos inductores del metabolismo hepático, la carbamacepina puede ocasionar deficiencia de vitamina K, con el consiguiente riesgo de coagulopatía y hemorragia intracraneal en el recién nacido durante las primeras 24 horas de vida. Estudios recientes recomiendan el uso de suplementos de vitamina K (10mg/día vía oral) para la madre durante el último mes de embarazo y 1 mg intravenoso o intramuscular de vitamina K al recién nacido en las primeras horas tras el nacimiento⁶¹¹.

Sería conveniente también realizar una ecografía de alta resolución en la semana 18-20 de embarazo, determinar la concentración plasmática de alfa-fetoproteína materna o del líquido amniótico. En el caso de que se estime necesario, también podría realizarse una ecocardiografía para el diagnóstico prenatal de alteraciones cardíacas.

Lamotrigina

La lamotrigina es el antiepiléptico de nueva generación del que se dispone de más amplia experiencia durante el embarazo. No hay evidencia consistente de un aumento significativo de malformaciones mayores en niños nacidos de madres que han tomado lamotrigina durante el embarazo^{630, 631}. Datos publicados de revisiones recientes coinciden en señalar que en pacientes cuya historia clínica sugiere el uso de un estabilizador del humor durante el embarazo una opción podría ser la lamotrigina a dosis menores de 200mg/d^{611, 612}.

Sin embargo, el registro norteamericano de antiepilépticos, sugiere que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre podría incrementar el riesgo de fisuras orales⁶¹⁵. De las 564 exposiciones a lamotrigina registradas, hubo 3 casos (0.53%) de fisura de paladar y 2 casos (0.35%) de labio leporino, lo que, si se compara con la prevalencia de la población general, que se estima en 0.016 y 0.021%, respectivamente, la lamotrigina presenta un riesgo relativo de fisura palatina de 32.8 (95% IC, 10.6-101.3) y un riesgo relativo de labio leporino de 17.1 (95% IC, 4.3-68.2). Como consecuencia de estos resultados, las autoridades sanitarias pusieron en conocimiento de los profesionales una nota informativa que alertaba sobre este posible riesgo⁶³². Estos hallazgos, obtenidos de un único estudio, necesitan ser confirmados por otros estudios con

mayor número de mujeres, especialmente porque, hasta la fecha, el resto de registros existentes no ha corroborado el incremento del riesgo detectado en el registro norteamericano.

La prevalencia de malformaciones congénitas graves, observadas en el registro norteamericano, fue de 2.7% (95% IC, 1.5-4.3%)⁶³³. El que se obtiene de la última actualización del registro internacional de la lamotrigina en embarazo, establecido por GlaxoSmithKline en 1992, y hasta el 31 de Marzo 2009, tiene registrados 35 casos de malformaciones congénitas graves entre 1.439 exposiciones a lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo, lo que supone un 2.4% (95% IC, 1.7%-3.4%). Este registro, además, informa sobre 9 casos entre 412 exposiciones durante el mismo periodo a lamotrigina en combinación con otro antiepiléptico que no incluye valproato 2.2% (95% IC, 1.1-4.3%), y 16 casos entre 147 exposiciones a lamotrigina más valproato 11.2% (95% IC, 6.5-17.3%)⁶³⁴.

El registro del Reino Unido⁶¹⁶ documentó 21 casos de malformaciones congénitas graves entre 647 exposiciones a lamotrigina durante el embarazo, lo que supone un 3.2% (95% IC, 2.1-4.9%), valor que tampoco resulta significativo frente al de la población general. Sin embargo, al igual que sucedía con la utilización de valproato, observaron una relación positiva entre la dosis de lamotrigina y el aumento de la tasa de malformaciones congénitas graves observadas, que fue del 5.4% (95% IC, 3.3-8.7%) cuando la dosis diaria total era superior a 200mg/día. Este hecho tampoco ha podido ser corroborado por el registro internacional de Glaxo⁶³⁴.

Además, la ficha técnica del producto refleja que la “lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa”. Existe un riesgo aumentado de malformaciones en mujeres tratadas con un inhibidor de los folatos durante el embarazo. Sin embargo, estudios toxicológicos con lamotrigina en animales a dosis excesivas para las dosis terapéuticas usadas en humanos no mostraron efectos teratogénicos.

En cuanto al tipo de malformaciones congénitas graves, descritas tras la exposición de lamotrigina durante el embarazo, no difieren de las observadas con otros antiepilépticos. Tampoco se han comunicado alteraciones dismórficas típicas de otros antiepilépticos clásicos.

Hay datos insuficientes sobre el uso de lamotrigina en el embarazo en humanos para evaluar su seguridad. La lamotrigina no debería usarse en el embarazo al menos que, en la opinión del médico, los beneficios del tratamiento para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Durante el embarazo suceden cambios fisiológicos que pueden afectar a la concentración de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se han comunicado disminuciones de la concentración de lamotrigina durante el embarazo, por lo que se recomienda efectuar ajustes de dosis que sean necesarios para mantener la respuesta clínica. En el posparto será necesario volver a disminuir la dosis para evitar toxicidad. Preferiblemente, debería ser utilizado en monoterapia a la dosis mínima eficaz. Mientras no se confirme adecuadamente la relación entre la dosis de lamotrigina y su efecto teratogénico, se recomienda no sobrepasar la dosis de 200mg/día y ser monitorizadas de cerca durante el embarazo y posparto.

No se conoce mucho acerca de los efectos de la lamotrigina y el niño lactante pero dado el riesgo serio y potencial de rash asociado a la lamotrigina, no se recomienda la lactancia ya que solo se conocen casos anecdóticos¹.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se han asociado en el primer trimestre del embarazo con aumento del riesgo de malformaciones, por ejemplo, hendidura palatina⁶³⁵⁻⁶³⁷ y problemas adaptativos en el recién nacido; si es posible se aconseja usar la dosis mínima eficaz, de vida media corta e intentar la retirada previa al parto⁶¹².

Hoy en día el principio activo sobre el que se dispone de mayor experiencia sigue siendo el diazepam, pero los datos actuales indicarían que no sería la benzodiazepina de primera elección; autores con gran experiencia en el campo consideran que el lorazepam sería la benzodiazepina de elección, de la misma opinión es la American Academy of Pediatrics. Otros autores abogan por el uso del clonazepam durante la gestación. No deberían usarse en la gestación el flurazepam, quazepam y el triazolam⁶²⁴. También se ha sugerido el uso de algunos hipnóticos como alternativas, tales como el zolpidem, sin embargo parece que no hay suficiente información aún al respecto, y se aconsejaría en principio prudencia en las gestantes^{638, 639}.

Así, habría que intentar evitar el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre, especialmente en las semanas 3^a a la 11^a, siempre que sea posible y tengamos una alternativa

razonable; de necesitar alguna benzodiacepina parece que el lorazepam y clonazepam serían las de primera elección. Si la paciente está tomando, la supresión no debe ser brusca. Durante el segundo trimestre pueden usarse si son necesarias, aconsejando igualmente el lorazepam o clonazepam y en el tercer trimestre pueden usarse hasta dos semanas antes de la fecha prevista de parto; los estudios actuales se decantan preferentemente por el lorazepam, especialmente si se continúa administrando hasta casi el final del parto^{638, 640}.

Se han descrito algunos síndromes peri natales como el “síndrome del lactante hipotónico”, y un cuadro de “abstinencia neonatal”⁶⁴¹.

Respecto a las secuelas postnatales en el desarrollo, algunos autores señalan un “síndrome comportamental de exposición a benzodiacepinas” consistente en retraso de crecimiento con dismorfia, retraso mental y psicomotor. No obstante, otros autores niegan su existencia⁶²⁴. Sería necesario realizar más estudios de seguimiento longitudinal para evaluar de manera adecuada este hecho, dado que los resultados actuales no son suficientes.

Antipsicóticos

Hay algún indicio sobre un pequeño riesgo de malformaciones asociado con el uso de antipsicóticos (3.5% comparado con 1.6%), aunque no está claro si puede estar relacionado con la enfermedad de base (la información es muy limitada)^{642, 643}.

Hay poca evidencia que distinga entre antipsicóticos de primera o segunda generación, y en estudios recientes no se encuentran datos definitivos de asociación entre antipsicóticos (de primera o segunda generación) y un riesgo aumentado de malformaciones u otros efectos adversos⁶⁴⁴; si hay evidencia de una posible asociación entre olanzapina y pre-eclampsia, bajo peso al nacer y complicaciones metabólicas en el embarazo (diabetes gestacional, aumento de peso)^{611, 645}.

Hay alguna duda sobre la acumulación de clozapina en el feto y que pueda producir un síndrome del niño hipotónico (sopor, hipotermia, respiración apneica, succión débil..), se han descrito casos aislados de convulsiones neonatales¹; tampoco se ha encontrado que la clozapina se asocie a un mayor riesgo de malformaciones fetales y en estudios recientes se ha observado un mayor riesgo de incremento de peso y desarrollo de diabetes tipo 2.

No hay datos de mayor riesgo de malformaciones con haloperidol y risperidona, encontrando mayor riesgo de sintomatología extrapiramidal neonatal. Hay algún caso en la literatura de risperidona inyectable con normalidad hasta el nacimiento del niño y durante los 8 meses siguientes⁶⁴⁴. Todavía no hay datos disponibles sobre paliperidona y escasa información sobre quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y amisulpiride, aunque no hay evidencia de teratogenicidad ni toxicidad neonatal en los casos expuestos.

Existe preocupación acerca de la acumulación de antipsicóticos en la leche materna y el impacto potencial en el niño¹ y aunque la concentración de antipsicóticos típicos o atípicos en la leche materna es muy baja lo que protege de efectos tóxicos, hay pocos datos sobre los efectos a largo plazo⁶¹¹. Los datos sobre la toxicidad neonatal a largo plazo son muy limitados y, en los estudios no controlados de seguimiento, no se ha observado evidencia de toxicidad⁶⁴⁴.

Antidepresivos

Para los antidepresivos como grupo, no hay evidencia de un riesgo de malformaciones aumentado pero se ha sugerido un riesgo potencial de abortos espontáneos⁶⁴⁶⁻⁶⁴⁸

Para los ISRS no se ha informado de un riesgo mayor que con otros antidepresivos y hasta 2005 estaban considerados como relativamente seguros, pero basándose en una serie de estudios publicados la FDA⁶⁴⁹, y otros organismos sanitarios y médicos, publicaron un aviso (*warning*) en el que se recomendaba evitar el empleo de paroxetina durante el embarazo y la cambió de clase C a clase D de su clasificación por riesgo de malformaciones cardiovasculares¹. Hay estudios posteriores que no han podido replicar estos hallazgos y en una revisión reciente sobre el tema concluyen que los datos son demasiado controvertidos para confirmar o excluir la teratogenicidad asociada a paroxetina⁶⁵⁰. Mientras esta polémica se aclara con datos fiables y concluyentes, conviene evitar el uso de paroxetina durante el embarazo.

Sobre los IMAOS y el riesgo de malformaciones hay evidencia limitada mientras que con los nuevos antidepresivos no hay evidencia del riesgo aumentado, aunque se recomienda cautela con el uso de venlafaxina. Hay información acerca del impacto en el niño, incluyendo parto

prematureo, la posibilidad de un síndrome serotoninérgico o de retirada y de los efectos sedantes de algunos antidepresivos¹.

Acercas de los efectos a largo plazo, es un área muy poco estudiada y se necesitarían más estudios en este terreno.

7.2.3. Recomendaciones

Recomendaciones en el embarazo y la lactancia

Principios generales del tratamiento del TB en las mujeres que están considerando un embarazo o que están embarazadas

√	Se debería informar de los riesgos posibles o conocidos de tratar el trastorno bipolar durante el embarazo frente a no tratarlo, incluyendo la repercusión que puede tener sobre el feto y la madre la presencia de un trastorno bipolar no tratado, también el riesgo de recaída en el posparto y el potencial efecto de la medicación sobre la fertilidad.
√	Se debería considerar un mayor número de visitas al especialista de salud mental y trabajar estrechamente junto con los obstetras.
√	Sería conveniente que toda mujer embarazada con trastorno bipolar pudiera contar con la posibilidad de un apoyo psicoterapéutico desde el inicio del embarazo hasta el puerperio.
√	Se debería desarrollar lo antes posible junto con la paciente y pareja un plan en el que conste el consentimiento informado escrito del tratamiento durante el embarazo, parto y periodo postnatal, y compartir la información continuamente con su ginecólogo y médico de atención primaria y ser considerado embarazo de alto riesgo. La información acerca de la medicación debería incluirse en el plan del parto y en las anotaciones de cuidados postnatales.
√	Si una mujer embarazada con trastorno bipolar está estable con un antipsicótico y es probable que tenga una recaída sin medicación, debería mantener el tratamiento antipsicótico a la dosis más baja posible, y monitorizar la ganancia de peso y la glucemia, ante el elevado riesgo de desencadenarse una diabetes.
√	Los siguientes fármacos se deberían evitar prescribir de rutina en una mujer embarazada con trastorno bipolar: <ul style="list-style-type: none"> • Litio • Valproato • Carbamacepina • Paroxetina • Lamotrigina • Tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas

Mujeres que pueden planificar un embarazo

√	En mujeres con un trastorno bipolar que están considerando quedarse embarazadas, si hay otra alternativa, generalmente se debería aconsejar discontinuar el tratamiento con valproato, carbamacepina y lamotrigina, y considerar un tratamiento profiláctico alternativo (como un antipsicótico).
√	A las mujeres que están tomando un antipsicótico y están planificando un embarazo, se les debería avisar que el aumento de los niveles de prolactina asociados a algunos antipsicóticos reducen las posibilidades de concepción y considerar un tratamiento alternativo.
√	Si una mujer en tratamiento profiláctico con litio planea quedarse embarazada, se deberían considerar las siguientes opciones:

	<ul style="list-style-type: none"> • Si la paciente está eutímica, asintomática desde hace mucho tiempo y se consideran pocas probabilidades de recaída, se podría optar por la supresión de la medicación, después de una adecuada información sobre riesgos y beneficios, de manera paulatina, incrementando las visitas de seguimiento y dejando abierta la posibilidad de reiniciar el tratamiento a partir del segundo trimestre si fuera necesario. • Si la paciente no está bien o tiene un riesgo alto de recaída: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cambiar gradualmente a un antipsicótico. ○ Continuar el tratamiento con litio, tras exponer los riesgos en un consentimiento informado escrito, sobre todo si la mujer ha tenido embarazos previos complicados con trastorno bipolar, y más si los síntomas respondieron entonces bien al litio. • Si la mujer desea suspender el tratamiento estabilizador, hacerlo siempre de forma gradual y si es posible reintroducir la medicación estabilizadora en el segundo trimestre si no tiene pensado la lactancia y sus síntomas han respondido mejor a litio que a otros fármacos en el pasado • Si la mujer continúa tomando litio durante el embarazo se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36, luego semanalmente hasta el parto y menos de 24 horas tras el mismo. Sería conveniente fraccionar la dosis de litio hasta en cuatro tomas al día durante el embarazo así como control ecocardiográfico durante las semanas 18-20 de gestación.
√	Si una mujer que está planificando un embarazo tiene un episodio depresivo tras dejar la medicación profiláctica, se ofrecerá terapia psicológica, si no responde sería conveniente tratarla igual que la depresión bipolar en paciente no embarazada y se aconsejará posponer planificación embarazo hasta recuperarse.

Mujeres con un embarazo no planificado

√	Si una mujer con trastorno bipolar tiene un embarazo no planificado: <ul style="list-style-type: none"> • Se debería confirmar el embarazo lo antes posible. • Si está tomando valproato, carbamacepina o lamotrigina sería conveniente aconsejar su retirada, intentar sustituirlo por un antipsicótico como medicación profiláctica. • Si se confirma el embarazo en el primer trimestre y está tomando litio, si la mujer está estable desde hace mucho tiempo y su historia sugiere escaso riesgo de recaída, podría considerarse, tras adecuada información de riesgos beneficios, la suspensión del litio gradualmente en 1-2 semanas, y sería conveniente informar que esta medida no suprime el riesgo de defectos cardíacos en el feto; si tiene un alto riesgo de recaída podría ser más adecuado mantener el tratamiento. Si se suspende la medicación se ofrecería un antipsicótico como medicación profiláctica.
√	Si la mujer continúa con el tratamiento con litio durante el embarazo, se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36. Después, semanalmente, hasta el parto y 24 horas tras el mismo. Habría que ajustar las dosis para mantener las litemias en rango terapéutico y asegurarse de que la paciente ingiera una cantidad adecuada de líquido.
√	Sería conveniente ofrecerle la posibilidad de un screening apropiado y consejo sobre la continuación del embarazo, la necesidad de monitorización adicional y los riesgos para el feto si permanece con la medicación.
√	Si la mujer continúa con un embarazo que no ha sido planificado, sería conveniente que el recién nacido tenga una valoración pediátrica completa, así como ayuda tanto médica como social para la madre y el niño.
√	Si se identifican malformaciones congénitas sería conveniente ofrecer consejo. Debe proporcionarse apoyo psicológico a una mujer que concibe un niño con malformaciones, tanto si decide continuar con el embarazo como si no.

Episodio agudo de manía en mujeres embarazadas

√	Si una mujer embarazada que no toma medicación desarrolla un episodio maniaco agudo se debería considerar un antipsicótico, de ellos del que se tiene más datos de seguridad es el haloperidol, a la dosis más baja posible y monitorizar estrechamente a la mujer.
√	Si una mujer embarazada desarrolla un episodio maniaco agudo mientras está tomando medicación profiláctica, se debería: <ul style="list-style-type: none"> • Comprobar la dosis del tratamiento y su adherencia. • Aumentar la dosis si la mujer está tomando un antipsicótico o considerar el cambio a un antipsicótico si no lo está tomando. • Si no responde a los cambios del tratamiento o la dosis y la manía es grave considerar el uso de TEC, y excepcionalmente litio.

Episodio agudo de depresión en mujeres embarazadas

√	Para síntomas depresivos leves en una mujer embarazada con trastorno bipolar se debería considerar tratamiento psicológico.
√	Para síntomas depresivos moderados-graves en mujeres embarazadas con trastorno bipolar se debería considerar: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento psicológico para síntomas moderados. • Tratamiento combinado de psicoterapia con medicación en episodios depresivos graves. • Hay que tener en cuenta la falta de datos en el embarazo o los posibles efectos adversos de algunos de los regímenes terapéuticos indicados en la depresión. Si está en tratamiento estabilizador con litio se debería comprobar si toma la dosis adecuada y ajustarla, teniendo en cuenta el riesgo de defectos cardíacos en el feto en el primer trimestre. La quetiapina debería ser considerada aunque hay que tener en cuenta que los datos en embarazo son limitados. • En casos que se decida y haya respuesta previa a antidepresivos, los ISRS (excepto paroxetina) en combinación con tratamiento profiláctico sería preferible a otros antidepresivos porque es menos probable un viraje con ISRS que con ADT. Hay que monitorizar estrechamente si hay signos de viraje y suspender los ISRS si el paciente comienza con sintomatología maníaca.
√	La TEC podría considerarse en casos graves resistentes al tratamiento.
√	Se debería informar a las mujeres que toman antidepresivos durante el embarazo de los efectos potenciales de los antidepresivos en el neonato.

Cuidados en el periodo perinatal

√	Las mujeres que reciban tratamiento con litio deberían dar a luz en un hospital que cuente con un psiquiatra y ser monitorizadas estrechamente por el equipo obstétrico. Debería revisarse el equilibrio de líquidos, por el riesgo de deshidratación y toxicidad del litio.
√	Después del parto, si no está tomando medicación y tiene un riesgo elevado de recaída, se debería reiniciar el tratamiento eutimizante tan pronto como la paciente está medicamente estable (cuando se restablezca el equilibrio electrolítico).
√	Si una mujer está tomando litio y tiene un alto riesgo de recidiva maníaca en el periodo postnatal, se debería considerar añadir un antipsicótico.
√	Si la mujer presenta síntomas maniacos graves o psicóticos en el periodo intraparto, deberíamos pensar en sedación rápida con un antipsicótico, mejor que con benzodiazepinas por el riesgo de síndrome hipotónico en el niño. El tratamiento se debería hacer en colaboración con anestesia.

Lactancia

√	<p>Las mujeres con un trastorno bipolar que estén tomando medicación psicotrópica y opten por la lactancia se debería:</p> <ul style="list-style-type: none">• Informar de los riesgos beneficios de la lactancia.• No recomendar la lactancia si está tomando antiepilépticos de los que no existen datos suficientes; tampoco se recomienda con litio o benzodiazepinas. Se debería ofrecer un tratamiento profiláctico diferente que pueda usarse durante la lactancia. La carbamacepina y el valproato son fármacos compatibles con la lactancia.• Si ya tomaban un antipsicótico durante el embarazo se recomienda mantener el mismo. El riesgo asociado al uso de antipsicóticos parece mínimo aunque hay que tener en cuenta la escasez de datos. Si se inicia un tratamiento antipsicótico de novo se recomienda la opción más segura entre los de mejor perfil de efectividad para cada caso. Se dispone de más datos de seguridad de antipsicóticos típicos y de entre los atípicos risperidona y quetiapina tienen un perfil favorable de relación riesgo-beneficio. No se recomienda clozapina ni olanzapina en este período por un mayor riesgo de reacciones adversas.
√	<p>Si precisa un tratamiento antidepresivo los ISRS serían una buena opción, aunque no la fluoxetina ni el citalopram.</p>

Cuidado del niño

√	<p>Los niños nacidos de madres que han tomado fármacos psicotrópicos durante el embarazo deberían ser monitorizados por los posibles efectos adversos de los fármacos, toxicidad o retirada (por ejemplo, síndrome del niño hipotónico, irritabilidad, llanto continuo, temblores, tiritonas, inquietud, hipertonia, dificultades para la alimentación y el sueño y raramente crisis). Si a la madre se le prescribió antidepresivos en el último trimestre, estos síntomas pueden ser debidos a un síndrome serotoninérgico más que a un síndrome de retirada, y se debería monitorizar cuidadosamente al neonato (Adaptado de NICE ¹).</p>
---	---

8. Visión de las personas afectadas y sus familias

Toda guía clínica se ha de basar en una revisión sistemática de las pruebas científicas. Se vuelca en ella el conocimiento acumulado por los investigadores con su trabajo y su experiencia con el fin de reducir la variabilidad existente en la manera de abordar determinadas áreas de práctica clínica y disminuir así la incertidumbre del clínico.

Los protagonistas de la enfermedad, las personas que en algún momento han sido diagnosticadas y sus allegados, acumulan también una considerable experiencia adquirida a lo largo del tiempo que han convivido con el diagnóstico y los servicios de atención. Ellos poseen unos conocimientos difíciles de expresar e incorporar a los datos obtenidos de estudios clínicos pero que resultan muy relevantes de cara a la mejora de la calidad asistencial y a la satisfacción de los usuarios con la atención recibida. Por este motivo se hace imprescindible aprovechar sus aportaciones para la construcción de las guías clínicas.

En la medida en que es todavía muy infrecuente en nuestro país que los usuarios participen como investigadores en los estudios clínicos, la única manera en la que pueden aportar su contribución es a través de sus vivencias, de su historia de vida. Para este tipo de cuestiones es particularmente adecuado el uso de metodologías de corte cualitativo como la utilizada en este trabajo.

Uno de los objetivos de la realización de esta GPC sobre Trastorno Bipolar era el incorporar esta experiencia adquirida por las personas afectadas y sus familiares al conjunto de recomendaciones que se realizaran a los profesionales. Por ello se planteó la realización de un estudio cualitativo sobre la visión de las personas afectadas y sus familias. El informe completo sobre dicho estudio cualitativo y su metodología se recoge en el Anexo 7; en este apartado se presentará una síntesis del mismo y las recomendaciones.

El estudio ha tenido como **objetivos**:

- Obtener mediante un procedimiento reglado de corte cualitativo, las recomendaciones de los protagonistas en cuanto a aspectos de las intervenciones y organización de los servicios en relación al abordaje del TB.
- Cotejar estas recomendaciones con las obtenidas a partir de la revisión de la evidencia.
- Incorporar el resultado a la guía.

Se ha utilizado una **metodología** de investigación cualitativa utilizando como procedimiento de recogida de la información los grupos focales, teniendo en cuenta los criterios de calidad habituales.

La **selección de los participantes** se realizó contando con el apoyo del movimiento asociativo, a través de FEAFES, la Fundación Mundo Bipolar y la Asociación Bipolar de Madrid. El proceso de información, selección de participantes y realización de los grupos se describe en detalle en el informe final en el Anexo 6, así como las características de los participantes del grupo de familiares y del grupo de personas afectadas.

Los **grupos focales** fueron conducidos por dos moderadores con experiencia en abordajes grupales tanto en el ámbito clínico como de la investigación. No tenían ninguna relación terapéutica con los participantes y su lugar de trabajo es una comunidad autónoma diferente. Previamente a la celebración de la sesión se solicitaba el consentimiento para su grabación en audio y video y se rellenaba un cuestionario individual y anónimo de datos básicos. Con cada grupo se celebraron dos sesiones entendiendo que la primera se orienta a generar el máximo de información que permita la dinámica grupal. En la segunda se pide al grupo que participe en el análisis de los resultados, pidiéndole que evalúe, matice e incremente los resultados de un primer análisis en fresco que hacen los conductores entre una y otra sesión.

La **transcripción y análisis de los grupos** se realiza tras la celebración del grupo, obteniendo un texto que se analiza como un discurso único. El discurso de grupo no se limita a formular recomendaciones sino que también introduce descripciones y narrativas personales, así como críticas y valoraciones. Para este trabajo se han utilizado fundamentalmente las quejas y las recomendaciones, con especial énfasis en estas últimas.

La **técnica de análisis** se basa en la teoría fundamentada con extracción mediante un procedimiento de abstracción de categorías a partir de similitudes entre diferentes partes del discurso. En nuestro caso se han definido las categorías como recomendaciones y su listado agrupado por temas es el resultado final. Los resultados de este estudio son descriptivos y no interpretativos.

Las fases del análisis han sido:

- Transcripción y lectura repetida
- Extracción de los segmentos de texto que hacen referencia a quejas y recomendaciones.
- Agrupación de estos fragmentos de texto en categorías redactadas como recomendaciones.
- Adscripción a cada categoría los fragmentos de texto que les corresponden para aclarar y ejemplificar el significado de las categorías.
- Tanto para el discurso de los usuarios como el de los familiares considerados en su conjunto, se hace una comparación de las aportaciones de los grupos con las procedentes de la evidencia científica.

El **informe final** está constituido por los listados de recomendaciones agrupadas con las aportaciones de los dos grupos. Incluye también el análisis de la calidad del trabajo y una evaluación de sus limitaciones (ver Anexo 7).

Los **resultados** del estudio se recogen por orden de relevancia otorgada en la discusión grupal y se ponen en formato de recomendación, con validación por los participantes. En el informe final estas recomendaciones se acompañan de citas textuales, entrecomilladas, que dan cuenta de la riqueza y la intensidad en la expresión de los asuntos tratados. Estas recomendaciones se presentan diferenciadas para el grupo de familiares y para el de usuarios.

Grupo de familiares

De manera fundamental y apoyado por todos los participantes, un aspecto crucial, presente de manera transversal durante toda la reunión es la necesidad de accesibilidad del familiar hacia el profesional de referencia del afectado, y la necesidad de coordinación familia-terapeuta-afectado en los distintos momentos de la enfermedad.

Recomendaciones generales

√	El profesional de referencia de una persona afectada por un trastorno bipolar debería ser accesible a la familia del afectado, y considerar la información aportada por la familia como cuidadores principales. La relación entre familiares y profesionales debería ser abierta y flexible, conjugando el derecho a la confidencialidad del paciente con su derecho y el de su familia a ser bien cuidados.
√	Las intervenciones han de ser coordinadas, concretas y deben responder a las necesidades del paciente. El peso de esa coordinación lo ha de llevar el profesional referente. La oferta de servicios debe responder a las necesidades de los distintos momentos de la enfermedad, y las intervenciones deben ser orientadas y tramitadas por el profesional o el equipo referente en colaboración con el afectado y la familia.
√	Se debería dar información desde el inicio del contacto con los servicios de salud mental, aunque no se conozca el diagnóstico con certeza. Se deberían transmitir a afectado y familia las posibilidades diagnósticas en un lenguaje comprensible junto a una información general y unas pautas de manejo básicas.
√	Se debe dar el mismo trato al trastorno bipolar que a otras enfermedades físicas, en un doble sentido: se deben ofrecer todos los niveles de atención o todos los recursos que en otras enfermedades físicas, y no se deben dejar de tratar enfermedades físicas que pueden estar presentándose por el hecho de tener diagnosticada una enfermedad mental.
√	Los psiquiatras deben ser reactivos a los cambios, o a la ausencia de estos, probando nuevas

	opciones terapéuticas en un tiempo razonable.
--	---

Situaciones de crisis

Predomina la opinión de que si la comunicación con los profesionales fuera fluida se evitarían bastantes situaciones de crisis. Las situaciones de crisis en las que se llega a ingresos y a medidas coercitivas son vividas tanto por familiares como por afectados como algo traumático, que se debe intentar prevenir.

√	Deben potenciarse intervenciones más tempranas y de carácter preventivo, educando a los familiares en pautas de reconocimiento y escuchando la información relevante que aportan con el propósito de evitar situaciones de internamiento.
√	Los procedimientos de internamiento deberían ser tramitados con fluidez y agilidad, evitando la intervención de terceros si no es necesario. Los ingresos deberían ser facilitados por el equipo de salud mental cuando estén indicados.
√	Los procedimientos coercitivos deben estar protocolizados y aplicarse cuando sea estrictamente necesario, respetando la dignidad de la persona.

Depresión y prevención del suicidio

En general, los familiares participantes opinan que las fases depresivas leves-moderadas, son menos complicadas en su manejo que las fases maníaca, aunque también producen mucho sufrimiento. La prevención del suicidio resulta algo prioritario.

√	Se debería dar apoyo y formación a los familiares para el manejo de las fases depresivas y del riesgo suicida. Trabajar específicamente pautas concretas para abordar estos momentos de riesgo suicida. Potenciar las "escuelas de familias".
√	Deberían potenciarse las campañas informativas generales, que se proporcione información sobre depresión y suicidio en los medios de comunicación. Proporcionar formación tanto a profesionales sanitarios como no sanitarios (SAMUR, policías, bomberos...).

Fase de mantenimiento. Eutimia

La opinión más expresada es que hay necesidades en esta fase en diferentes ámbitos, de tiempo libre, de empleo, de vivienda que deben ser cubiertas desde los servicios de salud mental y que muchas veces no se proporcionan, quedando restringidas las actuaciones a las intervenciones en crisis. No hay una posición clara respecto a si son adecuados o no los servicios especializados en TB, ya que predomina el desconocimiento sobre los recursos rehabilitadores.

√	Los servicios de salud mental deben cubrir las necesidades de rehabilitación, de ocio y tiempo libre, de empleo, de vivienda, que presentan los afectados por trastorno bipolar en fase de eutimia. Los servicios generales deben contar con recursos suficientes para responder adecuadamente a las demandas de los afectados por trastorno bipolar.
√	Se debería prestar una atención regular a los afectados también en la fase de mantenimiento, pudiendo disponer de asistencia psicológica si lo requieren. Los Servicios de Salud Mental deberían ofrecer psicoeducación y psicoterapia tanto a familias como a afectados.
√	El profesional de referencia, debería poseer información actualizada de todos los recursos de los cuales se pueda beneficiar el paciente afectado por trastorno bipolar y poder recomendar y gestionar la derivación a estos, si se precisa. Los servicios de salud mental deberían ofrecer un listado de recursos suficientemente descritos y con un perfil de pacientes idóneos definido, así como, en la medida de lo posible, explicitadas las actividades que se realizan.

Otros profesionales

En cuanto al papel de otros profesionales que trabajan en los equipos de salud mental, aparte del psiquiatra, al que todos conocen, y el psicólogo, al que algunos han podido acceder, resulta llamativa la invisibilidad de otros profesionales para muchos de los familiares. Hay muy poca información y no se conocen sus funciones, de algunos no se conoce de su existencia.

√	Todos los profesionales de los equipos de salud mental y de los recursos rehabilitadores deberían ser visibles y accesibles para afectados y familiares y participar en los planes de continuidad de cuidados de las personas afectadas por trastorno bipolar.
---	--

El papel de las asociaciones

La mayoría de los familiares son conscientes de que las asociaciones de familiares y usuarios cubren actualmente necesidades que quedan desatendidas en los servicios públicos de salud, y que si estos funcionaran correctamente no sería necesario que llenaran ese vacío.

√	Las asociaciones tendrían que cumplir una función informativa, reivindicativa, de apoyo y de ayuda mutua. Deberían ser un medio de interlocución con la administración sanitaria.
---	---

Estigma

√	Debería haber más campañas contra el estigma en los medios de comunicación y que se hicieran visibles.
---	--

Grupo de usuarios

La dinámica grupal generada fue muy participativa y de gran riqueza expresiva. Como temas transversales, que aparecen continuamente en el discurso de los participantes podríamos destacar la necesidad de formación e información a todos los niveles, y la importancia de capacitar a los usuarios como “pacientes expertos”, de cara a su propio proceso de recuperación, al de otros afectados, y a la mejoría en el funcionamiento de los servicios de salud mental.

Proceso diagnóstico

√	El proceso diagnóstico debe llevarse a cabo lo más breve y eficazmente posible. Se debería poder contar con la posibilidad de que haya varias opiniones paralelas cuando no hay un diagnóstico de certeza, de que intervengan diferentes profesionales en el proceso, apoyándose en la utilización de cuestionarios de manera rutinaria.
---	--

Aspectos de las intervenciones

Como un aspecto general, se destaca la importancia de la formación e información de todos los profesionales que intervienen en el proceso de tratamiento del TB, incluyendo personal médico de otras especialidades, con el objetivo de evitar la estigmatización. Resaltan la necesidad de que los profesionales que trabajan en salud mental posean habilidades de comunicación, empatía, que sean capaces de no infantilizar a la persona a la que atienden y de proporcionar un trato cercano y humano. La mayoría de los participantes tienen conocimiento de perfiles profesionales diversos dentro de los equipos de salud mental.

La opinión mayoritaria es que son necesarias otras intervenciones aparte de las farmacológicas para conseguir la mejoría, como son la psicoterapia individual y grupal. Respecto a las intervenciones farmacológicas se demanda que no se mantengan tiempos prolongados si los efectos terapéuticos no son significativos.

√	El trato a las personas con trastorno bipolar debe ser como el proporcionado en otras enfermedades, que no se estigmatice ni se culpabilice por padecerla.
---	--

√	Todos los profesionales que intervienen en los tratamientos de personas con enfermedad mental deberían tener información y formación suficiente, destacando habilidades que propicien un trato empático y cercano.
√	Las intervenciones farmacológicas deberían ser revisadas con suficiente frecuencia. Debe haber un límite temporal flexible después del cual se debe modificar un tratamiento si no produce los cambios esperados. Se debe informar de los posibles efectos secundarios
√	Desde los servicios de salud públicos se deben proporcionar tratamientos adecuados a los distintos momentos de la enfermedad y que respondan a la diversidad de necesidades de los afectados; de información y orientación, psicoterapéuticas, laborales, de ocio y tiempo libre. Se deben potenciar los dispositivos intermedios, así como facilitar la información y el acceso a los diferentes perfiles profesionales.
√	Desde los servicios públicos de salud, deberían proporcionarse folletos informativos donde se incluyan síntomas de alarma de la enfermedad, tratamientos, voluntades anticipadas, direcciones de sitios donde puedan informarse, listado de todas las asociaciones y páginas Web.

El papel de las familias

√	Es necesario contar con las familias de los afectados en todas las fases del proceso, definiendo los términos de esta relación y con autorización de la persona afectada. Los familiares deben poder contar con ayuda directa si la requieren.
√	Se debería facilitar el acceso al tratamiento para hijos de personas con trastorno bipolar siempre que sea necesario y en coordinación con otros profesionales implicados.

Situaciones de crisis y condiciones de hospitalización

Cuando nos referimos a las situaciones de crisis, de manera espontánea surge la preocupación por la dificultad que encuentran los familiares en el acceso al profesional de referencia del afectado, ya que en muchas ocasiones la persona no demanda ayuda y se sugieren algunas fórmulas para superar este problema.

√	Los afectados por trastorno bipolar tendrían que tener la posibilidad de delegar o autorizar a un familiar para que en situaciones críticas pudiera acceder al médico y solicitar asistencia. El acceso a la atención urgente debería ser fácil y rápido. Debería haber cauces de coordinación establecidos entre los equipos de salud mental y los de atención en crisis.
√	Los ingresos deberían durar el tiempo necesario, la atención debería ser frecuente, con profesionales adecuadamente formados, y procurando un trato digno y respetuoso con los derechos de los afectados.
√	La atención domiciliaria en crisis debería ser una opción al ingreso hospitalario en aquellos casos que se ajusten a las indicaciones, y estar disponible en todo el territorio.

Prevención del suicidio

Relacionado con lo anterior, pero merecedor de una atención especial es el tema de la prevención del suicidio. Consideran que es un tema que cuesta tratar, y aun cuando se aborda es difícil actuar de manera eficaz. Todos los participantes coinciden en que disminuir las cifras de muerte por suicidio debe ser una prioridad a todos los niveles.

√	Se debe abordar de manera directa el riesgo suicida. Deben existir y difundirse guías clínicas de detección y actuación ante la presencia de riesgo suicida dirigidas a profesionales, familiares y usuarios.
---	---

Aspectos jurídico-legales

Existe una preocupación patente entre los participantes por estar informados de aspectos jurídico-legales que les afectan de manera directa, y encuentran carencias en este sentido.

√	Desde los servicios de salud públicos, se debería informar a pacientes y familiares de las posibilidades existentes en el ámbito jurídico sobre materias que competen a los afectados y de manera preferente en caso de necesidad.
√	Debería haber un cauce accesible y gratuito, que permitiera de manera voluntaria, determinar lo que cada persona quisiera o no que ocurriera con su tratamiento en caso de crisis. Facilitar el acceso al documento de voluntades anticipadas.

Representación, asociacionismo y lucha contra el estigma

Los participantes consideran fundamental lograr una representación en los servicios de los que son usuarios, y tener un papel activo en su proceso de tratamiento y recuperación, conseguir que se oiga su voz. Así mismo, con respecto a las asociaciones, piensan que asumen muchas tareas que se deberían cubrir desde la administración y sin medios suficientes. Piden un trato equitativo para las asociaciones de usuarios y familiares.

√	Debe haber una tendencia creciente desde la administración a incorporar la voz del usuario en la formación, organización de los servicios, representación en órganos colegiados y en los equipos de salud mental. Se deberían difundir iniciativas de buenas prácticas en este sentido.
√	Deberían potenciarse y apoyarse económicamente desde la administración proyectos concretos de difusión y conocimiento de la enfermedad mental y de lucha contra el estigma llevados a cabo desde asociaciones de usuarios.
√	Las asociaciones de usuarios deben tener la misma consideración que las de familiares de cara a ayudas de la administración, y si se les delegan servicios que en principio deberían ofrecer los servicios públicos, debería contemplarse la dotación económica correspondiente.

Conclusiones

El presente informe muestra que es posible recoger de una manera reglada e incorporar a las GPC las opiniones de los usuarios y sus familiares.

Estas opiniones, formuladas como recomendaciones, amplían, complementan y sobre todo enriquecen y humanizan a las que provienen del análisis de las pruebas científicas.

Por regla general no hay contradicción entre unas y otras. Lo que cambia es el énfasis que se hace en unos u otros aspectos y la originalidad de algunas de ellas. Algunas de las propuestas de familiares y afectados son relativamente sencillas de poner en práctica con un esfuerzo organizativo y de coordinación, y son precisamente este tipo de cuestiones las que son difíciles de extraer con otro tipo de análisis.

Los protagonistas tienen una visión más holística del proceso y un objetivo general de recuperación, más allá de la resolución de los síntomas o las crisis.

Propugnan una relación con los profesionales basada en el respeto, en la accesibilidad, la coherencia y en la continuidad. En este sentido coinciden más con las recomendaciones relativas a procedimientos enfermeros que con las recomendaciones clínicas generales.

Esta relación se ha de mantener en todos los momentos de la enfermedad bipolar. Se da una gran importancia a las acciones de prevención en los periodos de eutimia. Estos también han de aprovecharse para contactar con lo no patológico y con las necesidades comunes de todos los seres humanos.

La experiencia de los protagonistas permite identificar buenas prácticas asistenciales y relacionales.

9. Difusión e implementación

Las GPC pretenden ayudar a profesionales y usuarios en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más adecuada. Los esfuerzos y recursos invertidos en la elaboración de una guía han de aprovecharse al máximo, no sólo en la calidad del resultado final, sino también en su implementación. Una adecuada promoción de la guía resulta esencial para que los profesionales incorporen las recomendaciones a su práctica diaria, beneficiando así al conjunto del sistema de salud.

Para la introducción de una GPC en un contexto clínico, es necesario diseñar y establecer estrategias para superar potenciales barreras que pudieran interferir en su implementación.

El grupo de trabajo de la guía propone el siguiente plan de intervenciones para implantar la presente GPC sobre el manejo del Trastorno Bipolar:

- Propuesta de inclusión en el Catálogo de GPC en Guía Salud.
- Presentación de la GPC junto con las autoridades sanitarias a través de los medios de comunicación.
- Trabajo conjunto con las sociedades científicas del campo de la Salud Mental y la Atención Primaria para la elaboración, revisión y difusión de la GPC.
- Presentación en los congresos nacionales de las sociedades científicas del campo de la Salud Mental y la Atención Primaria para su conocimiento y difusión.
- Propuesta de inclusión de la GPC en otras bases de datos que recopilan GPC (por ejemplo, la National Guideline Clearinghouse).
- Colaboración con las asociaciones y federaciones de usuarios y familiares con interés en la GPC.
- Acceso libre a las diferentes versiones de esta GPC en la Web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, dentro de la Estrategia en Salud Mental del Plan de Calidad para el SNS, en la web de la Universidad de Alcalá, en la web de la Asociación Española de Neuropsiquiatría y en la web de GuiaSalud (<http://www.guiasalud.es>). La guía estará disponible en las siguientes formas: guía completa y guía resumida. Posteriormente, se elaborará una guía destinada a profesionales sanitarios de la AP, y otra guía específica para pacientes, familiares y cuidadores.
- Envío postal o electrónico de la guía resumida de la GPC a colegios profesionales, administraciones sanitarias, centros asistenciales y asociaciones profesionales.
- Publicación de información sobre la GPC en revistas y publicaciones especializadas.
- Difusión de información y de los objetivos de la GPC a través de listas de distribución de profesionales sanitarios con especial interés en la misma.

10. Recomendaciones de investigación futura

Recomendaciones de investigación en el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

√	Sería aconsejable establecer mejor el perfil de pacientes a los que estaría indicado asociar un antipsicótico atípico al tratamiento habitual con estabilizadores.
√	También sería aconsejable establecer mejor el perfil de pacientes en los que estaría indicado un tratamiento con antipsicóticos atípicos en monoterapia frente al uso de litio y otros estabilizadores.
√	Sería aconsejable poder establecer pautas, basadas en datos científicos, respecto al tiempo que los pacientes bipolares deben mantener el tratamiento de mantenimiento.
√	Se debe incluir un estudio mas detallado en todas las investigaciones con tratamientos farmacologicos sobre las consecuencias en la salud física de los pacientes.

Recomendaciones de Investigación en las intervenciones psicosociales

√	Se recomienda que futuros estudios evalúen los mediadores y moderadores que influyen en la eficacia de los distintos tratamientos psicológicos. Sería conveniente evaluar en mayor profundidad si aspectos como el estado sintomático del paciente o el número de episodios previos influyen en la respuesta terapéutica. Convendría analizar si existen diferencias entre los mecanismos que resultan eficaces para la prevención de episodios depresivos y aquellos que actúan sobre la prevención de los episodios maniformes. Así como determinar cuáles son los componentes específicos de las intervenciones que explican los efectos terapéuticos.
√	Se debería analizar más la eficacia de las intervenciones psicosociales en pacientes con trastorno bipolar que presenten otras comorbilidades como el abuso de sustancias.
√	Se recomienda que se lleven a cabo seguimientos prolongados que permitan evaluar si la eficacia de las intervenciones se mantiene a largo plazo.
√	Se recomienda que se analice si existe una duración óptima para que las intervenciones sean más eficaces.
√	Se recomienda que se incremente el número de estudios metodológicamente rigurosos que evalúen distintos tipos de intervenciones incluyendo tamaños de las muestras más amplios y siendo replicados en distintos centros.
√	Se recomienda que se lleven a cabo análisis coste-beneficio de los tratamientos psicológicos.
√	Se recomienda protocolizar más específicamente los tratamientos psicológicos, comparando, por ejemplo, las intervenciones breves con los tratamientos psicológicos más estructurados.
√	Se recomienda estudiar la eficiencia comparativa de los tratamientos en formato individual y grupal, y valorar también los posibles efectos adversos y la aceptabilidad de las intervenciones.
√	Se recomienda estudiar con más detalle las variables predictoras que influyen en la eficacia de los distintos tratamientos psicológicas.
√	Se recomienda ampliar las muestras de los estudios sobre intervenciones familiares incluyendo aspectos sobre

Recomendaciones de Investigación en los Programas Asistenciales

√	Se recomienda realizar estudios que evalúen la efectividad y eficiencia de los distintos programas asistenciales en relación a la atención con las personas con trastorno bipolar.
√	Se recomienda realizar estudios que evalúen la eficacia, efectividad y eficiencia de las intervenciones psicofarmacológicas, psicosociales y organizativas en las primeras etapas del TB.
√	Se recomienda investigar las barreras existentes en los profesionales y equipos para que estos proporcionen efectivamente las intervenciones psicosociales que han demostrado eficacia y eficiencia.
√	Se recomienda profundizar en las estrategias de prevención del suicidio en personas con TB y estudiar la efectividad de las mismas.

Recomendaciones de Investigación en situaciones especiales

√	Se recomienda realizar estudios sobre estabilidad diagnóstica, comorbilidad, psicofarmacología e intervenciones psicosociales en niños y adolescentes que reciben el diagnóstico de trastorno bipolar, así como específicamente sobre el tratamiento de la depresión de estos niños y la comorbilidad con el TDAH.
√	Se recomienda realizar estudios de detección y tratamiento precoz del TB en niños y adolescentes.
√	Se recomienda realizar estudios sobre la eficacia de los tratamientos psicológicos en mujeres embarazadas con TB.
√	Se recomienda realizar estudios sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos y psicológicos en personas mayores.

Recomendaciones de Investigación en relación a las personas afectadas y sus familias

√	Sería aconsejable diseñar y desarrollar investigaciones por parte de personas con enfermedad mental y sus familias con el fin de conocer de primera mano su perspectiva de los tratamientos, procesos de recuperación y necesidades percibidas.
---	---

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia

1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Buena práctica clínica

√*	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
----	--

En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Anexo 2. Resumen de las Características de los Estudios

Tabla 1: Resumen de las características de los estudios sobre litio en el tratamiento de la manía

Comparador	Placebo	Anticonvulsivos	Antipsicóticos
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	3 ECAs* (328)	6 ECAs* (544)	5 ECAs* (314)
IDs de los estudios	(1) BOWDEN1994 (2) BOWDEN2005 (3) GELLER1998	(1) BOWDEN1994 (2) FREEMAN1992 (3) ICHIM2000 (4) LERER1987 (5) SMALL1991 (6) BOWDEN 2008	(1) BERK1999 (2) BOWDEN2005 (3) GARFINKEL1980 *** (4) SEGAL1998 (5) SHOPSIN1975A ***
Diagnóstico	(1) Episodio agudo de manía (2) Episodio agudo de manía con características psicóticas (3) Episodio agudo de manía con trastorno por abuso de sustancias (duración inferior a dos meses)	Todos: episodio agudo de manía	Todos: episodio agudo de manía
Ámbito	Pacientes ingresados, EE.UU.	Pacientes ingresados; todos de EE.UU. excepto (3) (Sudáfrica) (6) (Europa) pacientes ingresados y ambulatorios	Pacientes ingresados; todos de EE.UU. excepto (1), (4) (Sudáfrica)
Datos basales	(1)(3) Sin datos basales relevantes (2) Media en YMRS: litio 33.3; placebo 34 Media en MADRS: Litio 6.3; placebo 6.2	(1)(2)(4) Sin datos basales relevantes (3) Media en BPRS: litio 46.8; lamotrigina 52.8. Media en MRS: Grupo de litio 31.6; Grupo de lamotrigina 34.4 (5) MRS: Grupo litio = 30.3, Grupo carbamazepina = 30.9, HRSD: Grupo litio 29.9, Grupo carbamazepina + 29.4, BPRS: 49.1, Grupo carbamazepina 47, GAS: 38.8	(4) BPRS litio: 17.4 (7.33); haloperidol: 15.2 (7.33) (1) Litio 46.8; olanzapina 53

		(6) YMRS media: litio = 30,5, valproato= 31.0 GAS media: litio = 44,4, valproato= 44,5	
Niveles de litio en sangre	(1) 1.5 mmol/l (2) 0.6-1.4 meq/l** (3) 0.9-1.3 meq/l	(1) 1.5 mmol/l (2) 1.5 mmoUI (3) Pacientes que responden 0.77 (0.21), pacientes que no responden 0.71 (0.25) (4) 1-1.4 meq/l (5) 0.6-1.5 mmo1/1 (6) 0.68 (0.0–1.92) end	(1) 400 mg dos veces al día (niveles en sangre no indicados) (2) 0.6-1.4 meq/1 (3) 1.20 (0.2) mmoUI (4) 0.6-1.2 mmol/1 (5) 2 meq/1
Comparador	Placebo	(1) Valproato semisódico (2) Valproato (3) Lamotrigina (4) Carbamazepina (5) Carbamazepina (6) a 2 : 1 mezcla de valproato sódico y ácido valproico (Depakine cronosphere®)	(1) Olanzapina (2) Quetiapina (3) Haloperidol (4) Haloperidol (5) Haloperidol o clorpromazina
Media de Edad (o rango de las medias)	(1) 39 (2) 40 (3) 16	De 33 a 38 cuando se indican (6) 43.6	30-39
Duración del estudio	(1) 3 semanas (2) 12 semanas (3) 6 semanas	Todos 3 semanas excepto (5) (8 semanas) y (6) 12 semanas	3 ó 4 semanas

Tabla 2: Resumen de las características de los estudios de anticonvulsivantes en el tratamiento de la manía

	Carbamazepina versus placebo	Carbamazepina versus otros fármacos	Valproato semisódico versus placebo	Valproato semisódico versus otros fármacos	Topiramato versus placebo	Gabapentina
Nº. estudios (Nº. sujetos)	2 ECAs (443)	ECA (54)	2 ECA (518)	2 ECAs (150)	1 ECA(287)	1 ECA (117)
IDs de los estudios	(1) WEISLER2004 (2) WEISLER2005	LUSZNAT1988*	(1)BOWDEN1994** (2)BOWDEN 2006	(1) DELBELLO2002 (2) ZAJECKA2002 (3)FREEMAN 1992	ROY CHENGAPPA 2006	PANDE 2000
Diagnóstico	(1) Tr. Bipolar tipo I: 47% maniaco, 53% mixto (2) Bipolar I: 79% maniaco, 21% mixto	Maniaco, % no indicado; hipomaniaco % no indicado.	Episodio maniaco agudo	(1) Bipolar I: 24% maniaco, 76% mixto (2) Bipolar I: maniaco	Bipolar I: Mania: 73,4% topiramato, 70,8% placebo Mixto: 21,0% topiramato, 24,3% placebo	Bipolar I: 25% mixto, 23% maniaco, 46% hipomaniaco, 3% deprimido, 3% sin especificar
Ámbito	(1) Pacientes hospitalizados y ambulatorios; EE.UU. (2) Pacientes hospitalizados y ambulatorios, EE.UU. India	Pacientes hospitalizados; Reino Unido	Pacientes hospitalizados; EE.UU.	Pacientes hospitalizados; EE.UU.	Pacientes ambulatorios	Pacientes ambulatorios
Datos basales	(1) Media en YMRS: carbamazepina 27.5; placebo 26 (2) Media en YMRS: carbamazepina 28.5; placebo 27.9	Ninguno disponible	(1) Ninguno disponible (2)MRS 26,6; MSS 13,7; BIS 11,4-11,5	Ninguno disponible	Media en YMRS: Topiramato: 24,9 (5,0); placebo 24,0 (4,3) Media en CGI: Topiramato :4,3 (0,6); placebo 4,2 (0,6) BPRS: Topiramato 18,7 (10,8); placebo 18,0 (9,2) MADRS: Topiramato 13,0(8,6); placebo 12,5	YMRS gabapentina 18.4 (7.1); placebo 18.8 (7.3)

					(7,9) GAS: Topiramato 51,6(8,2); placebo 52,5 (8,9)	
Fármaco de estudio	Carbamazepina	Carbamazepina + neurolépticos	Valproato Semisódico (2) Divalproato sódico de liberación prolongada	(1) Valproato semisódico + quetiapina (2) Valproato Semisódico	Topiramato (+ litio o valproato)	Gabapentina (+ litio o valproato)
Comparador	Placebo	Neurolépticos	Placebo	(1) Valproato semisódico (2) Olanzapina	Placebo (+ litio o valproato)	Placebo (+ litio o valproato)
Media de Edad	(1) 37 (2) 38	No se indica	(1) 39 (2) Grupo placebo: 38,1. Grupo divalproato sódico: 37,0	(1) Rango: 12-18 (2) 39	Grupo topiramato::41,0; Grupo de placebo:39,0	39
Duración del estudio	3 semanas	6 semanas + 12 meses de seguimiento	3 semanas	(1) 6 semanas (2) 3 semanas	12 semanas	10 semanas

Tabla 3: Resumen de las características de los estudios de antipsicóticos en el tratamiento de la manía

	Versus placebo	Versus placebo (con agente profiláctico)	Versus litio	Versus valproato semisódico	Versus haloperidol	Versus otro antipsicótico
Nº. estudios (Nº. sujetos)	13 ECAs (3699)	8 ECAs (1726) (incluye a los de Keck 2003)	5 ECAs (299)	1 ECA (120)	6 ECAs (1199)	1 ECA(329)
IDs de los estudios	(1) BOWDEN2005* (2) HIRSCHFELD 2004 (3) KECK2003 (4) KECK2003C (5) KHANNA2005 (6) MCINTYRER 2005* * (7) POTKIN2005 (8) SACHS2006 (9) SMULEVICH 2005** (10) TOHEN1999A (11) TOHEN2000 (12) SUPPES 2008 (13)YOUNG 2009	(1) GARFINKEL 1980 (2) NAMJOSHI 2004 (3) SACHS2002** (4) SACHS2004 (5) TOHEN2002 (6) YATHAM2003 (7)YATHAM 2004 (8)TOHEN 2008	(1) BERK1999 (2) BOWDEN2005 (3) GARFINKEL 1980*** (4) SEGAL1998 (5) SHOPSIN 1975A***	ZAJECKA2002	(1) MCINTYRER 2005 (2) SHI2002 (3) SHOPSIN1975 (4) SMULEVICH 2005 (5) VIETA2005 (6) TAMAYO 2007	PERLIS 2006
Diagnóstico	(1) Episodio agudo de manía; 27% con características psicóticas 33% mixto, 23% cicladores rápidos (4) Bipolar I; 60% mixto (5) Bipolar I maníaco; 5% mixto, 59% características psicóticas (6) Episodio agudo de manía; 42% con características psicóticas	(1) Episodio agudo de manía (2) Bipolar I mixto o maníaco (6) Bipolar 92% maníaco, 8% mixto (7)Bipolar I maníaco (3 pacientes ya tenían o desarrollaron síntomas mixtos (8) 98,3% manía bipolar moderada o severa. 1,7% mixto.	Episodio agudo de manía	Bipolar I, maníaco	(1) Episodio agudo de manía (2) Bipolar I. 6% mixto, 95% (4) Episodio agudo de manía 33% con características psicóticas (5) Bipolar I 89% maníaco, 11% mixto (6)	Bipolar I maníaco o mixto; Mixto 56-61%

	<p>(7) Bipolar I maníaco; 40% mixto (8) Episodio agudo de manía 58%; agudo mixto 42% (9) Episodio agudo de manía; 33% con características psicóticas (10) Bipolar I maníaco; 17% mixto (11) Bipolar 143% mixto, 57% maníaco; 57% con características psicóticas (12) Maníaco 64-62%; Mixto 36-38% (13) Maníaco y Mixto (No se indican porcentajes)</p>					
Ámbito	<p>(1) Hospitalario y ambulatorio (2) ambulatorio; EE.UU. (3) Hospitalario ; EE.UU. (4) Hospitalario; EE.UU., Brasil. (5) Hospitalario; India. (6) Hospitalario; Suramérica, Europe, Asia (7) Hospitalario; EE.UU, Brasil, México (8) Hospitalario; EE.UU. (9) Hospitalario; 10 países de Europa y Asia (10) Ambulatorio ; EE.UU. (11) Ambulatorio y</p>	<p>(1) Hospitalario; Canada (2) Ambulatorio (3) Hospitalario; EE.UU. (4) Ambulatorio y hospitalario; EE.UU. (5) Ambulatorio y hospitalario; EE.UU. (7) Hospitalario; Canadá. (8) Ambulatorio y hospitalario; EE.UU., Europa</p>	<p>(1) Hospitalario; Sudáfrica. (2) Hospitalario; EE.UU. (3) Hospitalario; EE.UU. (4) Hospitalario; Suráfrica. (5) Hospitalario.</p>	Hospitalario; EE.UU.	<p>(1) Hospitalario; Suramérica, Europa, Asia. (2) Ambulatorio y hospitalario, varios continentes (3) Hospitalario (4) Hospitalario; 10 países Europe, Asia (5) EE.UU., Japón, Europa (6) Hospitalario (Latinoamericanos/ suramericanos Estadounidenses blancos, Europa y Argentina)</p>	Pacientes hospitalizados

	hospitalario, EE.UU. (12) Hospitalario; EE.UU. (13) Europa/Asia/Sudáfrica/E E.UU./Suramérica					
Datos basales	(1) YMRS 32-34 (2) YMRS 29 (3) YMRS 28.2-29.7 (4) MRS 26-27 (5) YMRS 37 (6) No disponible (7) MRS 12.84-13.18 (8) YMRS 28.5-28.8 (9) No disponible (10) No indicado (11) YMRS 29.1 (12) YMRS 28,5-28,8 (13) YMRS 28,8 -28,4 CGI 4,5	(1) No disponible (2) YMRS 22 (3) YMRS 28 (4) No disponible (5) No disponible (6) YMRS 28-29 (7)YMRS 32,0-31,9 (8)No disponible	(1) BPRS 46.8-53 (2) YMRS 32-34 (3) No disponible (4) BPRS 15.2- 17.4 (5) No disponible	Ninguno disponible	(1) No disponible (2) YMRS 30-31 (3) No disponible (4) No disponible (5) YMRS 31 (6) YMRS 28,7-31,7	YMRS 26,6-26,7 CGI 4,5-4,4
Fármacos del estudio	(1) Quetiapina (2) Risperidona (3) Aripiprazol (4) Ziprasidona (5) Risperidona (6) Quetiapina (7) Ziprasidona (8) Aripiprazol (9) Risperidona (10) Olanzapina (11) Olanzapina (12)Aripiprazol (13)Aripiprazol	(1) Haloperidol (2) Olanzapina (3) Haloperidol (4) Quetiapina (5) Olanzapina (6) Risperidona (7) Quetiapina (8) Olanzapina Todos con un agente profiláctico	(1) Olanzapina (2) Quetiapina (3) Haloperidol (4) Haloperidol (5) Haloperidol o clorpromazina	Valproato semisódico versus olanzapina	(1) Quetiapina (2) Olanzapina (3) Clorpromazina (4) Risperidona (5) Aripiprazol (6) Olanzapina	Olanzapina
Comparador	Placebo	Placebo (+ agente profiláctico)	Litio	Valproato Semisódico	Haloperidol	Risperidona

Agente profiláctico adyuvante	No aplicable	(1) Litio (2) Litio u valproato (3) Litio u valproato (4) Litio u valproato (5) Litio u valproato (6) Litio, valproato u carbamazepina (7) Litio u valproato (8) carbamazepina	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Nº. estudios (Nº. sujetos)	13 ECAs (2698)	8 ECAs (1238) (incluye todos los de 4)	5 ECAs (299)	1 ECA (120)	6 ECAs (867)	1 ECA(329)
Niveles de litio en sangre	No aplicable	(1) 900 mg/d ajustado según respuesta (2) No indicado (3) 0.6-1.4 meq/1***** (4) 0.7-1.0 mom** (5) No disponible (6) No disponible (7) 0.7-1.0 mEq/L (8)No aplicable	(1) 400 mg dos veces al día (nivel en sangre no indicado) (2) 0.6 to 1.4 meq/1***** (3) 1.20 (0.2) mmo1/1 (4) 0.6-1.2 mmo1/1 (5) 2 meq/1	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Media de Edad	35-43 (4) (10) (13)no indicado	39-42	30-39	39	40-43 (3) No se indica (6) 34,3-44,3	38,1-37,7
Duración del estudio	3 semanas excepto (1) (6) 12 semanas (11) 4 semanas	3 semanas excepto (3) 7 semanas (8) 6 semanas + 20 semanas open-label seguimiento	3 ó 4 semanas	3 semanas	3 semanas excepto: (1) (5) (6)12 semanas (2) 7 + 6 semana continuación	3 semanas

Tabla 4: Otras intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en el tratamiento de la manía

	Terapia electro-convulsiva	Estimulación magnética transcraneal.	Bloqueadores de los canales de calcio	Inhibición de la proteína quinasa (Tamoxifeno)	Agentes purinérgicos
Nº. estudios (Nº. sujetos)	5 ECAs (163)	1 ECA (16)	1 ECA (32)	1 ECA (66)	1 ECA (180)
IDs de los estudios	(1) SIKDAR1994 (2) SMALL1988** (3) MOHAN 2009 (4) HIREMANI 2008	GRISARU1998	JANICAK1998	YILDIZ 2008	MACHADO-VIEIRA 2008
Diagnóstico	(1) Manía. (2) Bipolar I maniaco (3) Bipolar I maniaco; 92% síntomas psicóticos. (4) 44,4% Manía con características psicóticas; 52,8% sin características psicóticas; 2,7% mixto	Maníaco; 25% con características psicóticas	Bipolar I; 94% maniaco, 6% mixto, 71% características psicóticas	Bipolar I (60 pacientes maniaco, 6 mixto)	Bipolar I maniaco
Ámbito	(1) Hospitalario / ambulatorio; (2) Hospitalario; EE.UU (3) Hospitalario, India (4) Hospitalario, India	Israel	Hospitalario	Hospitalario, Turquía	Hospitalario, Brasil
Línea base	(1) YMRS 23-25 (2) MRS 19-20 (3) YMRS 37 (4) YMRS 41,65-43,26	YMRS: 23-28	MRS 26-29	YMRS 38,6-37,2 CGI: 6,0-5,9 HAM-D-17: 7,3-6,1 MADR: 7,5-6,2 PANSS total: 68,2-66,5	YMRS 34,2-34,2-33,8 CGI: 5,4-5,2-5,1
Tratamiento del estudio	(1) ECT + clorpromazina (2) ECT (3) ECT umbral + medicación adyuvante (Litio y anticonvulsivos fueron retirados) (4) ECT Bifrontal (Litio y anticonvulsivos fueron retirados)	TMS: estimulación derecha	Verapamilo	Tamoxifeno	Alopurinol

Comparador	(1) TEC simulada + clorpromazina (2) Litio (3) TEC supraumbral + medicación adyuvante (Litio y anticonvulsivos fueron retirados) (4) Bitemporal TEC (Litio y anticonvulsivos fueron retirados)	TMS: estimulación izquierda	Placebo	Placebo	Dos ramas: Dipiridamol + Litio y Placebo + Litio
Niveles de litio en sangre	(1, 3,4) No aplicable (2) 0.6-1.5 mmo1/1 (hasta el máximo)	No aplicable	No aplicable	No aplicable	0,6-1,2 mmol/L
	1.2 mmo1/1 para quienes tomaban neurolépticos)				
Media de Edad	(1) No disponible (2) (3) 37 (4) 25,8-28,7	33	36	29,-36,	26,6- 29,3- 29,3
Duración del estudio	(1) 2 semanas (2) 8 semanas (4) 3 semanas	2 semanas	3 semanas	3 semanas	4 semanas

Tabla 5: Resumen de las características de tranquilización rápida en el manejo de trastornos agudos de la conducta

	Antipsicótico Intra Muscular o benzodiazepina versus placebo IM	Antipsicótico IM versus antipsicótico	Antipsicótico IM versus benzodiazepina (vs combinación)	Antipsicótico oral + benzodiazepina versus antipsicótico IM+ benzodiazepina
Nº. estudios (Nº. sujetos) IDs de los estudios	3 ECAs (782) (1) BRIER 2002 (2) MEEHAN 2001 (3) WRIGHT 2001	2 ECAs (581) (1) BRIER2002 (2) WRIGHT2001	3 ECAs (539) (1) FOSTER1997 (2) MEEHAN2001 (3)ZIMBROFF 2007	1 ECA (162) CURRIER2004
Diagnóstico	(1) (3) 100% esquizofrenia (2) 100% T. bipolar en fase maníaca	100% esquizofrenia	(1) 65% trastorno esquizoafectivo o psicótico; 5% trastorno bipolar (2) 100% T. Bipolar en fase maníaca. (3) Todos pacientes bipolares con agitación aguda; Manía 64%, Mixto 36%	55% trastorno esquizoafectivo; 8% T. bipolar; 18% Otro.
Nivel de agitación	(1) PANSS-EC > = 14 (puntuando más de 3 en algún ítem) (2) Agitación suficientemente severa como para valorar inyección.	(1) PANSS-EC > = 14 (mayor de tres en al menos un ítem) (2) PANSS-EC >= 14 (mayor de tres en al menos un ítem)	(1) Consideraban ser un peligro inminente para ellos mismos, requerían sujeción de cuatro puntos, puntuaban más de 4 en por lo menos 3 ítems de BPRS. (3)YMRS 23,4-24,9 CGI 4,1-4,2	Mostraban tanto psicosis como agitación según los clínicos, para requerir tratamiento farmacológico.
Ámbito	(1) Croacia, Italia, Rumanía, Sudáfrica (2) EE.UU., Rumanía (3) Australia, Norteamérica, Europa Suráfrica.	(1) Croacia, Italia, Rumanía, Suráfrica (2) Australia, Norteamérica, Europa, Suráfrica	(1) Emergencias psiquiátricas, EE.UU. (2) EE.UU, Rumanía (3) Hospitalario, EE.UU.	EE.UU. (24 centros)
Fármaco del estudio	(1) Olanzapina IM 10 mg*, haloperidol IM 7.5 mg, placebo (2) Olanzapina IM, lorazepam IM, placebo (3) Olanzapina IM, haloperidol IM, placebo	(1) Olanzapina IM 10 mg, haloperidol IM 7.5 mg, placebo (2) Olanzapina IM, haloperidol IM, placebo	(1) Haloperidol o lorazepam (tanto oral como IM a juicio del clínico) (2) olanzapina IM, lorazepam IM, placebo (3) Aripiprazol IM dosis (9,75; 15 mg), Lorazepam IM 2mg , placebo IM	Risperidona oral + Lorazepam oral, haloperidol IM + lorazepam oral

Rango de Edad	36-40 o no especificado	36 o no especificado	36-42 (3) 40,8	38
---------------	-------------------------	----------------------	-------------------	----

Tabla 6: Resumen de características de estudios de antipsicóticos en el tratamiento de la depresión aguda

	Versus placebo	Estudios de dosis	Versus otro antipsicótico y antidepresivo
Nº. estudios (Nº. sujetos)	16 ECAs (4489) 1 RS	4 ECA (2593)	5 ECA (2375) 2 RS
IDs de los estudios	(1) AMSTERDAM2005 (2) CALABRESE2005A (3) TOHEN2003 (4) THASE 2006 (5) THASE 2008 (6) YOUNG 2010 (7) SUPPES 2010 (8) McELROY 2010 (9) WEISLER 2008 (10) SUPPES 2008 (11) VIETA 2007 (12) HIRSCHFELDT 2006 (13) ENDICOT 2008 (14) COOKSON 2007 (15) TOHEN 2007 (16) CRUZ 2010	(1)CALABRESE2005A (2)THASE 2006 (3)YOUNG 2010 (4)McELROY 2010	(1)TOHEN2003 (2)YOUNG 2010 (3)McELROY 2010 (4) TAMAYO 2010 (5) DEEKS 2008 (6) BROWN 2006 (7) BROWN 2009
Población	(1) EE.UU.; (2) EE.UU.; ambulatorio (3) 13 países; hospitalario y ambulatorio (4)EE.UU., ambulatorio (5)Ambulatorio (6) 110 centros en toda Europa, Canadá, y Asia (7) EE.UU., ambulatorio (8) 83 centros en EEU, Estados de la Unión Europea, Turquía, América del Sur y Central, Sudáfrica, y Australia.	(1)EE.UU.; ambulatorio (2)EE.UU., ambulatorio (3) 110 centros en Europa, Canadá, y Asia (4) 83 centros en EE.UU., países de la U. E., Turquía, América central y del Norte, Sudáfrica, y Australia.	(1)13 países; hospitalizados y ambulatorios (2) 110 centros en Europa, Canadá, y Asia (3) 83 centros en EE.UU., países de la U. E., Turquía, América central y del Norte, Sudáfrica, y Australia.
Diagnóstico	(1) Bipolar I — fase depresiva 94%; bipolar II — fase depresiva 6% (2) Bipolar I — fase depresiva 66%; bipolar	(1) Bipolar I — fase depresiva 66%; bipolar II — fase depresiva 33%, 21.% cicladores rápidos	(1) Bipolar I — fase depresiva, 12.7% características psicóticas (2) Bipolar I — fase depresiva 62,2%; bipolar

	<p>II- fase depresiva 33%, 21% cicladores rápidos (3) Bipolar I — fase depresiva, 12.7% características psicóticas (4) Bipolar I — fase depresiva 63%; bipolar II- fase depresiva 20%, 28% cicladores rápidos (5) Bipolar I-fase depresiva, con síntomas psicóticos (6) Bipolar I — fase depresiva 62,2%; bipolar II- fase depresiva 37,8%, 5,5% cicladores rápidos (7) Bipolar I — fase depresiva 80,4%; bipolar II- fase depresiva 19,6% (8) Bipolar I — fase depresiva 63,7%; bipolar II- fase depresiva 36,3%</p>	<p>(2) Bipolar I — fase depresiva 63%; bipolar II- fase depresiva 20%, 28% cicladores rápidos (3) Bipolar I — fase depresiva 62,2%; bipolar II- fase depresiva 37,8%, 5,5% cicladores rápidos (4) Bipolar I — fase depresiva 63,7%; bipolar II- fase depresiva 36,3%</p>	<p>II- fase depresiva 37,8%, 5,5% cicladores rápidos (3) Bipolar I — fase depresiva 63,7%; bipolar II- fase depresiva 36,3%</p>
Fármaco del estudio	<p>(1) Olanzapina (2) Quetiapina 300mg*** o 600 mg (3) Olanzapina 9.7 mg** (4) Quetiapina 300mg*** o 600 mg (5) Aripiprazol, 5-30 mg (6) Quetiapina 300 mg/d, quetiapina 600 mg/d , litio 600 hasta 1,800 mg/d (7) Quetiapina XR 300 mg (8) Quetiapina 300 mg/d, quetiapina 600 mg/d, paroxetina 20 mg/d</p>	<p>(1) Quetiapina 300 mg y 600 mg (2) Quetiapina 300 mg y 600 mg (3) Quetiapina 300 mg/d, quetiapina 600 mg/d , litio 600 to 1,800 mg/d (4) Quetiapina 300 mg/d, quetiapina 600 mg/d, paroxetina 20 mg/d</p>	<p>(1) Olanzapina 9.7 mg**; olanzapina 7.4mg** y fluoxetina 39.3 mg** (2) Quetiapina 300 mg/d, quetiapina 600 mg/d , litio 600 hasta 1,800 mg/d (3) Quetiapina 300 mg/d, quetiapina 600 mg/d, paroxetina 20 mg/d</p>
Medicación concomitante	<p>(1) Litio permitido (2) Benzodiazepina permitida durante las 3 semanas para el insomnio o ansiedad severa (3) Benzodiazepinas permitidas en fase aguda (4) Benzodiazepinas permitidas durante las primeras 3 semanas para insomnio o ansiedad severa (5) Benzodiazepinas permitidas durante las primeras 2 semanas para insomnio o ansiedad severa (6) Benzodiazepinas permitidas durante las primeras 3 semanas para insomnio o ansiedad severa</p>	<p>(1) Benzodiazepinas permitidas durante las primeras 3 semanas (2) Benzodiazepinas permitidas durante las primeras 3 semanas para insomnio o ansiedad severa (3) Benzodiazepinas permitidas durante las primeras 3 semanas para insomnio o ansiedad severa (4) Benzodiazepinas e hipnóticos durante las tres primeras semanas.</p>	<p>(1) Benzodiazepinas permitidas (2) Benzodiazepinas permitidas durante las primeras 3 semanas para insomnio o ansiedad severa (3) Benzodiazepinas e hipnóticos permitidas durante las primeras 3 semanas para insomnio o ansiedad severa</p>

	(7) Benzodiazepinas e hipnóticos permitidos para insomnio o ansiedad severa (8) Benzodiazepina permitidas durante las primeras 3 semanas		
Puntuación mínima en depresión al comienzo	(1) HRSD-17 >= 17 (no indicado) (2) HRSD-17 >= 20 (24.3 hasta 24.6) (3) MADRS > = 20 (30.8 (0.70 hasta 32.6(0.3)) (4) HRSD-17 >= 20 (24.3 hasta 24.6) (5)HRSD-17>=18 (6) HDRS ≥ 20 (7) HAM-D17 ≥20 (8) HAM-D17 ≥20	(1) HRSD-17 > = 20 (2) HRSD-17 > = 20 (3) HAM-D17 ≥20 (4) HAM-D17 ≥20	(1) MADRS >= 20 (2) HAM-D17 ≥20 (3) HAM-D17 ≥20
Media de Edad	(1) 40 (2) 37 (3) 42 (4) 37,7 (5) 39 (6) 42 (7) 39,3 (8) 38,7	(1) 37 (2) 37,7 (3) 42 (4) 38,7	(1) 42 (2) 42 (3) 38,7
Duración del estudio	8 semanas	8 semanas	8 semanas
Problemas del estudio	(1) Sin datos disponibles — (2) Tasa alta de pacientes no cumplidores, especialmente en grupo placebo (61%)		

Notas: **media **usado en metanálisis con el estudio TOHEN2003, dado que 300 mg es la mínima dosis terapéutica..11 Un estudio adicional, BOCCHETTA1993, es incluido con los antidepresivos.

Tabla 7: Resumen de características de los estudios de anticonvulsivos en el tratamiento de la depresión bipolar

	Lamotrigina	Valproato semisódico
Nº. estudios (Nº. sujetos)	2 ECAS (215) 1 RS (1072)	1 ECA (23)
IDs de los estudios	(1) CALABRESE1999B (2) GEDDES 2009 (3) SCHAFFER 2006	DAVIS 2005
Población	EE.UU., UK, Francia, Australia; Ambulatorio	EE.UU. Ambulatorio
Diagnóstico	Bipolar I – fase depresiva	Bipolar I – fase depresiva
Fármaco del estudio	Lamotrigina 50 mg o 200 mg	Valproato semisódico niveles en sangre 50-100ug/ml
Comparador	Placebo	Placebo
Medicación concomitante	Ninguna, pero se aleatorizó estratificadamente de acuerdo a los niveles de litio del tratamiento previo (EE.UU. 5 meses)	Difenhidramina o hidroxizina (25 mg-50 mg/día) como sedante
Puntuación mínima en depresión al comienzo	(1)HRSD-17 > = 18	HRSD-17 > = 18
Media de Edad (o rango de medias de edad)	42	41
Duración del estudio	7 semanas	8 semanas

Tabla 8: Resumen de las características de antidepresivos en el tratamiento de la depresión aguda

	Versus placebo	Versus otro antidepresivo	Versus antipsicótico	Versus agente profiláctico
Nº. estudios (Nº. sujetos)	7 ECAs (1069)	6 ECAs (550)	2 ECAs (64)	1 ECA (27)
IDs de los estudios	(1) AMSTERDAM2005 (2) COHN1989 (3) NEMEROFF2001 (4) TOHEN2003 (5) SILVERSTONE2001 (6) SACHS 2007 (7) TOHEN 2007 (8) FRYE 2009 (9) GOLDBERG 2007	(1) COHN1989 (2) GROSSMAN1999 (3) HIMMELHOCH1991 (4) NEMEROFF2001 (5) ALTSHULER, 2006 (6) LEVERICH 2006	(1) AMSTERDAM2005 (2) BOCCHETTA1993 (3) MCELROY 2010	YOUNG2000
Población	EE.UU. (7) 13 países, hospitalario y ambulatorio	EE.UU.; ambulatorio (a parte de (5), Nueva Zelanda; ambulatorio), Europa	(1) EE.UU.; ambulatorio (2) Italia; ambulatorio (3)EE.UU., europeos, asiáticos, africanos	Canadá; ambulatorio
Diagnóstico	(1) Bipolar I – fase depresiva 94%; bipolar II – Fase depresiva 6% (2) (3) Bipolar –fase depresiva: al menos un episodio maniaco (para (2) episodio depresivo) en los últimos cinco años (4) Bipolar I – fase depresiva; características psicóticas 12.7% (6) Bipolar I (67,7%) y II (32,2%), fase depresiva aguda	Bipolar – fase depresiva (excepto (3)); bipolar I –fase depresiva 43%; bipolar II fase depresiva 57%)	(1) Bipolar – fase depresiva (2) Bipolar – fase depresiva (3) 64,5% BPI; 35,4% BP II	Bipolar I – fase depresiva 41%; bipolar II Fase depresiva 59%
Intervenciones de los estudios	(1) Fluoxetina (2) Fluoxetina 20 mg–80 mg (58% con 80 mg); imipramina 75 mg-300 mg (27% con 225 mg– 300 mg) (3) Imipramina 116.7 mg*; paroxetina 32.6 mg	(1) Fluoxetina 20 mg–80 mg (58% on 80 mg); imipramina 75 mg– 300 mg (27% con 225 mg-300 mg) (2) Idozoxan 240 mg; bupropion 450 mg (3) Tranylcypromina 36.8 mg; imipramina 245.5 mg	(1) Fluoxetina, olanzapina (2) Amitriptilina 62 mg;1-sulpiride 55 mg (3) (6) Paroxetina (20 mg/día) Quetiapina, 300 y 600 mg/d	Paroxetina 36 mg

	(4) Olanzapina 9.7 mg; olanzapina 7.4 mg y fluoxetina 39.3 mg (5) Paroxetina 20-40 mg/día; bupropion (150-300 mg/día)	(4) Imipramina 116.7 mg; paroxetina 32.6 mg (5) Imipramina hasta 250 mg; moclobemida hasta 750 mg (31% con la dosis más alta) (6) Venlafaxina hasta 195 mg/d, sertralina hasta 912 mg/d, bupropion hasta 286 mg/d		
Concurrencia de Litio	(1) 15% (2) 25% (3) 100% (4) Ningún caso, aunque se permitió el uso de benzodiazepina (no se informó de uso actual) (5) 100% Tratamiento con otros estabilizadores además de litio, así como fármacos antimaníacos en algunos casos.	(1) 25% (2) incierto (3) No se indica (4) 100% (5) 47% (6) 100% con estabilizador	(1) 15% (2) 100% (mantenido en a 0.5-1.0 mmob'l)	Segundo agente profiláctico (litio 0.9 mmol/1 o valproato semisódico 510 mmo1/1)
Puntuación mínima en depresión al comienzo (puntuación basal media o rango de medias)	(1) HRSD-17 \geq 17 (No se indica) (2) HRSD-21 \geq 20 (26-27.7) (3) HRSD-21 \geq 15 (20.38 (3.9) hasta 21.57 (3.87)) (4) MADRS \geq 20 (5) SUM-D 6,2 (\pm 2,9); MADRS 24,5 \pm 10)	(1) HRSD-21 \geq (26-27.7) (2) HRSD-17 \geq 16 (21.3 (4) hasta 20.8 (3.6)) (3) HRSD \geq 15 (22.1 (3.8) hasta 23.2 (3.6)) (4) HRSD-21 \geq 15 (5) HRSD \geq 16 (23 (3.8) hasta 22.5 (3.6))	(1) HRSD-17 \geq 17 (No se indica) (2) HRSD-21 \geq 17 (22.1 (5.2) hasta 23.9 (6.1)) (3) HDRS puntuación \geq 20	Con litio o valproato semisódico durante al menos 3 meses antes de entrar al estudio.
Media de Edad Duración del estudio	40 (1) 8 semanas (2) 26 semanas (3) 10 semanas (4) 8 semanas (5) 26 semanas	40 (1) 26 semanas (2) 7 semanas (3) 6 semanas (4) 10 semanas (5) 8 semanas	45 4 semanas (3) 8 semanas	41 5 semanas
Problemas del ensayo	(1) Sin datos disponibles — (2) datos de eficacia no obtenibles	(1) y (3) datos de eficacia no obtenibles	(1) Sin datos disponibles —	datos de eficacia no obtenibles

Tabla 9: : Información de los estudios de ácidos omega 3 en el tratamiento de la depresión aguda

	Omega 3
Nº. Estudios (Nº. Sujetos)	3 ECA (89)
IDs de los estudios	FRANGOU2006 ROSS 2007, MUSKIET 2006, FRANGOU 2007, KECK 2006
Diagnóstico	Depresión Bipolar I 86%; Depresión bipolar II 14%
Ámbito	Reino Unido; ambulatorio
Puntuaciones de línea base	HRSD medio 14.7-15.4 YMRS medio 4.7-6.6
Dosis de ácidos grasos Omega 3	Ácido etil-eicosapentaenoico (EPA) 1 g/d, Ácido etil-eicosapentaenoico (EPA) 2 g/d
Comparador	Placebo
Media de Edad	47
Duración del estudio	12 semanas

Tabla 10: Resumen de las características de los estudios para tratamiento de la depresión resistente.

Nº. estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (66*)
IDs de los estudios	NIERENBERG2006 (STEP-BD)
Diagnóstico	Depresión bipolar I: 52%; depresión bipolar II: 48%
Ámbito	Ambulatorio; EE.UU.
Puntuaciones Línea base	Media SUM-D (equivalente a MADRS) (rango del 50%) 6 (3.5) hasta 8.6 (4); SUM-M (equivalente a YMRS) 0 (1.3) hasta 1.5 (1.5)
Fármaco del estudios	Lamotrigina (150-250 mg); risperidona (6 mg); inositol (10-25 g)
Medicación concomitante	Litio (0.6-0.9 mmol/l), valproato (45-90 µg/ml) o carbamazepina 4-10 µg/m1) más antidepresivo(s)
Media de Edad	42
Duración del estudio	16 semanas
Otros factores	Estudio abierto y aleatorizado

*El estudio aporta datos de 69 participantes como datos de tres contados dos veces, debido a la aleatorización

Tabla 11: Resumen de las características de los estudios de litio monoterapia en tratamiento a largo plazo.

	Versus placebo	Versus anticonvulsivo	Versus Antidepresivo	Versus antipsicótico
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	5 ECAs (1102)	7 ECAs (1154)	1 ECA (117)	1 ECA (431)
IDs de los estudios	(1) BOWDEN2000 (2) BOWDEN2003 (3) CALABRESE2003 (4) DUNNER1976 (5) PRIEN1973 (6) STALLONE1973	(1) BOWDEN2000 (2) BOWDEN2003 (3) CALABRESE2003 (4) CALABRESE2005 (5) COXHEAD1992 (6) FINDLING2005 (7) HARTONG2003	PRIEN1984	TOHEN2005
Población	EE.UU.; ambulatorio	Todos EE.UU. excepto (7): Holanda Participantes sin tratamiento previo con litio (7)	EE.UU.; hospitalario y ambulatorio	América del Norte, Europa, Suráfrica
Diagnóstico a la entrada del estudio	(1) Bipolar I — fase maníaca (2) Bipolar I — no en episodio agudo (3) Bipolar I — fase depresiva (4) Bipolar II — “ánimo normal” (5) Bipolar I — remisión reciente (6) Bipolar I — no en fase aguda	(1) Bipolar I — fase maníaca (2) Bipolar I — no en episodio agudo (3) Bipolar I — fase depresiva (4) Bipolar I — incierto, con ciclación rápida en los últimos doce meses (5) Bipolar (pacientes con litio como profiláctico) (6) Bipolar I (92%)/Bipolar II (8%); 3.3% Características psicóticas; 58% TDAH comórbido; 50% cicladores rápidos (7) Bipolar — sin episodio cuando fueron incluidos en el estudio, pero algunos se aleatorizaron durante un	Bipolar — trastorno depresivo mayor	Bipolar (incluidos durante un episodio en la fase abierta del estudio: 94% maníaco, 6% mixto, 26% con características psicóticas)

		episodio agudo(Depresión o hipomanía)		
Fase abierta	(1) Tratamiento <= 3 meses a discreción del investigador (2) (3) 8-16 semanas lamotrigina (> = 100 mg/día) más otro psicotrópico requerido; dosis de lamotrigina ajustada para alcanzar sobre 200 mg/día al comienzo del ensayo aleatorizado (4) Sin fase abierta (5) Sin fase abierta, pero los pacientes se estabilizaron con litio tras el alta 0.5-1.4 meq/litro (6) Sin fase abierta, pero algunos pacientes recibieron como profiláctico litio	(1) <= 3 meses, tratamiento a elección del investigador (2) (3) 8-16 semanas lamotrigina (> = 100 mg/día) más cualquier otro antipsicótico requerido; lamotrigina ajustada hasta situarse sobre 200 mg/día al comienzo del estudio aleatorizado. (4) 6 meses de tratamiento con combinación de litio + valproato (5) Sin fase abierta (6) Hasta 20 semanas, combinación litio + valproato (7) Sin fase abierta, los aleatorizados: a) durante un episodio, empezaron el tratamiento del estudio; b) durante fase eutímica, se limitó el tratamiento permanente con las drogas del estudio a seis meses	a discreción del investigador para control de síntomas agudos; una vez controlados; litio e imipramina a dosis de mantenimiento (150 mg/día/0.6-0.9 meq/litro	6-12 semanas, estudio abierto, co-tratamiento con olanzapina (15 mg) y litio (0.6-1.2 meq/litro); 4-semanas doble ciego reducción hasta retirar el fármaco
Evolución T bipolar	(1) (3) Tendencia a la depresión; (6) Incierto	(1) (3) Tendencia a la depresión (5) Tendencia a la manía		3% historia de ciclación rápida; 93% índice de episodios maníacos
Niveles de litio en sangre (inmol/l)	(1.) 0.8-1.2 (2) 0.8-1.1 (3) 0.8-1.1 (4) 0.8-1.2 (5) 0.7 (6) 0.8-1.3	(1) 0.8-1.2 (2) 0.8-1.1 (3) 0.8-1.1 (4) 0.92 (5) 0.6-1.0 (6) 0.6-1.2 (7) 0.6-1.0	0.75	0.6-1.2

Comparador drug(s)	Placebo	(1) Valproato 71µg/ml – 125µg/ml (2) Lamotrigina 100 mg-400 mg (3) Lamotrigina 200 mg y 400 mg (4) Valproato 77 µg/ml (5) Carbamazepina 35-51 mmol/l (6) Valproato 81.1 mg/ml (7) Carbamazepina 6mg/1 (1.2)	Imipramina 132 mg	Olanzapina dosis media: 11.9 mg
Medicación concomitante	(1) Lorazepam y haloperidol clorohidrato o benzodiacepina (3) clorohidrato o benzodiacepina	(1) Lorazepam y haloperidol clorohidrato o benzodiacepina (2) clorohidrato o benzodiacepina (3) (4) Lorazepam (5) Temazepam (6) Psicoestimulantes para TDAH (7) Benzodiacepinas	Ninguno	Benzodiacepinas, anticolinérgicos
Rango de Medias de Edad Duración del estudio	39-52 (1) 52 semanas (2) (3) 18 meses (4) 16 meses (5) 24 meses (6) 30 meses	(5) 11 (rango 5-17) 31-51 (1) 7.5 semanas (2) (3) 18 meses (4) 20 meses (5) 12 meses (6) 76 semanas (7) 2 años	38 2 años	42 52 semanas (incluyendo 4 semanas de reducción)
Problemas del estudio que afectan a las medidas de eficacia	(2) La rama del litio terminó antes de concluir el estudio, el estudio terminó antes (3) Se cerró la aleatorización a un grupo de lamotrigina. Todos los estudios alcanzaron dosis altas de litio	(2) No se aleatorizó completamente, luego el análisis se hizo por separado (3) Se cerró la aleatorización a un grupo de lamotrigina Dosis altas de lamotrigina podrían afectar a la función cognitiva (4) Los participantes		Los participantes se adaptaron a la combinación litio + olanzapina durante la fase abierta

		aleatorizados a la carbamazepina viraron al fármaco del estudio sin reducción paulatina (1)(2)(3) Alcanzaron dosis altas de litio		
--	--	---	--	--

Tabla 12: Resumen de las características de los estudios de litio a diferentes niveles en plasma o de patrones de administración en tratamiento a largo plazo

	Litio en diferentes niveles plasmáticos	Litio a diario comparado con cada dos días
Nº. estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (94)	1 ECA (50)
Ids de los estudios	GELENBERG1989	JENSEN1995
Población	EE.UU. hospitalarios	Dinamarca; hospitalarios
Diagnóstico	Bipolar	86% bipolar; 14% trastorno depresivo mayor
Comparaciones	1. Nivel 'Standard': 0.8-1.0 2. Nivel 'Bajo': 0.4-0.6	1. 800 mg diarios* 2. 1200 mg litio cada dos días (los niveles en sangre se mantuvieron en todos los participantes; todos tomaban litio antes de iniciar el estudio)
Fase abierta	2 meses litio en nivel standard	
Medicación concomitante	No se indica	5 pacientes recibieron antipsicóticos
Media de Edad	39	50
Duración del estudio	2.8 años*	5 meses
Problemas del estudio	A los participantes aleatorizados a la dosis baja no se les redujo su medicación	

Notas: *media

Tabla 13: Resumen de las características de los estudios de la combinación litio/imipramina versus litio o imipramina por separado en tratamientos a largo plazo

	Con un antidepresivo
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	2 ECAs (192)
Ids de los estudios	(1) PRIEN1984** (2) QUITKIN1981***
Población	EE.UU.; ambulatorio; (2) incluye algún paciente hospitalizado
Diagnóstico a la entrada en fase abierta	Bipolar I
Medicación para la fase abierta	A elección del médico
Niveles de litio en sangra durante la fase de mantenimiento (mmoU)	(1) 0.7 (2) 0.8-1.2
Otros fármacos	(1) Imipramina 132 mg* (2) Imipramina 100 mg — 150 mg
Medicación concomitante	Ninguno
Media de Edad (o rango de las medias)	38
Duración del estudio	(1) 2 años (2) 5 meses
Problemas del estudio	Ninguno

*Media **estudio con 3 ramas: litio, imipramina, combinación ***Litio + imipramina versus litio + placebo

Tabla 14: Resumen de las características de los estudios de anticonvulsivo y antipsicótico en monoterapia en tratamiento a largo plazo

	Lamotrigina	Valproato semisódico	Olanzapina
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	3 ECAs (822)	2 ECAs (402)	1 ECA (361)
IDs de los estudios	(1) BOWDEN2003 (2) CALABRESE2000 (3) CALABRESE2003	(1) BOWDEN2000 (2) FRANKENBURG2002	TOHEN2006
Población	Norteamérica	EE.UU.; Ambulatorio	EE.UU. y Rumanía; hospitalizados y ambulatorios
Diagnóstico	(1) Bipolar I — no en episodio agudo (2) 70% Bipolar I, 30% Bipolar II; 100% ciclador rápido — eutímico o en un episodio(de cualquier tipo) (3) Bipolar I — fase depresiva	(1) Bipolar I — fase maniaca (2) Bipolar II— con trastorno de la personalidad límite	Bipolar I
Fase aguda	(1) (3) 8-16 semanas, lamotrigina (> = 100mg/día) más alguna otra medicación psicotrópica requerida; dosis de lamotrigina en reducción hasta alcanzar 200 mg/día al comienzo del estudio aleatorizado (2) 6-semanas, dosis de lamotrigina en reducción hasta alcanzar la dosis diana de 200 mg/día; Se permitió el uso concomitante de valproato o carbamazepina. Entre la semana 4 y 8 todas	(1) <= 3 meses, tratamiento a elección del investigador (2) No aplicable Valproato semisódico	6-12 , dosis flexible de olanzapina 5-20 mg Los pacientes que no toleraron la dosis más baja abandonaron la Olanzapina

	las medicaciones distintas a la lamotrigina se redujeron en dosis si HRSD <= 14 y MRS <= 12		
Fármaco del estudios	(1) Lamotrigina 100 mg-400 mg (2) Lamotrigina 287 mg* (3) Lamotrigina 200 mg y 400 mg	(1) Valproato semisódico — niveles en sangre 71-125 mg/1 (2) Valproato semisódico niveles en sangre 50-100 mg/1	Olanzapina 12.5 mg*
Medicación concomitante	(1) Benzodiazepina o clorhidrato, corto plazo (2) Fármacos adicionales para síntomas anímicos (3) clorhidrato o benzodiazepina	(1) Lorazepam y haloperidol en caso de necesidad. (2) Ninguno	Se permitió el uso de medicación anticolinérgica
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo
Media de Edad	31-51	26-39	No se indica
Duración del estudio	(1) (3) 18 meses (2) 6 meses	(1) 1 año (2) 6 meses*	1 año
Problemas del estudio	(1) Aleatorización incompleta, por lo que se analizaron los grupos separadamente (3) Se interrumpió la aleatorización a un grupo de lamotrigina; altas dosis de lamotrigina podría afectar a la función cognitiva	(2) Participantes reclutados por anuncios en prensa	Ninguno

Notas: *media

Tabla 15: Resumen de los estudios sobre antipsicóticos en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar

	Olanzapina	Quetiapina	Aripiprazol	Ziprasidona	Risperidona liberación prolongada
Estudios considerados	(1) Tohen 2006, ECA (2) Cipriani 2009 (meta-análisis que incluye 5 estudios: 4 de mantenimiento: (Altamura et al., 2004; Tohen et al., 2004, 2005, 2006) y uno de continuación, aleatorizando antes de la fase aguda (Tohen et al., 2003).	(1) Vieta 2008, ECA (2) Suppes 2009, ECA	Keck 2006, ECA	[12]: 1 ECA	(1) (2)
Número pacientes aleatorizados	(1) Olanzapina vs. placebo: n= 361, (2) Incluye también: Olanzapina + litio/valproico vs placebo + litio/valproico= n=68, Olanzapina vs litio/valproico: 454 pacientes	703 623	161	240 (127 ZIP, y 113 pbo)	(1) 65 risperidona + Tratamiento habitual* y 59 placebo + Tratamiento habitual (2) 159 risperidona, 149 placebo
Edad media (o rango)	(1) No disponible (2) no disponible	(1) 42.1 (12.7) (2) 40,1 (11,7)	39,6 (0,9)	39,6 (12,3)	(1) 38,4 (11,6) (2) 39 (11,8)
Drogas de comparación	(1) vs placebo (2) vs placebo, vs litio, y asociado a litio/valproico vs placebo asociado a litio/valproico	(1) y (2): Quetiapina+ litio/valproico vs placebo + litio/valproico	Placebo	Ziprasidona + estabilizador vs. placebo + estabilizador	(1) Risperdal Consta + tratamiento habitual vs. placebo + tratamiento habitual (2) Risperdal Consta vs. Placebo
Subtipo clínico	Bipolar I	(1) Bipolar I, estables, con al menos 1 episodio afectivo en 2 años previos (2) Bipolar I que sufre o ha sufrido	Bipolares I con una fase maníaca o mixta en 3 meses previos, estabilizados con	pacientes bipolares tipo I, ambulatorios, que han tenido un episodio maníaco o mixto reciente o actual	(1) Bipolar I con más de 4 episodios afectivos en el año previo

		en las últimas 26 semanas un episodio afectivo	aripiprazol		(2) Bipolar I con episodio maníaco o mixto actual o reciente
Tiempo de mantenimiento estudiado	(1) 1 año (2) Tohen 2003. 47 semanas, Altamura 2004. 6 meses, Tohen 2004: 12 meses y Tohen 2005: 18 meses	(1) hasta 104 semanas (2) hasta 104 semanas	26 semanas	6 meses,	(1) 52 semanas (2) hasta 24 meses
Fase pre-aleatorización	(1) 6-12 semanas con olanzapina a dosis flexibles (2) variable	(1) (2) dosis flexible 400-800 mg, día quetiapina + dosis de litio/valproico según niveles en sangre	Fase abierta , durante 6-18 semanas con aripiprazol monoterapia	>=8 semanas de estabilidad afectiva con 80-160 mg/d de Ziprasidona	(1) 16 semanas de estabilización, no ciega, con risperidona consta + tratamiento habitual. Los que remiten, pasan a aleatorización. (2) 3 semanas: risperidona oral, 26 semanas risperidona acción prolongada. Los que mantienen respuesta, se aleatorizan.
Dosis media del fármaco a estudio.	(1) 12,5 mg (media) (2) no se refiere	(1) 400-800 mg/día, dosis media: 497 mg/día	24,3 mg/día	80 mg: 47,2% de casos con ziprasidona) 120 mg/d (31,5%) 160 mg/d (21,3%)	(1) dosis modal: 25 mg en 44 pacientes (67,7%), 37,5 mg : 18 (27,7%) y 50 mg en 3 (4,6%) pacientes (2) 25 mg/2 semanas en 77% de los casos
Resultados	Olanzapina >eficacia que placebo en prevenir fases maníacas (RR= 0,37, IC 95%: 0,24, 0,57), p<0,0001.	(1) Quetiapina + Litio / divalproato versus placebo + Litio / divalproato, cociente de riesgos para el tiempo hasta la recurrencia por un episodio	Tiempo hasta recaída: Hazard ratio: 0,52 IC95%= 0,30, 0,91, p= 0,02.	El grupo de ziprasidona tardó una media de 43 días (rango de 7-165) en requerir una intervención por un episodio	(1) El fármaco retrasa significativamente el tiempo hasta la recaída por un episodio

	<p>Olanzapina como tratamiento asociado a litio/valproico: no diferencias con placebo,</p> <p>Olanzapina vs. otros estabilizadores: mayor eficacia en prevención de fases maníacas (RR: 0,59, 0,39-0,88, p=0,03. Litio y valproico fueron superiores en la prevención de fases depresivas (RR= 1,59, (1,00, 2,53), p=0,05.</p>	<p>afectivo: 0.28 (95% CI: 0.21–0.37; P < 0.001), (Reducción del riesgo: 72%). Cociente de riesgos para episodio de manía: 0.30 (P < 0.001), y de depresión: 0.26 (P < 0.001) (Reducción del riesgo: 70% y 74%, respectivamente.</p> <p>(2) Quetiapina + Litio/Divalproato resultó superior a PBO + Litio / divalproato en la prevención de episodios afectivos. Cociente de riesgos para tiempo de recurrencia de cualquier episodio afectivo fue 0,32. IC95%= 0,24-0,42, p<0,0001, con una reducción del riesgo del 68%. Cocientes de riesgos fueron similares para manía y depresión (0,30 y 0,33 respectivamente).</p>	<p>Previno significativamente fases de manía: Cociente de riesgos = 0.31, IC95%: 0,12-0,77, p=0.01</p> <p>No se diferenció del placebo en la prevención de fases depresivas: Cociente de riesgos = 0.83, IC95%: 0,35-2,01, p= 0,68</p>	<p>afectivo, frente a 26,5 días (rango 2-140) en el grupo de placebo. (log-Rank: 0,0104 para cualquier episodio, 0,0035 para manía y 0,4538 para depresión</p>	<p>afectivo (valor P asociado a Log-rank y valor-p estratificado): 0.010). El riesgo relativo de recaída, de cualquier polo, fue 2,3 veces superior con placebo que con la risperidona p = 0.011.</p> <p>(2) El tiempo hasta la recurrencia de un episodio maníaco fue mayor (p=0 .001; cociente de riesgo [95% CI]: .25 [.15, .41], pero no para la recurrencia de un episodio depresivo (p =0,805; cociente de riesgos [95% IC]: 1.09 [.55, 2.17].</p>
Conclusiones	<p>Olanzapina: eficaz en la prevención de recaídas, pero sin diferencias con placebo, sólo o en combinación con litio/ valproico en la prevención de recaídas de cualquier episodio.</p> <p>Previene episodios maníacos en pacientes que habían respondido a olanzapina en la manía aguda o mixta y no habían tenido respuesta satisfactoria previa a litio o valproico</p>	<p>Quetiapina: eficaz, asociada a litio o valproico, en la prevención de recaídas afectivas, tanto depresivas como maníacas, en pacientes previamente estabilizados con quetiapina asociada a litio o valproico.</p>	<p>Aripiprazol: En pacientes estabilizados con aripiprazol tras fase maníaca o mixta, retrasa la aparición de fases maníacas, pero no depresivas</p>	<p>La ziprasidona añadida a un estabilizador resulta significativamente superior al placebo más estabilizador en el retraso de la aparición de un nuevo episodio afectivo en pacientes que han tenido un episodio maníaco o mixto recientemente, y que han respondido al tratamiento de ziprasidona como coadyuvante al estabilizador.</p>	<p>En pacientes que han respondido previamente a risperidona de acción prolongada, el tratamiento de mantenimiento, asociado a los estabilizadores habituales, aumenta significativamente el tiempo hasta una nueva recaída afectiva maníaca.</p> <p>También el tratamiento en monoterapia es eficaz para prevenir</p>

					fases maníacas en pacientes que recientemente han tenido una fase maníaca o mixta.
--	--	--	--	--	--

Tabla 16: Resumen de las características de los estudios realizados con otras terapias en el tratamiento de mantenimiento.

	Anticonvulsivos	Otros
Nº ensayos	1 ECA	1 ECA
Estudios	VIETA 2006	BERCK 2008
Población	España	Australia
Diagnóstico a la entrada del estudio	Bipolar tipo I o II eutímicos.	Bipolar tipo I y II . Al menos 1 episodio en los 6 meses previos. Eutímicos el 49%, depresión 36%.
Tratamiento fase aguda	Gabapentina (900-2400) al tratamiento habitual con litio, valproico o carbamacepina.	Adición de 2 g/día de N-Acetil Cisteína al tratamiento de mantenimiento usual
Fármaco	Gabapentina (900-2400) al tratamiento habitual con litio, valproico o carbamacepina.	adición de 2 g/día de N-Acetil Cisteína al tratamiento de mantenimiento usual
Comparador	Tratamiento habitual con litio, valproico o carbamacepina.	El tratamiento habitual
Medicación concomitante	litio, valproico o carbamacepina.	Cualquier tratamiento habitual
Duración	1 año	24 semanas

Tabla 17: Resumen de las características de los estudios para el tratamiento de la ciclación rápida en el tratamiento a largo plazo

	Anticonvulsivo	Litio	Antipsicóticos	Otros
Nº ensayos	1 ECA	2 ECAs	2 ECAs	1 ECA
Estudios	CALABRESE 2000	(1) CALABRESE2005, 2008 (2)KEMP 2009	(1) LANGOSCH 2008 (2) MUZINA 2008 (3) TOHEN 2006	KECK 2006
Población	USA	(1) USA (2) USA	(1)Alemania (2)Argentina, México y EE.UU.. (3)EE.UU. y Rumanía	EE.UU. y Europa
Diagnóstico a la entrada del estudio	70% Bipolar I, 30% Bipolar II; 100% CR, eutímicos o en cualquier episodio	(1) Bipolar tipo I con Ciclación Rápida en los últimos 12 meses. (2)Bipolar tipo I (n=26; 84%), tipo II (n=4; 16%), con abuso o dependencia de sustancias	(1) Bipolar tipo I (n=22); tipo II (n=22) (2)Bipolar tipo I (n=28) (3)Bipolar tipo I; 49.6 % Cicladores Rápidos (n=179).	Depresión Bipolar (n=57), CR (n=59). De los Cicladores Rápidos el 73% eran tipo I.
Tratamiento fase aguda	6 semanas de inicio tratamiento con lamotrigina hasta dosis de 200 mg/día; Se permitió el uso concomitante de valproato o carbamazepina hasta la semana 8.	(1) tratamiento durante 6 meses con litio + valproico. (2)Litio +valproico durante fase aguda (4 semanas). Litio (min 0.8) y Valproico (min 50 µg/ml).	(1) Quetiapina iniciada a dosis de 100 mg/d y subida 100 mg cada 2 días. Valproico iniciado con 300 mg/d y subida 300 mg cada 2 días. (2)Aripiprazol (15-30 mg/día) (3)Olanzapina (5-20 mg/día)	Ácido etil-eicosapentanoico (EPA) 6 g/día añadido al tratamiento habitual
Fármaco	(1)Lamotrigina 287 mg/día de media	(1) Litio 0.92 (mmol/l) (2)Litio (mínimo 0.8 mmol/l)	(1)Quetiapina (200-1500 mg/día) (2)Aripiprazol (15-30 mg/día) (3)Olanzapina (5-20 mg/día)	Ácido etil-eicosapentanoico (EPA) 6 g/day añadido al tratamiento habitual
Comparador	Placebo	(1) Valproico 77 µg/ml (2)Litio + Valproico (mínimo 50 µg/ml)	(1)Valproico (900-2400 mg; niveles plasmáticos de 50–120 mg/L), (2) Placebo (3) Placebo	Tratamiento habitual
Medicación	Adición de fármacos según la	(1) Lorazepam	(1) haloperidol para síntomas	Cualquier tratamiento

concomitante.	aparición de síntomas afectivos.		maníacos y paroxetina para síntomas depresivos. (3)Loracepam hasta 2 mg/día.	Previo
Duración	6 meses	(1) 20 meses (2) 6 meses	(1)12 meses (2) 100 semanas (3) 48 semanas.	4 meses.

Tabla 18: Resumen de las características de los estudios de Psicoeducación (todos complementando a la medicación)

	Grupo complejo de psicoeducación versus grupo de apoyo no directivo	Psicoeducación + Tr habitual versus Tr. Habitual
Nº. estudios (Nº. sujetos)	3 ECAs (170)	1 ECA (69)
Study ID	(1) COLOM2003A (2) COLOM2003B (3) COLOM2009 (mayor seguimiento en el estudio de COLOM2003A)	PERRY 1999
Diagnóstico	(1)(3) Psicoeducación: 80% bipolar I; 20% bipolar II Control: 87% bipolar I; 13% bipolar II (2) Bipolar I	(91% bipolar I; 9% bipolar II) Psicoeducación: 88% bipolar I; 12% bipolar II Control: 94% bipolar I; 6% bipolar II
Media de Edad	(1)(3) Grupo Psicoeducación: 34 (9.32) Grupo Control: 34 (7.8) (2) Grupo Psicoeducación: 35.36 (10.87) Grupo Control: 34.48 (7.80)	Grupo Psicoeducación: 44 (13) Grupo Control: 45 (11)
Historia Bipolar	(1)(2)(3) Eutímico durante al menos 6 meses. (1)(3) Edad al diagnóstico: Psicoeducación 23.25 (7.55); control 22.26 (6.69) Número total de episodios previos: Psicoeducación 8.81 (6.60); control 10.31 (10.55) (2) Todos los pacientes de COLOM2003B han cumplido el tratamiento durante 6 meses Número total de episodios previos: Psicoeducación 9.24 (6.59); control 9.56 (6.46)	Eutímico pero con riesgo de recaída.
Datos de las variables clínicas al comienzo del estudio	Sin datos base disponibles. Los pacientes debían estar eutímicos (puntuación en Young Mania Rating Scale (YMRS) menor de 6, Hamilton Rating Scale para la Depresión (HRSD-17) menor de 8) durante al menos 6 meses antes de entrar al estudio.	HRSD: CBT 4.1 (3.6); control 3.8 (3.6) BRMS: CBT 0.5 (1.1); control 0.4 (0.6) MC (Funcionamiento social): TCC =3.7 (2.6); Control: 3.1 (3.0)
Duración del tratamiento	20 semanas (20 sesiones)	3-6 meses (7-12 sesiones)
Duración del seguimiento	(1)(2) 2 años (3) 5 años	18 meses

Tabla 19: Resumen de las características de los estudios de Terapia Cognitivo Conductual (todos como complemento a la educación)

	Terapia cognitivo-conductual versus medicación
Nº. Estudios (Nº. Sujetos)	8 ECAs (829) de los cuales 75 recibieron Terapia Cognitivo Conductual
Study ID	(1) BALL2006 (2) LAM2000 (3) LAM2003; (4) LAM2005 (seguimiento más largo en el estudio de LAM2003) (5) SCOTT2001A (6) SCOTT2006** (7) ZARETSKY2008 (8) MIKLOWITZ2007
Diagnóstico	c. 94% bipolar I c. 7% bipolar II (1) Bipolar I y II: episodio depresivo en línea base: 0% TCC 29.6% Tr habitual; Episodio hipomaniaco en la línea base: 8% G. terapia cognitivo-conductual 11% Tratamiento habitual (2) Tr. Bipolar I (3) (4) Tr. Bipolar I (5) Tr. Bipolar I: TCC19/21; Lista de espera then Terapia cognitiva 15/21 (6) 94% bipolar I; 6% bipolar II (7) 66% bipolar I; 34% bipolar II (8) Muestra total: ambulatorio con Tr. bipolar I o II y durante un episodio depresivo mayor. Tr. Bipolar I: 67%; Tr. Bipolar II: 31%; Bipolar NOS: 2%
Media de Edad	(1)39-52 (2)Terapia cognitiva: 41.56 (14.61); Tratamiento habitual: 42.52 (14.49) (3) (10.9) (4) Terapia cognitivo-conductual: 46.4 (12.1); Tratamiento habitual: 41.5 (10.8) (5) Terapia cognitiva: 37.8 (8.7); Lista de espera y terapia cognitiva: 40.5 (6.7) (6) Terapia cognitivo-conductual: 39.7 (10.3); TAU: 42.7 (11.4) (7) 40.7 (12.03) (8) 40.13 (11.77)
Evolución del Tr. Bipolar	(1) > = 1 episodio en los últimos 18 meses; 0-8 episodios depresivos; 2-3 episodios maníacos (2) eutímicos pero vulnerable a las recaídas (Número de episodios maníacos previos: Terapia cognitivo conductual 7, Tto. Habitual 8; episodios

	<p>hipomaniacos T cognitivo conductual: 1. Tratamiento habitual: 0; episodios depresivos: TCC:8 TAU 7) (3)(4) eutímicos pero vulnerable a las recaídas (Nº. de episodios depresivos previos: 5 para ambos grupos; episodios maníacos: Terapia cognitivo-conductual 6, Tr habitual 4; episodios hipomaniacos CBT 1, TAU 0) (5) todos = > 1 episodio de Tr. Bipolar en los últimos 2 años (6) (Muestra total) propensión a la recaída (25%-28% tuvo al menos 30. episodios previos; 47% abuso o dependencia de sustancias presente, 33%-41% otros trastornos psiquiátricos); 32% episodio actual (7) Edad al diagnóstico: 24 (9.76) Media de episodios depresivos: 11 Media de episodios: 7 (8) Edad al diagnóstico: 16.24 (8.44) 66% > 10 episodios maníacos previos 69% > 10 episodios depresivos previos Cicladores rápidos en el año anterior: 29%</p>
Medidas de resultados al comienzo del estudio	<p>(1) BDI: Grupo Terapia cognitivo-conductual 12.88 (7.98), Tratamiento habitual 19.98 (13.23) MRS: G. Terapia cognitivo-conductual 1.92 (4.24), G. Tratamiento habitual 1.22 (2.83) (2) BDI: G. Terapia cognitivo-conductual 13.54 (10.45), G. Tratamiento habitual 12.18 (6.01) (3) (4) BDI: Grupo Terapia cognitivo-conductual 12.8 (9.4), Grupo Tratamiento habitual 14.3 (10.7) MRS: Grupo Terapia cognitivo-conductual 2 (3.2), Grupo Tratamiento habitual 1.8 (2.1) (5) BDI: CBT 20.7 (12.1), WLC: 17.0 (14.1); ISS activation: CBT 106.7 (80.6), WLC 95.1 (62.1) (6) (muestra completa) HRSD: Grupo Terapia cognitivo-conductual 6* (2,14), Grupo Tratamiento habitual 8 (3,13); BRMS: CBT 1* (0,3); TAU 2 (0,3) (7) HDRS= 6.98 (3.82); CARS-M= 2.59 (2.28) (8) MADRS: 21.88 (10.13) YMRS: 5.66 (5.70) GAF 53.06 (7.87)</p>
Duración del tratamiento	<p>Hasta 30 semanas 20 sesiones semanales 12-20 sesiones durante 6 meses. (3)(4) La terapia duró al rededor los 6 meses: 12-18 sesiones individuales durante los primeros 6 meses y dos sesiones de refuerzo en los siguientes 6 meses. (5) La terapia ocupó un máximo de 25 sesiones durante 6 meses. (6) 22 sesiones de TCC: 20 sesiones celebradas semanalmente hasta la semana 15 y a partir de entonces se reduce la frecuencia hasta la semana 26, sesiones de refuerzo se ofrecieron en las semanas 32 y 38. (7) 7 semanas Psicoeducación sola versus 7 semanas Psicoeducación más 13 semanas de Terapia cognitivo-conductual (8) 30 sesiones en 9 meses (terapia intensiva: Terapia Cognitivo Conductual o Terapia focalizada en la familia o terapia interpersonal y de los ritmos sociales) vs. 3 sesiones en 3 semanas (collaborative care).</p>
Duración del seguimiento	<p>Hasta 2 años (1) 12 meses</p>

	(2) 12 meses (3) 12 meses (4) 2 años (5) 18 meses (6) 18 meses (7) 12 meses (8) 12 meses
--	--

* mediana (rango intercuartílico)** datos de los pacientes en estado eutímico que tomaban un fármaco profiláctico sólo durante la línea base

Tabla 20: Resumen de las características de los estudios de intervenciones familiares (todos con medicación adyuvante)

	Intervención familiar versus Intervención individual	Intervención familiar versus Manejo de crisis	Intervención familiar versus grupo multifamiliar de psicoeducación versus sin terapia	Grupo de intervención psicoeducacional centrado en los cuidadores	Intervención psicoeducativa intensiva (terapia focalizada en la familia o Terapia cognitivo-conductual o Terapia interpersonal y de los ritmos sociales) versus collaborative care
Nº. estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (53)	2 ECA (101)	1 ECA (92) (hay dos sub-análisis en este estudio: MILLER2008 y SOLOMON2008)	1 ECA (113)	1 ECAs (293; 26 recibieron Terapia focalizada en la familia FFT) **
Id de los estudios	REA2003	(1) MIKLOWITZ2000 (2) MIKLOWITZ2003* (mayor seguimiento en el estudio de MIKLOWITZ2000)	MILLER2004 (hay dos sub-análisis en este estudio: MILLER2008 y SOLOMON2008)	REINARES2008	MIKLOWITZ2007
Diagnóstico	100% bipolar I maníaco	(1)(2) 51% bipolar I maníaco 35% bipolar I depressed 15% bipolar I mixto (3) Muestra total: Pacientes ambulatorios con Tr. bipolar I o II y durante un episodio depresivo mayor. Bipolar I: 67% Bipolar II: 31% Bipolar NOS: 2%	74% bipolar I maníaco 20% bipolar I deprimido 6% bipolar I mixto	Pacientes bipolares eutímicos. Grupo Experimental: 82.5% bipolar I; 17.5% bipolar II Grupo Control: 83.9% bipolar I; 16.1% bipolar II	Muestra total: Pacientes ambulatorios con Tr bipolar I o II y durante un episodio depresivo mayor. Bipolar I: 67% Bipolar II: 31% Bipolar NOS: 2%
Media de Edad	26 Terapia focalizada en la familia : 26.5 (6.86); Individual: 24.6 (5.80)	35 (1) (2) terapia focalizada en la familia: 35.7 (9.2) CM: 35.6 (10.6)	39 Tratamiento farmacológico: 39 (13) Terapia familiar más tratamiento farmacológico: 40 (10)	34 Pacientes: experimental: 33 (10.8); Control: 35 (9.9) Cuidadores Experimental: 50 (9.5) Control: 48 (12.7)	40.13 (11.77)

			Terapia de grupo más. tratamiento farmacológico: 39 (12)		
Evolución del Tr. Bipolar	40% en su primer episodio	Duración de la enfermedad (Desv. Típica): 12.2 (9) años/ 10.9(9.2) Edad al diagnóstico: Terapia orientación familiar Terapia focalizada en la familia 24.1 (8.3); CM 24.5 (10.1) Número de episodios previos: Terapia focalizada en la familia 7.9 (17.9) CM 5.7 (13.4)	Edad al diagnóstico: Depresión — 19-25; manía — 27-29. Número de episodios maníacos previos 4.8 (4.8) Número de episodios depresivos previos: 5 (8.4) Número de ingresos previos: 4.7 (4.5)	Edad al diagnóstico: grupo experimental: 23.5 (7.01); grupo control 23.05 (6.79) Número de episodios previos (G. experimental; G. control): Manía 1.91 (2.3); 2.48 (2.4) Hipomanía 1.86 (2.5); 2.09 (2.3) Depresión 3.60 (3.4); 4.18 (2.8) Mixto 0.46 (1.5); 0.75 (1.5)	Edad al diagnóstico: 16.24 (8.44) 66% > 10 episodios maníacos previos 69% > 10 Número de episodios depresivos previos Ciclación rápida en el último. año: 29%
Medidas en las variables de resultados al comienzo del estudio	No disponible	SADS-C total, (Desv. Típica) a la entrada en el estudio: Grupo experimental. — 3.1 (0.8); Grupo control — 2.8 (0.7) Media total de puntuaciones en síntomas afectivos en tras el primer mes de valoración: Terapia focalizada en la familia 2.42 (0.7); CM 2.28 (0.67)	BRMS (Desv. Típica): terapia familiar 21(11), Terapia multifamiliar 20 (11), sin terapia 22 (11) HRSD (SD): 9 (10), 9 (8), 10 (10) GAF (SD): 27 (6), 27 (8), 29 (6)	G. Experimental: HDRS 2.54 (2.38); YMRS 0.84 (1.37) G. Control: HDRS 2.53 (2.23); YMRS 0.91 (1.35)	MADRS: 21.88 (10.13) YMRS: 5.66 (5.70) Valoración funcional global: 53.06 (7.87)
Duración del tratamiento	1 año (9 meses de tratamiento psicológico)	(2) 21 sesiones a lo largo de 9 meses	12 semanas	12 semanas	30 sesiones en 9 meses (terapia intensiva: T cognitivo-conductual o terapia de orientación familiar. Terapia focalizada en la familia o terapia interpersonal y de

		(3) 30 sesiones a lo largo de 9 meses (tratamiento intensivo) vs. 3 sesiones a lo largo de 3 semanas (collaborative care).			ritmos sociales IPSRT) vs 3 sesiones en 3 semanas (collaborative care).
Duración del seguimiento	1 año	(1) 1 año (2) 2 años	2 años	15 meses	1 año

*Constituye un seguimiento más prolongado del estudio de MIKLOWITZ2000 ** Este estudio también se ha hecho constar en las tablas sobre los estudios en TCC y IPRST.

Tabla 21: Resumen de las características de los estudios de IPSRT terapia interpersonal y de ritmos sociales

	IPSRT
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	3 ECA (550) de los cuales 62 recibieron IPSRT
Ids de los estudios	(1)FRANK1999 (2)FRANK2005 (3)MIKLOWITZ2007
Diagnóstico	(1) Bipolar I 100% (2) Tr. Bipolar I o Tr esquizoafectivo, de tipo maníaco. (3) Muestra total: ambulatorio con T. bipolar I o II y un episodio depresivo mayor actual. Bipolar I: 67% Bipolar II: 31% Bipolar NOS: 2%
Media de Edad	(1) 36 (2) ICM/ICM 34.9 (10.8); ICM/IPSRT 35 (11); IPSRT/ICM 34.6 (10.1); IPSRT/IPSRT 36.4 (10.6) (3) 40.13 (11.77)
Antecedentes T. Bipolar.	(1)Edad del desarrollo de la enfermedad 20. Mediana de episodios previos 20 (2) Edad del primer episodio depresivo: ICM/ICM 23.6 (7.3); ICM/IPSRT 20.9 (6.9); IPSRT/ICM 21.3 (7.4); IPSRT/IPSRT 23.2 (9.5) Edad del primer episodio maníaco: ICM/ICM 25.3 (8.2); ICM/IPSRT 25.3 (9.2); IPSRT/ICM 26.1 (9.8); IPSRT/IPSRT 27.2 (9.3) Episodios depresivos previos: ICM/ICM 5; ICM/IPSRT 4; IPSRT/ICM 4; IPSRT/IPSRT 4 Episodios maníacos previos : ICM/ICM 4; ICM/IPSRT 3; IPSRT/ICM 3; IPSRT/IPSRT 3 (3) Edad del desarrollo de la enfermedad: 16.24 (8.44) 66% > 10 Episodios maníacos previos 69% > 10 Episodios depresivos previos Cicladores rápidos el año anterior: 29%
Medidas de resultados al comienzo del estudio	(1) HRSD-17 media 13.73 (7.68); BRMS media 13.72 (13.85) (2) HDRS-17 (sólo para participantes deprimidos a la entrada del estudio n=98): ICM/ICM 19.3 (4.9); ICM/IPSRT 20.6 (5); IPSRT/ICM 19.9 (4.7); IPSRT/IPSRT 18.4 (2.9) HDRS-25 17 (sólo para participantes deprimidos a la entrada del estudio n=98): ICM/ICM 24.9 (5.6); ICM/IPSRT 27.6 (5.3); IPSRT/ICM:26.4 (4.6); IPSRT/IPSRT 23.7 (4.5) Bech-Rafaelsen score (sólo para participantes en episodio maníaco o mixto a la entrada del estudio n=77): ICM/ICM 20.8 (13.3); ICM/IPSRT 19.8 (11.4); IPSRT/ICM 22 (10); IPSRT/IPSRT 23.9 (11.1) GAF: ICM/ICM 50.2 (9.8); ICM/IPSRT 47.8 (8.3); IPSRT/ICM 48.2 (7.2); IPSRT/IPSRT 46.6 (10.4) (3)MADRS: 21.88 (10.13) YMRS: 5.66 (5.70)

	Valoración del funcionamiento global: 53.06 (7.87)
Duración del tratamiento	(1) Desconocido (2) Tratamiento bisemanal (durante 12 semanas) que pasa a mensual (durante 2 años) (3) 30 sesiones en 9 meses (terapia intensiva: CBT o Terapia focalizada en la familia o IPSRT) vs. 3 sessions in 3 semanas (collaborative care).
Duración del seguimiento	(1) 2 años (2) 2 años (3) 1 año

Tabla 22: Resumen de las características de los estudios de Tratamiento psicológico para personas con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por abuso de sustancias

	Terapia cognitivo-conductual para comorbilidad con sustancias versus Medicación	Terapia de grupo integrada versus grupo de counselling sobre drogas para pacientes con trastorno bipolar y dependencia de sustancias
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (46)	2 ECA (123)
ID del estudio	SCHMITZ2003	(1)WEISS2007 (62) (2)WEISS2009 (61)
Diagnóstico	Bipolar (no especifica tipo) con trastorno comórbido por sustancias	Pacientes con Tr. Bipolar y dependencia de sustancias (1) 80.6% bipolar I; 16.1% bipolar II; 3.2% Tr. bipolar sin especificar (2) 78.7% bipolar I; 14.8% bipolar II; 6.6% Tr. bipolar sin especificar
Media de Edad	35	(1) 41.9 (10.9) (2) 38.3 (11.1)
Antecedentes	Abuso de sustancias comórbido	(1) la mayoría de pacientes (62%) tenían trastornos tanto con sustancias como con alcohol. (2) 75% tenían \geq ingresos psiquiátricos, con una media de 3.8 hospitalizaciones, y 43% tuvieron un intento de suicidio. 65% tenían trastornos tanto con sustancias como con alcohol.
Medidas al comienzo del estudio	BDI: 23.1 (12.1)	(1) HAM-D=13.5 (8.8), YMRS= 10.5 (7.6), LIFE= 4 (2) HAM-D= 12.7 (8.6), YMRS= 10 (11.5), LIFE=5
Duración del tratamiento	12 semanas	(1) 20 semanas (2) 12 semanas
Duración del seguimiento	Ninguno	(1) 8 meses (2) 6 meses

Tabla 23: Resumen de las características de los estudios de Unidades de salud mental Equipos comunitarios de salud mental (CMHTs) en el tratamiento del trastorno bipolar

	Versus Internamiento hospitalario habitual	Versus Tratamiento habitual	Versus CMHT y Coordinación intensiva de cuidados (ICM)	Versus Rehabilitación extrahospitalaria
No. participants	100	155	84	65
Study ID	MERSON 1992	TYRER 1998	MALM2001	SELLWOOD 1999
Diagnóstico	38% esquizofrenia; 32% trastornos del estado de ánimo; 35% neurosis severa; 5% otra	56% esquizofrenia; 13% T bipolar; 16% depresión; 16% otro	100% esquizofrenia y trastornos relacionados	100% esquizofrenia y trastornos relacionados
Intervention	Servicios ambulatorios habituales, Visitas domiciliarias ocasionales.	Planes de cuidados y revisiones organizadas desde los hospitales.	Tratamiento asertivo, apoyo al alta y servicios de crisis, social network resource group.	Pacientes ambulatorios en revisión por el psiquiatra del servicio cada 2-3 meses, con apoyo de enfermería de salud mental, hospital de día, terapeuta ocupacional y psicólogo.
Media de Edad (años)	32	No se indica	38	40
Ámbito	Reino Unido	Reino Unido	Suecia	Reino Unido
Seguimiento	3 meses	12 meses	24 meses	9 meses

Tabla 24: Resumen de las características del estudio de los hospitales de día en el tratamiento del trastorno bipolar

	Versus tratamiento en hospitalización
Nº. estudios(sujetos)	6 ECAs (808)
IDs de estudios	(1) CREED1990 (2) CREED1997 (3) DICK1985 (4) HERZ1971 (5) KRIS1965 (6) SLEDGE1996A
Diagnóstico	(1) 24% esquizofrenia; 51% otros; 25% Tr. Del estado de ánimo– excluido en casos graves (2) 38% esquizofrenia; 30% Tr. Del estado de ánimo; 32% otro– excluido en casos graves (3) 58% depresión; 42% otro (4) 36% esquizofrenia; 64% otro (5) 100% Tr. Psicótico (no especificado) (6) 39% esquizofrenia; 52% Tr. Del estado de ánimo; 9% otros
Media de Edad	(1) 42 (2) 38 (3) 35 (4) 32 (5) Sin información
Intervención	(1) Plantilla de 8 enfermeras y 3 terapeutas ocupacionales (2) Sin datos (3) Plantilla de 2 personas; terapeuta ocupacional, “Asesoramiento” individual counselling, grupos, actividades y medicacion (4) Orientación grupal, sólo entre semana. (5) orientación grupal y al entorno (milieu), sólo tardes entre semana. (6) Programa de descanso” Respite programme cama de reserva si hiciera falta. (El hospital de día es un dispositivo para 20 pacientes con médicos, enfermeras, trabajadores sociales, y terapeutas, abierto de lunes a viernes de 9 a 3 Énfasis en el trabajo en grupo, control de síntomas y mejora de habilidades del día a día).
	Tratamiento hospitalario normal (6) unidad de 36 camas con una plantilla de médicos, enfermeras, psicólogo y trabajadores sociales de salud mental, un programa muy activo
Ámbito	(1) (2) (3) Reino Unido

	(4) (5) (6) EE.UU.
Seguimiento	2-24 meses

Tabla 25: Resumen de las características de los estudios para hospitales de día para pacientes no agudos

	Centro de día versus tratamiento ambulatorio	Internamiento hospitalario transitorio versus tratamiento ambulatorio
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	3 ECAs (378)	1 ECA (79)
IDs de los estudios	(1) LINN1979 (2) MELTZOFF1966 (3) WELDON1979 (4) TYRER1979	(1) GLICK1986
Diagnóstico	(1) 100% esquizofrenia (2) 91% esquizofrenia; 4% afectivo ; 6% neurótico (3) 100% esquizofrenia (4) 73% depresión; 10% ansiedad; 17% other	47% esquizofrenia; 53% Trastorno afectivo mayor
Media de Edad	37-41 (4) 16-60	
Intervention	(1) Trabajadores sociales y médicos, que desarrollan: actividades de ocio, terapia de grupo, counselling, terapia ocupacional y seguimiento farmacológico (2) psicoterapia grupal e individual y medicación (3) Terapia de grupo orientada a objetivos (4) Dos tipos de hospitales de día: uno especializado en trastornos neuróticos (con buena dotación de profesionales con orientación psicoterapéutica) y el otro un hospital de día normal (psiquiatras, enfermeras, y terapeutas ocupacionales y de arte-terapia)	Intervención con el entorno, familia, terapia de apoyo y terapia de grupo, medicación, coordinación de cuidados, ocio y terapia con danza; preparación del alta.
Tratamiento de comparación	(1) manejo de la medicación ambulatorio por los mismos médicos, ofreciendo seguimiento de la medicación en el grupo de intervención.	Seguimiento del terapeuta ocupacional, que implica: Terapia de grupo, manejo de medicación , intervención en crisis disponible 24h.
	(2) Tratamiento ambulatorio habitual (3) Tratamiento ambulatorio de orientación psicoterapéutica habitual (4) Tratamiento ambulatorio habitual	

Ámbito	EE.UU. (4) Reino Unido	EE.UU.
Seguimiento	3-24 meses	12 meses

Tabla 26: Resumen de las características de los estudios de preparación prelaboral

	Versus Tratamiento hospitalario habitual	Versus Tratamiento comunitario	Versus preparación prelaboral complementado
Nº. estudios (Nº. sujetos)	3 ECAs (344)	6 ECAs (2241)	5 ECAs (561)
Study ID	(1) BECKER1967 (2) BEUTEL2005 (+atención hospitalaria) (3) WALKER1969	(1) BEARD1963 (2) BRIEN2003* (3) DINCIN1982 (4) GRIFFITHS1974 (5) OKPAKU1977 (6) WOLKON1971	(1) BELL1993 (+empleo inventivado) (2) BLANKERTZ1996 (+intervención psicológica) (3) BOND1986 (entrada rápida versus entrada gradual) (4) KLINE1981 (+intervención psicológica) (5) VAUTH2005 (+Entrenamiento en estrategias cognitivas asistido por ordenador o Habilidades de autoafrentamiento de síntomas negativos) CAST o TSSN)
Diagnóstico	(1) 78% esquizofrenia; 8% neurosis severa; 14% síndrome cerebral crónico (2) 38% Tr afectivo; sin incluir otros (no esquizofrenia) (3) 50% esquizofrenia; 50% no especificado	(1) 82% esquizofrenia Tr. relacionados; 7% otro Tr. psicótico; 11% Tr. Depresivo mayor; 7% desconocido (2) 53% Tr. psicótico; 9% Tr. bipolar; 21 % Depresión/ansiedad; 12% otros ; 5% desconocido (3) 86% esquizofrenia o Tr. relacionado; 14% otros (4) 100% Tr. psicótico (5) 21% Tr. Estado de ánimo; 23% esquizofrenia; 33% ninguno; 29% otros (6) 88% esquizofrenia o relacionado; 12% otros	(1) 100% esquizofrenia o Tr. relacionados (2) 72% esquizofrenia; 25% Tr. Afectivo mayor; 3% otros (3) 55% esquizofrenia o Tr. relacionados; 26% Tr personalidad; 19% Tr afectivo (4) 100% esquizofrenia o Tr. relacionados (5) 100% esquizofrenia
Media de Edad	(1) 46 (2) 38 (3) No se indica	(1) No se indica (2) No se indica (3) 25 (4) No se indica (5) 37 (6) 36	(1) 43 (2) 36 (3) 25 (4) 28 (5) 29
Ámbito	Hospitalarios; EE.UU., (2) Alemania.	Todos de EE.UU. (1) Centro de rehabilitación psiquiátrica (2) Hospitalario/ambulatorio (3) Centro de rehabilitación	Todos de EE.UU. excepto (2) Reino Unido (5) Alemania (1) General hospital (2) CMHT equipos salud mental comunitarios

		(4) Incierto (5) Centros de salud mental (6) Centro de rehabilitación social	(3) Unidad de rehabilitación (4) Rehabilitación psicosocial (5) Hospitalario
--	--	--	--

Tabla 27: Resumen de las características de los estudios de empleo con apoyo

	Versus tratamiento comunitario convencional	Versus preparación preparación prelaboral
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	2 ECAs (1529)	7 ECAs (907)
ID del estudio	(1) CHANDLER1996 (2) COOK2005	(1) BOND 1995 (2) DRAKE1994* (3) DRAKE1999* (4) GERVEY1994 (5) LEHMAN2002* (6) MCFARLANE2000 (7) MUESER2001 *
Diagnóstico	(1) 51% esquizofrenia y Tr. relacionados; 10% Tr. bipolar; 39% otros (2) 50% esquizofrenia; 50% incierto	(1) 66% esquizofrenia y Tr. relacionados; 11% Tr. afectivos; 14% Tr de la personalidad; 9% otros (2) 47% esquizofrenia y Tr relacionados; 43% Tr del estado de ánimo; 10% otros (3) 67% esquizofrenia y Tr. relacionados; 17% Tr. bipolar; 17% Depresión (4) esquizofrenia; Tr paranoide de la personalidad, Tr. Afectivo mayor; TDAH; Tr. Oposicionista desafiante (% desconocido) (5) 75% Tr. Psicóticos; 25% Tr estado de ánimo (6) 65% esquizofrenia y Tr relacionados; 35% Tr estado de ánimo (7) 52% esquizofrenia; 21% Tr esquizoafectivo; 17% Tr depresivo mayor ; 5% Tr. bipolar; 4% otros
Media de Edad	38 (sin datos de (1))	33-42
Ámbito	EE.UU. (1) Institución de servicios integrados (2) Ambulatorio	Todos de EE.UU.; 2 CMHTs, 1 ambulatorio, otros incierto
Duración del seguimiento	(1) 36 meses (2) 24 meses	18-24 meses

* Colocación individual y apoyo

28: Resumen de las características de los estudios de Tratamiento asertivo comunitario / Equipos de tratamiento asertivo comunitario/ Tratamiento ambulatorio asistido / Tratamiento asertivo comunitario

	Versus tratamiento habitual	Versus Rehabilitación de base hospitalaria	Versus coordinación de cuidados
Nº. estudios (Nº. sujetos)	13 ECAs (2362)	4 ECAs (286)	6 ECAs (890)
ID de los estudios	(1) ABERG 1995 (2) AUDINI1994 (3) BOND1988 (4) BOND 1990 (5) DEKKER2002 (6) FEKETE1998 (7) HAMPTON1992 (8) HERINCKX1997 (9) LEHMAN1997 (10) MORSE1992 (11) QUINLIVAN (12) ROSENHECK1993 (13)TEST1991 (14)SYTEMA2007	(1) CHANDLER1997 (2) DECANGAS 1994 (3) LAFAVE1996 (4) MARX 1973	(1) BUSH 1990 (2) DRAKE1998 (3) ESSOCK1995 (4) JERRELL 1995 (5) MORSE1997 (6) QUINLIVAN1995
Diagnóstico	(1) 88% esquizofrenia 12% Tr. Psicótico. (2) 30% esquizofrenia; 70% otros (3) 61% esquizofrenia; 39% otros (4) 37% esquizofrenia; 29% esquizoafectivo; 22% Tr. afectivo; 12% otros (5) 100% esquizofrenia (6) 48% esquizofrenia; 32% Tr. afectivos; 20% otros (7) 42% esquizofrenia; 58% otros (8) 60% Tr. Psicótico; 40% Tr. afectivos (9) 58% esquizofrenia; 27% bipolar; 11% Tr. depresivo; 18% Tr. esquizoafectivo; 16% otros (10) 66% esquizofrenia; 15% depresión recurrente; 13% Tr. bipolar; 12% Tr. psicótico; 4% otros * (11) 23% bipolar; 68% esquizofrenia	(1) 61% esquizofrenia 34% Tr. esquizoafectivo; 5% otros (2) TMG (3) 57% esquizofrenia; 17% Tr. personalidad (4) 80% esquizofrenia; 20% otros	(1) 86% esquizofrenia; 7% Tr. bipolar; 7% Tr. Personalidad (2) 54% esquizofrenia; 22% Tr esquizoafectivo; 24% bipolar (todos con Tr. Abuso de sustancias) (3) 67% esquizofrenia; 23% otros (4) Tr. Psicótico o afectivo (5) 68% esquizofrenia; 15% depresión; 13% bipolar; 12% psicosis (6) 68% esquizofrenia; 23% bipolar

	(12) 50% esquizofrenia; 16% bipolar; 34% otros (13) 74% esquizofrenia; 26% Tr. esquizoafectivo. (14) 30.5% esquizofrenia, 8% depresión mayor, 8% Tr. alucinatorio, 5% psicosis no especificada, 4% otros, 1% Tr. esquizoafectivo, 2% Trastorno Bipolar.		
Intervenciones comparadas	Basada en Coordinación de cuidados Tratamiento comunitario normal (4) dispensado por centro de acogida	Basada en la coordinación de cuidados (2) Tratamiento hospitalario habitual seguido de tratamiento comunitario normal (3) Tratamiento hospitalario o comunitario	Basada en coordinación de cuidados (1) Coordinación de cuidados baja intensidad (3) Manejo de casos alta intensidad
Media de Edad (años)	23-40	29-36 o no se indica	34-41
Ámbito	Suecia, Reino Unido, EE.UU., Holanda	EE.UU., Canadá	EE.UU.
Seguimiento	12-36 meses	6-24 meses	18-36 meses
Problemas que afecten a las medidas de eficacia	(2) muestra recogida de estudios anteriores ACT (10) Problemas de aleatorización		

*Según indica el artículo

Tabla 29: Resumen de las características de los estudios para Coordinación de cuidados

	Coordinación de cuidados versus tratamiento habitual	Coordinación intensiva de cuidados (ICM) versus manejo de casos normal	Coordinación de cuidados mejorada/intensiva versus manejo de casos normal	Coordinación de cuidados normal versus intermediación Coordinación de cuidados
Nº. estudios (Nº. sujetos)	13 ECAs (2333)	2 ECAs (781)	1 ECA (74**)	1 ECA (26)
Id de los estudios	(1) BJORKMAN2002 (2) BRUCE2004* (3) CURTIS 1992 (4) FORD 1995 (5) FRANKLIN1987 (6) HOLLOWAY1998 (7) JERRELL1995 (8) MACIAS 1994 (9) MARSHALL1995 (10) MUIJEN1994 (11) QUINLIVAN 1995 (12) SOLOMON1994 (13) TYRER1995	(1) BURNS1999 (UK700) (2) ISSAKIDIS 1999	ODONNELL 1999	RUTTER2004
Diagnóstico	(1) 52% esquizofrenia; 20% Tr. Psicóticos; 28% otros (2) 66% Tr. Depresivo mayor; 44% depresión menor (3) 45% esquizofrenia; 55% otros (4) 82% esquizofrenia; 18% otros (5) 55% esquizofrenia; Tr. afectivos; 10% Tr. sustancias; 13% otros (6) 68% esquizofrenia/Tr. squizoafectivo; 26% bipolar; 9% otros (7)Trastorno mental grave ; desconocido (8) 46% esquizofrenia; 54% otros (9) 74% esquizofrenia; 11% Tr. Del	(1) 86% esquizofrenia o Tr. esquizoafectivo; 5% bipolar; 8% otros (2) 88% esquizofrenia; 10% bipolar; 2% otros	66% esquizofrenia; 12% bipolar; 16% Tr. esquizoafectivo; 6% Tr. esquizofreniforme	Trastorno mental grave

	estado de ánimo; 6% Tr. Personalidad; 9% otros (10) 83% esquizofrenia; 17% psicosis afectiva (11) 68% esquizofrenia; 23% bipolar (12) esquizofrenia, Tr. Afectivo mayor y otros (% no indicado) (13) 54% esquizofrenia; 22% Tr. Del estado de ánimo; 25% otros			
Media de Edad	36-49, excepto (2) 60-94	38-42	36	No se indica
Nº de pacientes por coordinador de casos (case manager)	(1) 9 (2) 8 (3) 35-40 (4) 10 (5) 30 (6) 8	(1) 12-15 vs 35 (2) hasta 10 vs hasta 40	No se indica	Incierto
	(7) 15-18 (8) 20 (9) 10 (10) 8-11 (11) hasta 15 (12) 10 (13) incierto			
Ámbito	(1) Suecia (2) (3) (5) (7) (8) (11) (12) EE.UU. (4) (6) (9) (10) (13) UK	(1) Reino Unido (2) Australia	Australia	Reino Unido
Seguimiento	12-52 meses	1-2 años	1 año	6 meses

*Aleatorizado por bloques— estudios analizados por separado **Total n = 119, pero sólo dos grupos se incluyeron en el análisis

Tabla 30: Resumen de las características de los estudios de equipos de atención temprana

Tratamiento	Intervención preventiva específica versus Intervención basada en las necesidades	Intervención familiar tras el primer episodio versus tratamiento habitual	Intervención familiar tras el primer episodio + Intervención individual versus intervención individual	Equipos de atención temprana versus tratamiento standard
Nº. estudios(Nº. participantes)	1 ECA (59)	2 ECAs (630)	1 ECA (76)	2 ECAs (203)
Study ID	MCGORRY2002	(1) JORGENSEN2000 (OPUS.) (2) ZHANG 1994	LINSZEN1996	(1) CRAIG2005 (LEO) (2) KUIPERS2004
Diagnóstico	En riesgo de evolucionar a un primer episodio de Tr. Psicótico	100% esquizofrenia; primer episodio	55% esquizofrenia; 21% Tr. Esquizoafectivo; 24% otro Tr. Psicótico Todos en su primer episodio.	Primer episodio de esquizofrenia o Tr. relacionado (2) 6% Tr. bipolar
Media de Edad	20	(1) 26 (2) 34	21	26-28
Intervención	Risperidona a bajas dosis + Intervención cognitivo conductual	(1) Tratamiento asertivo comunitario combinado con implicación familiar y entrenamiento en habilidades sociales, un trabajador localizado de cada caso proporciona apoyo y refuerza el tratamiento habitual (2) Sesión de grupo cada 3 meses incluyendo discusión del manejo de la enfermedad discusión, importancia de la mediación, acontecimientos vitales, estrategias de afrontamiento,	Terapia individual— educación sobre la enfermedad, identificación de signos prodrómicos, fuentes de estrés y métodos de afrontamiento Terapia familiar— psicoeducación, entrenamiento en comunicación, resolución de problemas, ensayo de roles y modelado	(1) Equipo multidisciplinar, Tratamiento ambulatorio asistido con horario ampliado, medicación, Terapia cognitivo-conductual, apoyo familiar y estrategias vocacionales. Equipos de Atención temprana vs. tratamiento habitual (2) Revisión de la medicación y monitorización, ayuda vocacional e incentivos, información sobre la psicosis, terapia individual para los síntomas positivos (Cognitivo-conductual), reuniones familiares, atención 24h para las crisis 24-hour crisis care — baja densidad de casos por equipo(<12) comparado con otros tratamientos (hasta 35)

Ámbito	EE.UU.; hospitalarios	(1) Dinamarca; hospitalario y ambulatorio (2) China	Holanda; hospitalarios	UK; CMHT referrals
Seguimiento	12 meses	(1) 2 años (2) 18 meses	1 y 5 años	(1) 18 meses (2) 12 meses

Tabla 31: Resumen de las características de los estudios de propuestas de organización comparados con el tratamiento habitual en el tratamiento del Trastorno Bipolar

	Intervención múltiple	Intervención múltiple con apoyo telefónico	Cuidados guiados por enfermería	Manejo del tratamiento farmacológico	Implementación de guías
Nº. Estudios (Nº. Sujetos)	8 ECAs (3353)	3 ECAs (1440)	3 ECAs (920)	1 ECAs (125)	4 ECAs (2573)
IDs de los estudios	(1) ARAYA2003 (2) KATON1996 (3) KATON1999 (4) KATZELNICK2000 (5) UNUTZER2002 (6) FLOOD 2006 (7) KILBOURNE 2008 (8) BAUER 2006	(1) KATON2001 (2) SIMON2000A (3) SIMON2005	(1) BLANCHARD 1995 (2) DIETRICH 2004A (3) MANN1998	FINLEY2003	(1) BAKER2001 (2) ROLLMAN (3) ROST (4) WELLS2000
Diagnóstico	Depresión mayor (2) Depresión (diagnóstico incierto)	(1) Depresión (2) Depresión (diagnóstico incierto) (3) 35% bipolar I; 65% bipolar II	(1) (3) Depresión (diagnóstico incierto) (2) 79% Tr. Depresivo mayor; 2% distimia	79% Tr. Depresivo mayor; 2% distimia	Depresión (diagnóstico incierto)
Ámbito	Todos EE.UU. excepto (1) Chile	EE.UU.	(1) (3) Reino Unido (2) EE.UU.	EE.UU.	Todos de EE.UU. excepto (1) Reino Unido
Media de Edad	(1) 43 (2) 44 (3) 46 (4) 45 (5) 71	(1) 45 (2) 46 (3) 44	(1) 75 (2) 42 (3) 18-74	54	41
Duración del estudio	(1) 6 meses + 3 meses de seguimiento	(1) 1 año (2) 6 meses	(1) 3 meses (2) (3) 6 meses	6 meses	18 meses

	(2) 6 meses (3) 8 meses (4) 1 año (5) 1 año	(3) 1 año			
Intervention	(1) Psicoeducación, monitorización del tratamiento farmacológico (2) Psicoeducación (3) Psicoeducación, farmacoterapia (4) Psicoeducación, tratamiento farmacológico (5) Psicoeducación (Depresión en la tercera edad), prevención de recaídas, apoyo	(1) Psicoeducación, prevención de recaídas, apoyo telefónico (2) Monitorización, apoyo telefónico (3) Psicoeducación (grupos), monitorización, apoyo telefónico, tratamiento farmacológico (6) Plan de crisis (7) Bipolar Disorder Medical Model (8) Collaborative Care Model	(1) visita semanal durante 3 meses, intervención negociada con el paciente (2) apoyo telefónico semanal, fortalecimiento del autocuidado (3) Contacto regular con la enfermera	Farmacéuticos clínicos Monitorizaron la medicación y dieron apoyo telefónico	(1) Un clínico entrevistaba para identificar obstáculos en la implementación (2) Los clínicos recibían mensajes de aviso en cada visita clínica (3) Entrenamiento en intervención clínica (4) Entrenamiento en medicación y terapia
Otros	(4) Aleatorizado por grupos - analizados por separado		(2) Aleatorizado por grupos - analizados Tr bipolar excluido específicamente		Todos los grupos aleatorizados

Tabla 32: Resumen de las características de los estudios de manía en niños y adolescentes

	Litio versus placebo	Litio versus otros fármacos
Nº. estudios (Nº. sujetos)	2 ECAs (65)	1 ECA estudio abierto (42)
IDs de los estudios	(1) GELLER1998 (2) KAFANTARIS2004	KOWATCH2000A
Diagnóstico	(1) Episodio agudo de manía con trastorno por abuso de sustancias (duración <2 meses) (2) Episodio agudo de manía con características psicóticas	Bipolar I maníaco/mixto 53%,Bipolar II maníaco/mixto 47%
Ámbito	Hospitalarios; EE.UU. (25% de (2) ambulatorio)	Ambulatorio; EE.UU.
Línea base	No hay datos relevantes en la línea base	Ninguno disponible
Tratamientos del estudio	(1) Litio 0.9-1.3 meq/1* (2) Litio 0.6-1.2 meq/1*	Litio 0.8-1.2 meq/1*
Comparador	Placebo	(1) Carbamazepina 7-10 µg/1 (2) Valproato semisódico 85-110 µg/1
Media de Edad	16	11
Duración del estudio	(1) 42 días (2) 14 (después de la semana 4 tratamiento abierto con litio)	42 días

*Equivalen a mmol/litro

Tabla 33: Resumen de las características de los estudios de antipsicóticos en el tratamiento de la manía en niños y adolescentes

	Quetiapina	Quetiapina vs valproato	Litio + risperidona vs valproato semisódico + risperidona	Risperidona Vs olanzapina	Olanzapina Vs placebo	Risperidona Vs placebo	Aripiprazol Vs placebo
Nº. estudios (Nº. sujetos)	2 ECA (307)	1 ECA (50)	1 ECA estudio abierto (40)	1 ECA semi-aleatorizado (31)	1 ECA (161)	1 ECA (169)	1 ECA (296)
IDs de los estudios	(1)DELBELLO2002 (2)DELBELLO2007	DELBELLO2006	PAVULURI2004A	BIEDERMAN 2005A	TOHEN2007	HAAS2009	FINDLING2009
Diagnóstico	(1)Bipolar I; 24% maniaco, 76% mixto (2) Bipolar I; no se indican porcentajes de cada tipo de episodio.	Bipolar I; 8% maniaco 92% mixto	Bipolar I y II maniaco/mixto (78% ADHD)	Bipolar I maniaco/mixto, Bipolar II maniaco/mixto	Bipolar I mixto:58.9-46.3% maniaco 41.1-53.7%	Bipolar I; 36% maniaco 64% mixto	Bipolar I mixto 42.2%, maniaco 40.2%. desconocido 17.6%
Ámbito	(1)Hospitalarios; EE.UU. (2) No se indican	Hospitalarios; EE.UU.	Ambulatorio; EE.UU.	Ambulatorio; EE.UU.	Hospitalarios y ambulatorio, EE.UU. y Puerto Rico	Hospitalarios y ambulatorio; EE.UU.	Hospitalarios y ambulatorio, EE.UU.
Línea base Data	(1)Ninguno disponible (2) YMRS 29.2-30 CDRS-R 30.2-30.5 CGI-BP 4.6-4.7 CGAS 45.4-45.5	YMRS 35-36 CDRS 53-58	YMRS 29-30 CDRS-R 62-71	No hay datos relevantes disponibles	YMRS 32.04-33.08 CGI-BP 4.81-4.83 CDRS-R 40.43-35.77	YMRS 31.0 CGI-BP 4.5-4.6 BPRS-C 31.1-33.4	YMRS 30 CDRS-R 33.8-35.2 CGI-BP 4.6-4.8 CGAS 45.5-47.5
Tratamientos del estudio	(1) Valproato semisódico + quetiapina (2) Quetiapina 400 mg/d y quetiapina 600 mg/d	Quetiapina: dosis media 412 (83)mg/d + placebo	Litio 0.6-1.0 meq/l* + risperidona dosis media 750 mg/d	Risperidona: Dosis media 1.4 mg/d	Olanzapina, dosis media diaria 8.9 mg/d (10.7mg/d) durante el periodo doble ciego)	Risperidona 0.5-2.5 mg/d y risperidona 3-6 mg/d	Aripiprazol 10 mg/d y aripiprazol 30 mg/d
Comparad	(1)Valproato	Divalproato:	Valproato	Olanzapina:	Placebo	Placebo	Placebo

or	semisódico (2)Placebo	Dosis media 101mg/mL + placebo	semisódico 50-120µg/m1 + risperidona, dosis media 750 mg/d	Dosis media 6.3 mg/d			
Media de Edad	(1)Rango 12-18 (2) 13,19 (rango 10-17)	15 (rango 12-18)	12	5 (rango 4-6)	15.2 (rango 13-17)	13 (rango 10-17)	13.4 (rango 10-17)
Duración del estudio	(1) 6 semanas (2) 3 semanas	28 días	26 semanas	8 semanas	3 semanas	3 semanas	4 semanas

*Equivalen a mmol/litro

Tabla 34: Resumen de las características de los estudios de anticonvulsivos en el tratamiento de manía en niños y adolescentes

	Topiramato	Oxcarbazepina	DivalproatoXR
Nº. estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (56)	1 ECA (116)	1 ECA(151)
IDs de los estudios	DELBELLO2005	WAGNER2006	WAGNER2009
Diagnóstico	Bipolar I; maníaco 37.5%, mixto 62.5%	Bipolar I; no se indica porcentajes de episodios maniacos o mixtos.	Bipolar I maníaco 52.8% mixto 57.2%
Ámbito	Hospitalarios y ambulatorio, EE.UU.	Ambulatorio, EE.UU.	Ambulatorio, EE.UU.
Línea base Data	YMRS 30.8(31.7*-29.9*).	YMRS 28.8*-30.5* CDRS-R 33.6*-34.1* CGI-BD 4.6*-4.7*	YMRS 31.0*-31.3*
Tratamientos del estudio	Topiramato (dosis Media 278 ± 121 mg/d)	Oxcarbazepina, dosis media 1515 mg/d	Divalproatoliberación prolongada, dosis media 24.3 mg/ kg/d
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo
Media de Edad	13.8 (rango 6-17)	Rango 7-18	12.9 (rango10-17)
Duración del estudio	28 días	7 semanas (sólo 4 manteniendo la dosis)	4 semanas

*Valores medios por grupo de tratamiento.

Tabla 35: Resumen de las características de los estudios de tratamiento a largo plazo de niños y adolescentes.

	Litio versus un anticonvulsivo	Aripiprazol vs placebo
Nº. Estudios (Nº. Sujetos)	1 ECA (60)	1 ECA (296)
IDs de los estudios	FINDLING2005	CORRELL2007*
Población	EE.UU.	EE.UU.
Diagnóstico al entrar en la fase abierta del estudio	Bipolar I (92%)/Bipolar II (8%), 3.3% características psicóticas; 58% TDAH comórbido; 50% cicladores rápidos	Bipolar I, 42% episodios mixtos., 40% maniaco ep., 17% desconocidos; 4.7% características psicóticas; 51.7% TDAH comórbido ; 31.4% Tr. Opositorista desafiante comórbido; 15.2% cicladores rápidos.
Niveles de litio en sangre en la fase de mantenimiento (mmol/L)	0.6-1.2	
Fármaco del estudio	Valproato 81.1 mg/m1*	Aripiprazol 10 mg y 30 mg
Medicación concomitante	Psicoestimulantes para TDAH	Benzodiazepinas y anticolinérgicos en caso de necesidad Estimulantes permitidos a partir de la semana 4
Media de Edad (o rango de las medias)	11 (rango 5-17)	13.43 (rango10-17)
Duración del estudio	76 semanas	30 semanas

*continuación del estudio de FINDLING2009

Tabla 36: Resumen de las características de los estudios de antipsicóticos en el tratamiento de manía en niños y adolescentes con TDAH comórbido

	Aripiprazol
Nº. estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (33)
IDs de los estudios	TRAMONTINA2009
Diagnóstico	Bipolar I: aripiprazol 15(83.3%), placebo 20(80%) Bipolar II: aripiprazol 3(16.7%), placebo 5(20%) Todos los sujetos con comorbilidad TDAH
Ámbito	Ambulatorio, Brasil
Datos de línea base	YMRS Aripiprazol 35.94(8.55%), placebo 40.56(9.01%) SNAP-IV Aripiprazol 2.21(0.53%), placebo 2.02(0.46%) CGI-S Aripiprazol 4.05(1.21%), placebo 4.40(1.19%) CMRS-P Aripiprazol 33.33(11.30%), placebo 33.16(10.79%) CDRS-R Aripiprazol 49.27(13.82%), placebo 49.32(13.91%)
Tratamientos del estudio	Aripiprazol, dosis media 13.61±5.37 mg (rango=5–20 mg)
Comparador	Placebo
Media de Edad	Aripiprazol 11.72(2.71%), placebo 12.16(2.75%)
Duración del estudio	6 semanas

Tabla 37: Resumen de las características de los estudios de antipsicóticos y anticonvulsivos en el tratamiento de impulsividad y agresión reactiva en niños y adolescentes con Trastorno Bipolar y trastorno de conducta comórbido.

	Quetiapina y Divalproato
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (33)
IDs de los estudios	BARZMAN2006
Diagnóstico	Bipolar I; no especifica cuantos a maniaco o mixto
Ámbito	Hospitalarios, EE.UU.
Línea base	PANSS EC: divalproato20,6; quetiapina 18,8
Tratamientos del estudio	Dosis media de Quetiapina al finalizar el estudio 412 (86) mg/día Dosis media de divalproato al finalizar el estudio 1,172 (384) mg/día.
Comparador	Quetiapina versus divalproato
Media de Edad	Rango 12-18 Media de Edad : divalproato15.4 ±1.1, quetiapina 15.1 ±1.8
Duración del estudio	28 dias

Tabla 38: Resumen de las características de los estudios de antipsicóticos y anticonvulsivos en el tratamiento de impulsividad y agresión reactiva en niños y adolescentes con Tr. Bipolar y trastorno de conducta comórbido

Comparador	Quetiapina y Divalproato
Población del estudio	Media de Edad : divalproato 15.4 ±1.1; quetiapina 15.1 ±1.8
Evidencia de Eficacia (calidad)	Los datos no indican mayor eficacia de un tratamiento respecto del otro (baja)
Evidencia de aceptabilidad/ tolerabilidad (calidad)	Datos inconcluyentes respecto a la tasa de abandonos y efectos adversos

Tabla 39: Resumen de las características de los estudios de antipsicóticos y anticonvulsivos en el tratamiento de la depresión en adolescentes con Trastorno Bipolar

	Quetiapina
Nº. estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (32)
IDs de los estudios	DELBELLO2009
Diagnóstico	Bipolar I, todos deprimidos
Ámbito	Hospitalarios y ambulatorio, EE.UU.
Línea base	CDRS-R Media del grupo quetiapina (SD) = 53.5 (7.8) Media del grupo placebo (SD) = 53.9 (7.9) YMRS Media del grupo quetiapina (SD) = 15 (6) Media del grupo placebo (SD) = 20 (7)
Tratamientos del estudio	Dosis media (SD) del grupo de quetiapina al finalizar el estudio 403 (133) mg/día
Comparador	Placebo
Media de Edad	Rango 12-18 Media (SD) quetiapina: 16 (2); placebo: 15 (2)
Duración del estudio	8 semanas

Tabla 40: Resumen de las características de los estudios de tratamientos psicosociales en el tratamiento en adolescentes con Trastorno Bipolar.

Terapia focalizada en la familia	Terapia focalizada en la familia para adolescentes (FFT-A) adyuvante al Protocolo de tratamiento farmacológico	Psicoterapia-psicoeducación multifamiliar (MF-PEP) adyuvante al tratamiento habitual
Nº. Estudios (Nº. sujetos)	1 ECA (58)	1 ECA (165 de los cuales 70% con t. bipolar)
IDs de los estudios	MIKLOWITZ2008	FRISTAD2009
Diagnóstico	bipolar I (n = 38, 65.5%), bipolar II (n = 6, 10.3%), bipolar (Sin especificar) (n = 14, 24.1%)	Bipolar I, II y NOS, no se especifica el porcentaje de pacientes con diagnóstico cada diagnóstico
Ámbito	Hospitalarios y ambulatorio, EE.UU.	No se especifica si ambulatorios u hospitalarios, EE.UU.
Historia	-Index Mood Episode, N (%): Depresión 18 (31.0) Manía 12 (20.7) Mixto 3 (5.2) Sub-umbral 25 (43.1) -Comorbilidad, N (%): Anxiety 2 (3.5) TDAH 11 (19.0) ODD 7 (12.1)	-Comorbilidad: Ansiedad MF-PEP 67% WLC 70% Trastorno de la conducta o trastorno oposicionista - desafiante MF-PEP 97% WLC 97% TDAH MF-PEP 86% Grupo control 93%
Puntuaciones en las variables de resultados al comienzo del estudio.	- Puntuación en CGAS 2 semanas antes de la aleatorización: 57.8 ± 11.1 (rango 35 - 95) -K-SADS Mania Rating Scale, en la entrada del estudio 24.3 ± 9.5	Puntuaciones en CGAS en la línea base MF-PEP 43.0 (8.0) WLC 44.4 (8.8)
Comparador	Tratamiento mejorado Adyuvante al protocolo farmacológico: 3 sesiones semanales de 50-min. de Psicoeducación	WLC plus. TAU
Media de Edad	14.5 ± 1.6 años (rango 12-17)	MF-PEP 10.0 ± 1.3 años WLC 9.8 ± 11.2 años Rango 8-12 años
Duración del tratamiento	21 sesiones de 50 (12 semanales, 6 bissemanales, y 3 mensuales) durante los 9 meses de intervención	8 sesiones de 90 minutos, 6 meses
Duración del seguimiento	Hasta 2 años	Hasta 18 meses

Anexo 3. Tablas de Evaluación Formal de la Evidencia Científica

Los documentos de trabajo consistentes en tablas de evaluación formal de la evidencia científica están disponibles si se solicitan a la dirección de correo electrónico aen@aen.es.

Estos documentos de trabajo están elaborados según la tabla “Evaluación Formal de la Evidencia Científica” recogida en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC del Sistema Nacional de Salud.

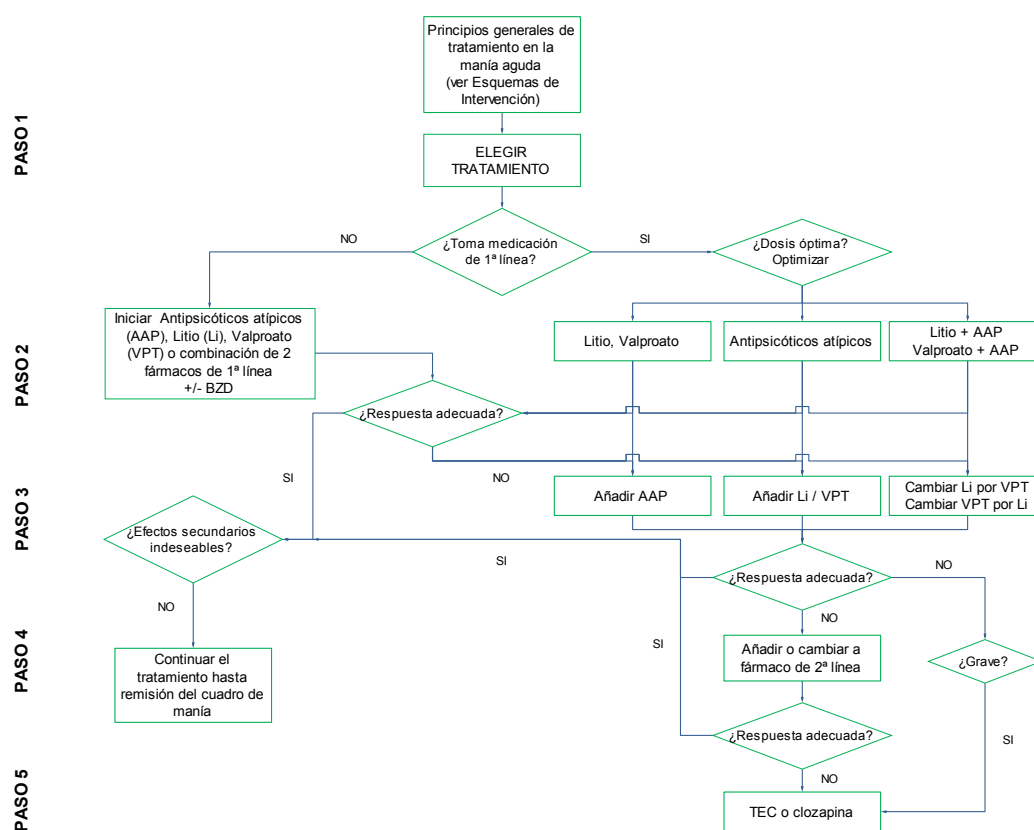
PREGUNTA CLÍNICA				
P Pacientes	I Intervención	C Comparación	O Resultados	Tipo de estudio

EVALUACIÓN FORMAL DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA (Juicio Ponderado)
<p>1.Volumen de la evidencia científica Incluir comentarios acerca de la cantidad de evidencias científicas disponibles sobre este tema y su calidad metodológica.</p>
<p>2.Aplicabilidad y posibilidad de generalización Comentar hasta qué punto las pruebas encontradas son aplicables a nuestro sistema de salud. Comentar cómo es de razonable generalizar los resultados de los estudios utilizados como evidencia científica a la población diana de esta GPC.</p>
<p>3.Consistencia Comentar el grado de consistencia de la evidencia científica disponible. Si hay resultados discordantes indicar cómo el grupo de trabajo se ha decantado por alguna de las distintas direcciones/ opciones de la evidencia científica.</p>
<p>4.Relevancia / Impacto Clínico Comentar el impacto clínico que la intervención objeto de estudio podría tener: tamaño de la población, magnitud del efecto, beneficio relativo frente a otras opciones, implicaciones en recursos, balance entre riesgo y beneficio.</p>
<p>5.Otros factores Comentar otros factores tenidos en cuenta al evaluar la evidencia científica disponible.</p>

<p>6.Grado / clasificación de la evidencia Resume la síntesis de toda la evidencia científica realizada por el grupo de trabajo en relación a la pregunta clave, teniendo en cuenta todos los puntos anteriores, indicando el nivel de evidencia científica asignado.</p>	<p>Nivel de Evidencia</p>
<p>7.Propuestas de recomendaciones Qué recomendación se deriva para el grupo de trabajo, de toda la evidencia científica evaluada. Indicar grado de recomendación y discrepancias en la formulación de la recomendación si las hubiera.</p>	<p>Grado de Recomendación</p>

Anexo 4. Algoritmos terapéuticos

Algoritmo de tratamiento farmacológico de la manía aguda:



Paso 1: Principios generales de manejo

Paso 2: Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea: Litio, valproato, antipsicótico atípico (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol).

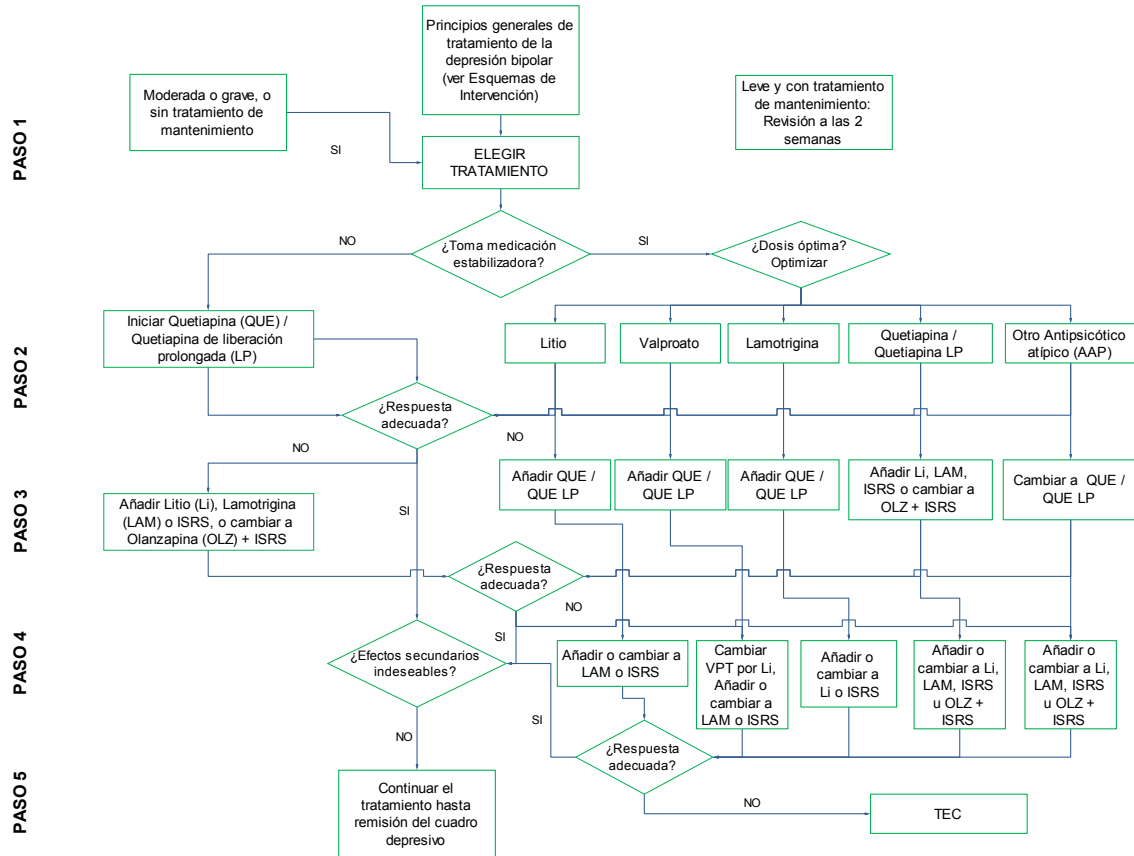
Paso 3: Añadir otro fármaco de 1ª línea: Litio, valproato, antipsicótico atípico (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol).

Paso 4: Añadir o cambiar medicación de 2ª línea: Carbamacepina, oxcarbamacepina, haloperidol, ziprasidona, asenapina y paliperidona.

Paso 5 (paso 4 en caso de manía grave): Terapia electroconvulsiva. Añadir fármaco de 3ª línea: clozapina.

No utilizar en el tratamiento de la manía aguda: Gabapentina, lamotrigina y topiramato.

Algoritmo de tratamiento farmacológico de la depresión bipolar:



1. **Leve y con tratamiento de mantenimiento:** revisión en 2 semanas
2. **Moderada o Grave o sin tratamiento de mantenimiento**
3. **Con síntomas psicóticos:** potenciar el plan de tratamiento con antipsicótico atípico o aplicar la terapia electroconvulsiva.

Paso 1: Principios generales de manejo

Paso 2: Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea: Litio, lamotrigina, quetiapina o quetiapina de liberación prolongada

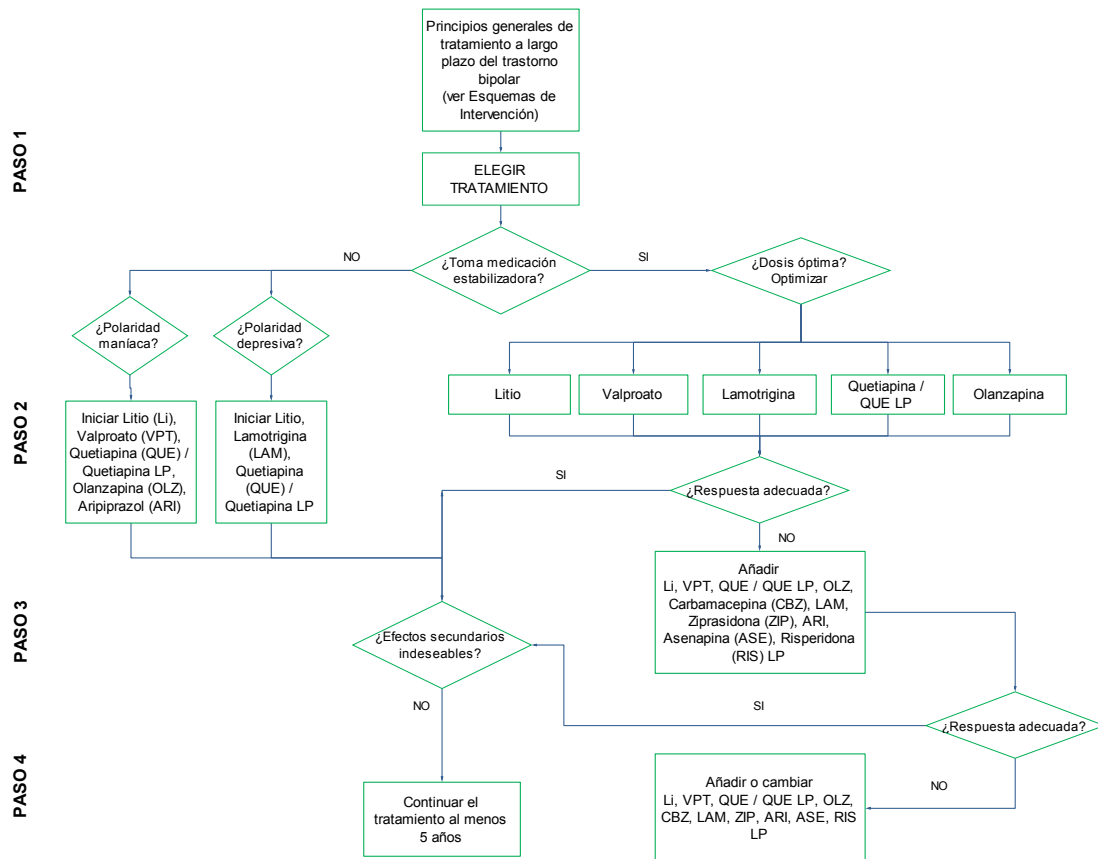
Paso 3: Añadir un fármaco de 1ª línea (litio, lamotrigina, quetiapina o quetiapina LP), o de 2ª línea (valproato, ISRS (+ litio, valproato, olanzapina o quetiapina), olanzapina + ISRS)

Paso 4: Añadir o cambiar medicación de 1ª y 2ª línea.

Paso 5 (paso 4 en caso de depresión grave): Terapia electroconvulsiva.

No utilizar en el tratamiento de la depresión bipolar: Aripiprazol o ziprasidona en monoterapia.

Algoritmo del tratamiento farmacológico de mantenimiento del trastorno bipolar:



Paso 1: Iniciar (o continuar, en su caso) el tratamiento considerando las características del paciente.

Paso 2:

- Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea para prevenir la fase maníaca: litio, valproato, quetiapina/quetiapina LP, olanzapina y aripiprazol.
- Inicio / optimización del tratamiento con fármacos de 1ª línea para prevenir la fase depresiva: litio, lamotrigina y quetiapina / quetiapina LP.

Paso 3: Añadir un fármaco de 1ª o 2ª línea según características (litio, valproato, quetiapina / quetiapina LP, olanzapina, carbamacepina, risperidona, lamotrigina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, risperidona LP)

Paso 4: Añadir o cambiar medicación de 1ª o 2ª línea (litio, valproato, quetiapina / quetiapina LP, olanzapina, carbamacepina, risperidona, lamotrigina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, risperidona LP)

Si riesgo de abandono o baja adherencia: + Risperidona liberación prolongada

Si polaridad predominante maníaca: + Litio, valproato, quetiapina-quetiapina LP, olanzapina, aripiprazol, carbamacepina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina

Si polaridad predominante depresiva: + Litio, lamotrigina, quetiapina / quetiapina LP.

No utilizar en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar: Monoterapia con gabapentina, topiramato o antidepresivos.

Esquema de intervenciones según las fases del trastorno bipolar:

Fase maníaca	Elección de ámbito de tratamiento y evaluación de riesgos	<p>Centro de Salud Mental</p> <p>Hospital de Día</p> <p>Unidad de Hospitalización Breve: Si grave descompensación afectiva / riesgo de auto o heteroagresividad / no conciencia de enfermedad / abandono terapéutico / escaso apoyo sociofamiliar.</p>
	Intervención farmacológica	<p>Principios generales de tratamiento de la fase maníaca: Elegir el ámbito del tratamiento / suspender los antidepresivos o estimulantes / estrategias conductuales y psicoeducativas / potenciar y asegurar el cumplimiento del tratamiento.</p> <p>Seguir el algoritmo de tratamiento farmacológico de la manía aguda, teniendo en cuenta las características específicas si se trata de un episodio mixto, o si se requiere una tranquilización rápida.</p> <p>Completar el estudio somático y hacer un seguimiento de los efectos secundarios</p>
	Intervención psicosocial	<p>Gestión de caso, apoyo familiar y comunitario: Apoyo en la gestión de la crisis.</p> <p>Estrategias conductuales y psicoeducativas: Disminución de las actividades y la excesiva estimulación / establecimiento de rutinas estructuradas que incluyan un patrón regular de sueño / información sobre la enfermedad y entrenamiento en estrategias de afrontamiento.</p>
	Cuidados de Enfermería	<p>Plan de cuidados de enfermería adaptado al ámbito de actuación y a las necesidades del paciente: Centro de Salud Mental / Hospital de Día / Unidad de Hospitalización.</p>

Fase depresiva	Elección de ámbito de tratamiento y evaluación de riesgos	<p>Centro de Salud Mental</p> <p>Hospital de Día</p> <p>Unidad de Hospitalización Breve: Si grave descompensación afectiva / riesgo de auto o heteroagresividad / no conciencia de enfermedad / abandono terapéutico / escaso apoyo sociofamiliar.</p>
	Intervención farmacológica	<p>Principios generales de tratamiento de la fase depresiva: Elegir el ámbito del tratamiento / evaluar y prevenir el riesgo suicida / estrategias conductuales y psicoeducativas / potenciar y asegurar el cumplimiento del tratamiento.</p> <p>Seguir el algoritmo de tratamiento farmacológico de la depresión bipolar, teniendo en cuenta los tratamientos complementarios necesarios cuando se acompaña de síntomas psicóticos o se produce una respuesta incompleta. Deben valorarse también los riesgos de viraje a manía en cicladores rápidos o cuando se utilizan antidepresivos.</p> <p>Completar el estudio somático y hacer un seguimiento de los efectos secundarios</p>
	Intervención psicosocial	<p>Gestión de caso, apoyo familiar y comunitario: Apoyo en la gestión de la crisis.</p> <p>Información al paciente y la familia sobre el trastorno, apoyo y entrenamiento en estrategias de afrontamiento</p> <p>Considerar: Terapia cognitivo-conductual</p> <p>Considerar: Intervención familiar y Terapia interpersonal y de ritmos sociales</p>
	Cuidados de Enfermería	<p>Plan de cuidados de enfermería adaptado al ámbito de actuación y a las necesidades del paciente: Centro de Salud Mental / Hospital de Día / Unidad de Hospitalización.</p>

Fase de mantenimiento	Elección de ámbito de tratamiento y evaluación de riesgos	Centro de Salud Mental Hospital de Día: considerar en fase de estabilización o poscrisis	
	Intervención farmacológica	Principios generales de tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar: Antes de iniciar el tratamiento hay que considerar: Respuestas previas al tratamiento / polaridad predominante / factores de riesgo de salud física / preferencia del paciente / adherencia / y probabilidad de gestación. Seguir el algoritmo de tratamiento farmacológico a largo plazo del trastorno bipolar, teniendo en cuenta si hay una baja adherencia o riesgo de abandono, si la polaridad predominante es maníaca o depresiva y la intensidad y características de los efectos secundarios del tratamiento. Hacer un control regular de las evaluaciones de salud física recomendadas, monitorizando en cada caso, según se requiera, los niveles séricos del fármaco y las pruebas necesarias para un adecuado seguimiento de los efectos terapéuticos y los riesgos asociados al uso de los distintos tratamientos. Se evaluarán así mismo los posibles efectos secundarios.	
	Intervención psicosocial	Establecimiento de una alianza terapéutica y estrategias reforzadoras de la adherencia al tratamiento Diseñar un plan de tratamiento integral, que sea acordado con el paciente y su entorno, e incluya intervenciones farmacológicas, psicosociales y de cuidados de enfermería, y que este orientado desde un enfoque de "recuperación" Diseñar un plan de crisis, para prevenir y manejar las situaciones de crisis y riesgo de suicidio que pueden surgir y que este acordado con el paciente y su entorno.	
		Psicoeducación <ul style="list-style-type: none"> • aumento de la conciencia de enfermedad y la adherencia • detección precoz y manejo de los prodromos de recaída • fomento de hábitos saludables y manejo del estrés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría del conocimiento sobre la enfermedad • Prevención de recaídas afectivas
		Considerar Terapia cognitivo conductual <ul style="list-style-type: none"> • técnicas de reestructuración cognitiva • modificación de estilos de afrontamiento y resolución de problemas • estrategias conductuales para manejar los cambios de ánimo 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de recaídas, especialmente depresivas
Considerar Psicoeducación grupal dirigida a los familiares y Terapia focalizada en la familia <ul style="list-style-type: none"> • conocimiento sobre el trastorno y su manejo • entrenamiento en habilidades de comunicación • entrenamiento en resolución de problemas 			
Cuidados de Enfermería	Plan de cuidados de enfermería adaptado al ámbito de actuación y a las necesidades del paciente: Centro de Salud Mental / Hospital de Día. Gestión de caso, apoyo familiar y comunitario		

Anexo 5. Herramientas diagnósticas y de cribado o *screening*

INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Escala/referencia	Administración	Fase de la enfermedad	Ítems	Información
DEPRESION				
<p>Hamilton Rating Scale for Depression A rating scale for depression. Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry, 23, 56-62</p> <p>Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafila A. a new validation of the Hamilton rating Scale for Depression. J Psychiatry Res 1988; 22:21-8</p>	Heteroaplicada	Depresión/ Estados mixtos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad) 2. Sensación de culpabilidad 3. Suicidio 4. Insomnio precoz 5. Insomnio medio 6. Insomnio tardío 7. Trabajo y actividades 8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida) 9. Agitación 10. Ansiedad psíquica 11. Ansiedad somática 12. Síntomas somáticos gastrointestinales 13. Síntomas somáticos generales 14. Síntomas genitales 15. Hipocondría 16. Pérdida de 17. Insight (conciencia de enfermedad) 18. Variación diurna 19. Despersonalización y desrealización 20. síntomas paranoides 21. síntomas obsesivo- compulsivos <p>La versión original constaba de 17 ítems</p>	<p>Se puntúa 0-4 o 0-2 cada ítem</p> <p>Máxima puntuación 50 en la versión de 17 ítems</p> <p>El punto de corte de 7 indica remisión clínica</p> <p>0-7: sin depresión 8-13: depresión leve 14-18: depresión moderada 19-22: depresión severa 23 o + : depresión muy severa</p> <p>(APA Handbook of Psychiatric Measures)</p>

<p>MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</p> <p>Montgomery, S.A. & asberg, M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. British journal of psychiatry, 134, 382-389</p> <p>Lobo A, et al. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. Med clin. 2002; 118.493-9</p>	Heteroaplicada	Depresión	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tristeza aparente 2. Tristeza expresada 3. Tensión interior 4. Sueño reducido 5. Disminución del apetito 6. Dificultades de concentración 7. Laxitud. Abulia 8. Incapacidad para sentir 9. Pensamientos pesimistas 10. Ideación suicida 	<p>Puntuación 0,2,4,6 (o 1,3,5) Puntuación máxima de 60 ° se han sugerido puntos de corte</p> <p>0-8: sin Depresión/recuperado 9-17 Depresión leve 18-34 Depresión moderada ≥ 35 depresión grave</p> <p>Muller MG et al. Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. J Affect Disord 2000;60:137-40</p>
<p>BDI (Inventario de Depresión de Beck)</p> <p>Beck, A.T., et al. (1961) An inventory for measuring depression. Archives og General Psychiatry, 4,561-571</p>	Autoadministrada	Depresión	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estado de ánimo 2. Pesimismo 3. Sentimientos de fracaso 4. Insatisfacción 5. Sentimientos de culpa 6. Sentimientos de castigo 7. Odio a sí mismo 8. Autoacusación de mis debilidades y errores 9. Impulsos suicidas 10. Períodos de llanto 11. Irritabilidad 12. Aislamiento social 13. Indecisión 14. Imagen corporal 15. Capacidad laboral 16. Trastornos del sueño 17. Cansancio 18. Pérdida de apetito 19. Pérdida de peso 20. Hipocondría 21. Libido 	<p>Puntuación 0-3</p> <p>Máxima puntuación 63</p> <p>0-9. no depresión/ normalidad 10-16 depresión leve 17-21 depresión moderada 22-29 depresión severa 30 + depresión muy severa</p> <p>(APA)</p>

MANÍA					
<p>MAS (Bech-Rafaelsen Mania Scale) Bech et al., The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. <i>Neuropharmacology</i> 1978;17:430-431</p> <p>Vieta E. et al., Validity and reliability of the Spanish versions of the Bech-Rafaelsen's mania and melancholia scales for bipolar disorders. <i>Acta Psychiatr Scand.</i> 2008 Mar;117(3): 207-15.</p>	Heteroaplicada	Manía	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estado de ánimo elevado 2. Actividad verbal (presión del habla) 3. Contacto social incrementado (intrusividad) 4. Actividad motora incrementada 5. Alteraciones del sueño 6. Actividad social (distrabilidad) 7. Hostilidad 8. Actividad sexual incrementada 9. Autoestima incrementada 10. Fuga de ideas 11. Nivel de ruido 	<p>Puntuación máxima 44</p> <p>Cada ítem puntúa 0-4</p> <p>Referencia temporal. 3 días previos</p> <p>Puntos de corte: 0-5 sin manía 6-14 hipomanía 15 manía leve , 21 manía moderada 29 manía marcada 33 manía severa 44 manía extrema</p>	
<p>Young Mania Rating Scale YMRS Young, R.C., et al (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. <i>British journal of Psychiatry</i>, 133,429-435</p> <p>Colom et al., Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la escala de Young. <i>Med clin (Barc)</i> 2002;119:366-371.</p>	Heteroaplicada	Manía/ mixtos	<p>Estados</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Euforia 2. Aumento de la actividad motora, energía 3. Interés sexual 4. Sueño 5. Irritabilidad 6. Discurso (ritmo y cantidad) 7. Trastorno del lenguaje y del pensamiento 8. Contenido del pensamiento 9. Conducta alterada-agresiva 10. Apariencia 11. Insight. Conciencia de sí mismo <p>Duración de la entrevista: 15-30 minutos</p>	<p>Marco de referencial temporal: 48 horas</p> <p>Puntuación ítems. 0-4 ó 0-8 (ítems 5, 6, 8 y 9)</p> <p>Puntuación máxima. 60</p> <p>Puntuación: ≤ 6: compatible con la eutimia 7-20. compatible con episodio mixto > 20. compatible con episodio maniaco -a mayor puntuación mayor gravedad del cuadro maniaco 20. leve 26 moderado 38 severa</p>	

PSICOSIS Y MANÍA				
<p>CARS-M. Clinical Administrated Rating Scale for Mania. Altman, e et al., (1994). The clinician-administered rating scale for mania (CARS-M): development, reliability, and validity: Biological Psychiatry, 36, 124-134.</p> <p>Livianos L et al., Adaptación de la escala para la valoración de la manía por clínicos (EVMAC). Actas Esp Psiquiatr 2000; 28: 169-177.</p>	Heteroaplicada	Manía/psicosis	<p>El clínico usa también información de otras fuentes como enfermera o familiares</p> <p>Consta de 15 ítems que se agrupan en 2 subescalas: Manía (ítems 1-10) y síntomas psicóticos y desorganización (ítems 11-15)</p> <p>Se realiza en 30 minutos</p>	<p>Marco de referencia temporal: la última semana</p> <p>Puntuación ítems de 0-5 excepto el ítem conciencia de enfermedad que puntúa de 0-4</p> <p>Máxima puntuación: 74</p> <p>Los puntos de corte recomendados para la versión española: 0-7: no existe manía o manía cuestionable 8-15: sintomatología maníaca leve 16-25: sintomatología maníaca moderada ≥ 26: sintomatología maníaca grave</p> <p>Subescala psicosis/desorganización. No existen puntos de corte; a mayor puntuación, mayor gravedad.</p>
<p>Positive and Negative Symptoms Scale. PANSS Kay et al., The positive and Negative syndrome scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophr bull 1987; 13:261-276.</p> <p>Peralta V, cuesta MJ., Psychometric properties of the positive and Negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. Psychiatry res 1994; 53:31-40.</p>	Heteroaplicada	Síntomas psicóticos	<p>3 escalas (30 ítems)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Escala positive: (por ejemplo delirios, pensamiento desorganizado, conducta alucinatoria) 2. Escala negativa (por ejemplo, retraimiento emocional, retraimiento social, contacto pobre) 3. Escala psicopatología General (depresión, ansiedad, orientación, sentimientos de culpa, síntomas somáticos, control de impulsos) 	<p>Marco de referencia temporal: la última semana</p> <p>Cada ítem se puntúa de 1 a 7</p> <p>Puntuación: entre 7 y 49 para las escalas positiva y negativa, y entre 16 y 112 para la psicopatología general.</p> <p>La puntuación de la escala compuesta se puede usar para indicar la predominancia de síntomas positivos o negativos. Sus valores oscilan entre -42 y+42</p>

ADAPTACIÓN FUNCIONAL				
<p>FAST (Functional Assessment Short test) Prueba Breve de evaluación del funcionamiento A.R.Rosa, J.Sánchez-Moreno et al. Validity and reliability of the Functioning assessment short Test (FAST) in bipolar disorder. Clinical Practice and epidemiology in mental Health 2007; 3:5.</p>	Heteroaplicada	Valoración clínica del deterioro en el funcionamiento	<p>24 ítems que se agrupan en 6 áreas de funcionamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autonomía - Funcionamiento laboral - Funcionamiento cognitivo - Finanzas - Relaciones interpersonales - Ocio <p>Tiempo medio de aplicación: 3-6 minutos</p>	<p>Marco de referencia temporal: 2 últimas semanas</p> <p>Máxima puntuación 72</p> <p>Cada ítem se puntúa de 0-3</p> <p>No existen puntos de corte establecidos, a mayor puntuación, mayor dificultad en el funcionamiento del sujeto</p>
ESTADO CLÍNICO GLOBAL				
<p>CGI-BP-M (Clinical Global Impresión for Bipolar Modified). Escala de impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada Vieta .E., et al. Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M. Actas Esp Psiquiatr 2002; 30:301-304.</p>	Heteroaplicada	Evalúa la gravedad actual, curso a corto y largo plazo	<p>Tres subescalas compuestas por un único ítem, evalúa la gravedad en:</p> <p>Depresión Manía General: referida a la gravedad longitudinal de la enfermedad</p>	Puntuar: de 1-7 (1, normal; 7, muy grave)
COMORBILIDAD				
<p>BEDS (Bipolar eating Disorder Scale). Escala par alas Alteraciones de la Conducta Alimentaria en el Trastorno Bipolar</p>	Autoaplicada	Cuantificación disfunciones alimentarias	<p>1. ¿Tiene dificultad en seguir los horarios de las diferentes comidas de forma regular sin saltarse ninguna?</p> <p>2. ¿Cree que su estado de ánimo le influye en tener más o menos apetito?</p>	<p>Puntuación máxima 30</p> <p>Cada ítem se valora por el paciente:</p> <p>0. Nunca 1. A veces</p>

<p>Torrent C, Vieta E, Crespo JA, González-Pinto A, Del Valle J, Olivares JM, Rodríguez A, De Arce C, Sánchez-Olanell L, Colom F. una escala autoaplicada para las alteraciones de la conducta alimentaria en el trastorno bipolar: "Bipolar Eating Disorder Scale (BEDS) de Barcelona. Actas Españolas de Psiquiatría 2004;32:127-131.</p>			<p>3. ¿Alguna vez se ha levantado durante la noche con la necesidad de comer? 4. ¿Le cuesta parar de comer siempre que se lo propone, aunque esté lleno? 5. Cuando se siente deprimido/a, ¿tiene tendencia a comer más? 6. Si se encuentra eufórico/a, ¿le cambia el apetito? 7. ¿A veces realiza atracones de comida, con la sensación de no poder parar de comer? 8. ¿Diría que tiene tendencia a comer cosas dulces? 9. ¿Considera que habitualmente tiene demasiado apetito y come en exceso? 10. ¿Tiene tendencia a picar entre comidas?</p>	<p>2. A menudo 3. Siempre</p> <p>Punto de corte. 0-13. conducta alimentaria normal 14-30. conducta alimentaria patológica</p>
<p>BIS-11 (Barrat Impulsiveness Scale). Escala de Impulsividad de Barrat. Patton J.H., et al. Factor Structure of the Barrat impulsiveness scale. J clin psychol 1995 ; 51 : 768-774.</p> <p>Oquendo MA et al., Spanish adaptation of the Barrat impulsiveness Scale (BIS). Eur J Psychiatry 2001; 15: 147-155.</p>	<p>Autoaplicada</p>	<p>Evalúa la impulsividad</p>	<p>30 ítems agrupados en 3 subescalas - Cognitiva (ítems 4,7,10, 13,16,19,24 y 27) - Motora (ítems 2,6,9,12,15,18,21,23,26 y 29) - Impulsividad no planeada (ítems 1, 3, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 28 y 30).</p>	<p>Cada ítem se puntúa raramente o nunca (1) ocasionalmente (2) a menudo (3) siempre o casi siempre (4)</p> <p>en los ítems formulados en sentido inverso (1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 19, 22, 30) la puntuación es al revés.</p> <p>4: raramente o nunca, y 1 siempre o casi siempre</p> <p>Desde el punto de vista clínico posee más relevancia la puntuación total. No existe punto de corte propuesto.</p> <p>En algunos estudios sugieren usar como punto de corte la mediana de la distribución. En el estudio con la versión hispana (Oquendo et al, 2001): Subescala cognitiva: 9'5 Subescala motora: 9'5 Subescala impulsividad no planificada: 14 Puntuación total. 32.5</p>

<p>PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders). Hasin D.S., et al. PRISM: Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders, 2003.</p> <p>Torrens M et al.,. Validity of the Spanish versions of Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM-IV) and the Structures Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV). Am J Psychiatry 2004;161:1231-1237.</p>	<p>Instrumento heteroaplicado</p>	<p>Comorbilidad psiquiátrica en pacientes con consumo alcohol y otras drogas</p>	<p>La entrevista dirige a los investigadores hacia las preguntas pertinentes en función de las respuestas que dan los sujetos;por tanto, a cada sujeto sólo se le administra un subgrupo de preguntas de la PRISM.</p> <p>Tiempo de administración 2 horas</p>	<p>Cada pregunta se codifica 18el sujeto responde “no”), 2 (respuesta subumbral), 3 (el sujeto presenta una experiencia que iguala la definición y el nivel requerido de intensidad/gravedad/, frecuencia y duración) o 4 (la respuesta indica intoxicación /abstinencia)</p>
<p>Cuestionario Oviedo del Sueño –COS- (Bobes et al., 2000) ha sido recientemente validado para su aplicación en pacientes con trastorno bipolar (García-Portilla et al., 2009).</p>	<p>El COS es una entrevista semiestructurada breve que, mediante 15 ítems, permite realizar una historia clínica exhaustiva sobre el ritmo sueño-vigilia del paciente.</p>		<p>Proporciona la siguiente información:</p> <p>(1) Satisfacción subjetiva del paciente con su sueño que oscila entre 1 y 7; a mayor puntuación mayor satisfacción;</p> <p>(2) Diagnóstico categorial de insomnio o hipersomnio según los criterios diagnósticos CIE-10 y DSM-IV; y</p> <p>(3): Puntuación dimensional de la gravedad del insomnio. El rango de puntuación oscila entre 9 y 45; a mayor puntuación mayor gravedad.</p>	
<p>Escala para las Alteraciones de la Conducta Alimentaria en el Trastorno Bipolar – BEDS- (Torrent et al., 2004).</p>	<p>Escala licada, diseñada para cuantificar las disfunciones alimentarias en los pacientes con trastorno bipolar</p>		<p>Consta de 10 ítems que evalúan los siguientes aspectos: regularidad de hábitos; influencia del estado de ánimo; trastorno de la conducta alimentaria, por ejemplo atracones; mecanismo regulador de la saciedad; manera de comer compulsiva; ansia de hidratos de carbono.</p>	<p>Proporciona una puntuación total que oscila entre 0 y 30 puntos. Los autores señalan que puntuaciones >13 indican conducta alimentaria patológica.</p>

<p>Cuestionario de Cambios en la Función Sexual, versión breve –CSFQ-14- (García-Portilla et al., 2011).</p>	<p>Cuestionario autoaplicado</p>		<p>Constituido por 14 ítems que evalúa el comportamiento y/o los problemas en las 3 fases de la respuesta sexual humana - deseo, excitación y orgasmo-, así como el placer y la satisfacción obtenidos en las relaciones sexuales</p>	<p>Proporciona una puntuación total, suma de las puntuaciones en todos los ítems, que oscila entre 14 y 70. En los pacientes con trastorno bipolar puntuaciones ≤ 49 en varones y ≤ 43 en mujeres son indicativas de disfunción sexual global. También proporciona puntuaciones en cada una de las 3 subescalas (deseo, excitación y orgasmo), en las cuales a mayor puntuación mejor funcionamiento sexual.</p>
<p>IMPACTO</p>				
<p><i>Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento –FAST</i> (Rosa et al., 2007)</p>	<p>Heteroaplicado</p>	<p>para la valoración clínica del deterioro en el funcionamiento de los pacientes con trastornos mentales, incluido el trastorno bipolar</p>	<p>Consta de 24 ítems que exploran 6 áreas del funcionamiento de la persona: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales, y ocio</p>	<p>Proporciona una puntuación total que oscila entre 0 y 72 puntos; a mayor puntuación mayor deterioro del funcionamiento del sujeto.</p>
<p>La calidad de vida tradicionalmente se viene evaluando con la escala genérica SF-36 (Alonso et al., 1995),</p>				

Herramienta Diagnóstica	Adulto/infantil	Referencia
SCID (Structured Clinical interview for DSM-IV)	Adultos	First, M.B., Spitzer, R.L., Williams, M., et al. (1996) Structured Clinical Interview for DSM-IV. New York, NY: Biometric Research, New York state psychiatric onstitute and Columbia University
MDQ	Adultos	<p>Hirschfeld R. et al., A new screen for bipolar disorder: The mood disorder questionnaire. Presentado en el 153- annual Meeting de la American Psychiatric Association. Chicago, 13-18 mayo 2000.</p> <p>Sánchez-Moreno J et al., Adaptation and validation of the Spanish version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) for the detection of bipolar disorder. Bipolar Disord 2008 May; 10 (3): 400-12</p> <p>De Dios C. et al., Usefulness of the Spanish version of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder in routine clinical practice in outpatients with major depression. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health 2008, 4:14.</p>
HCL-32	Adultos	<p>Angst J. et al., The HCL-32: progress towards a self-assessment European tool for hypomanic symptoms in clinical populations in italy and Sweden. J Affect Disord 2005; 88: 217-233.</p> <p>Vieta E et al., Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). J Affect Disord 2007 Aug; 101 (1-3): 43-55.</p>

Anexo 6. Patrones de cuidados enfermeros

Taxonomía NANDA, NOC, NIC.

Patrón 1. Percepción-control de la salud

NANDA	NOC	NIC
00099 Mantenimiento ineficaz de la salud.	<p>1300 Aceptación de la salud: reconciliación con cambios significativos en las circunstancias de salud.</p> <p>1609 Conducta terapéutica: enfermedad o lesión. Def :acciones personales para paliar o eliminar patología.</p> <p>0307 Autocuidados: medicación no parenteral. Def: capacidad de administrar medicaciones orales y tópicas para cumplir los objetivos terapéuticos independientemente con o sin mecanismos de ayuda.</p> <p>0309 Autocuidados: medicación parenteral. Def: capacidad para administrar medicaciones parenterales para cumplir los objetivos terapéuticos independientemente con o sin mecanismos de ayuda.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>4470 Ayuda a la modificación de sí mismo.</p> <p>4340 Entrenamiento en la asertividad.</p> <p>4410 Establecimiento de objetivos comunes.</p> <p>4480 Facilitar la autorresponsabilidad.</p> <p>4920 Escucha activa.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00193 Descuido personal.	<p>1305: Modificación psicosocial: cambio de vida Def: Respuesta psicosocial de adaptación de un individuo a un cambio de vida importante.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>4470 Ayuda en la modificación de sí mismo.</p> <p>5370 Potenciación de roles.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>

00078 Gestión ineficaz de la propia salud.	<p>1608 Control de síntomas: acciones personales para minimizar los cambios adversos percibidos en el funcionamiento físico y emocional.</p> <p>1603 Conducta de búsqueda de la salud. Def: acciones personales para fomentar la recuperación y la rehabilitación óptimos.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>5210 Guía de anticipación.</p> <p>4470 Ayuda en la modificación de sí mismo.</p> <p>6610 Identificación de riesgos.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>5510 Educación sanitaria.</p> <p>7400 Guías del sistema sanitario.</p> <p>8100 Derivación.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00080 Gestión ineficaz del régimen terapéutico familiar.	<p>2605 Participación de la familia en la asistencia sanitaria profesional: implicación de la familia en la toma de decisiones, administración y evaluación de la asistencia realizada por el personal sanitario.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>7140 Apoyo a la familia.</p> <p>7110 Fomentar la implicación familiar.</p> <p>6610 Identificación de riesgos.</p> <p>5020 Mediación de conflictos.</p> <p>7120 Movilización familiar.</p> <p>5370 Potenciación de roles.</p> <p>7040 Apoyo al cuidador principal.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00098 Deterioro del mantenimiento del hogar.	<p>1910 Ambiente seguro en el hogar: disposiciones físicas para minimizar los factores ambientales que podrían causar daño o lesión física en el hogar.</p> <p>1501 Ejecución del rol: congruencia de la conducta de rol del individuo con las expectativas del rol.</p> <p>1901 Cuidado de hijos; seguridad psicosocial: acciones paternas para proteger a un niño de relaciones sociales que podrían causar perjuicio o lesión.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>7180 Asistencia en el mantenimiento del hogar.</p> <p>5370 Potenciación de roles.</p> <p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>6485 Manejo ambiental: preparación del hogar.</p> <p>6486 Manejo ambiental: seguridad.</p> <p>7140 Apoyo a la familia.</p> <p>6402 Apoyo en la protección ante abusos: niños.</p> <p>5430 Grupo de apoyo.</p> <p>7150 Terapia familiar.</p> <p>8550 Manejo de recursos económicos.</p> <p>7840 Manejo de suministros.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00035 Lesión, riesgo.	<p>1809 Conocimiento: seguridad personal. Def: grado de comprensión</p>	<p>6610 Identificación de riesgos.</p>

	<p>trasmitado sobre prevención de lesiones no intencionadas.</p> <p>1902 Control de riesgos. Def: acciones personales para prevenir, eliminar o reducir las amenazas para la salud modificables.</p> <p>0802 Signos vitales. Def: grado en que la temperatura, el pulso, la respiración y la presión sanguínea están dentro del rango normal.</p>	<p>6680 Monitorización de los signos vitales.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>5510 Educación sanitaria.</p> <p>6486 Manejo ambiental: seguridad.</p> <p>6610 Identificación de riesgos.</p>
00043 Protección ineficaz.	<p>1809 Conocimiento: seguridad personal. Def: grado de comprensión trasmitado sobre prevención de lesiones no intencionadas.</p> <p>1614 Autonomía personal. Def: acciones personales del individuo competente para controlar sus decisiones.</p> <p>2501 Protección del abuso: protección del abuso propio o de otros a cargo.</p>	<p>6610 Identificación de riesgos.</p> <p>6400 Apoyo a la protección de abusos.</p> <p>6487 Manejo ambiental: prevención de la violencia.</p> <p>6486 Manejo ambiental: seguridad.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>7040 Apoyo al cuidador principal.</p>
00038 Riesgo de traumatismo.	<p>1911 Conducta de seguridad de la persona. Def: acciones personales que previenen autolesionarse.</p> <p>1809 Conocimiento: seguridad personal. Def: grado de comprensión trasmitado sobre prevención de lesiones no intencionadas.</p> <p>1902 Control de riesgos. Def: acciones personales para prevenir, eliminar o reducir las amenazas para la salud modificables.</p>	<p>2300 Administración de medicamentos.</p> <p>2395 Control de la medicación.</p> <p>2380 Manejo de la medicación.</p> <p>6680 Monitorización de los signos vitales.</p> <p>6610 Identificación de riesgos.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>4500 Prevención del consumo de sustancias nocivas.</p> <p>4510 Tratamiento por el consumo de sustancias nocivas.</p> <p>4820 Orientación en la realidad.</p> <p>4420 Acuerdo con el paciente.</p> <p>4640 Ayuda al control del enfado.</p> <p>5330 Control del humor.</p> <p>5380 Potenciación de la seguridad.</p> <p>5510 Educación sanitaria.</p> <p>6468 Manejo ambiental.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6580 Sujeción física.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>7110 Fomentar la implicación familiar.</p> <p>7400 Guías del sistema sanitario.</p>

00005 Riesgo de fallo en el mantenimiento de la temperatura corporal.	1902 Control de riesgos. Def: acciones personales para prevenir, eliminar o reducir las amenazas para la salud modificables.	6680 Monitorización de los signos vitales. 3840 Precaución de la hipertermia maligna. 6160 Intervención en caso de crisis.
00047 Riesgo deterioro de la integridad tisular.	1101 Integridad tisular: piel, membranas y mucosas. Def: indemnidad estructural y función fisiológica normal de la piel y las membranas mucosas.	1800 Ayuda al autocuidado. 6650 Vigilancia. 3590 Vigilancia de la piel.
000155 Riesgo de caídas.	1912 Caídas. Def: número de veces que el individuo se cae. 1908 Detección del riesgo. Def: acciones para identificar las amenazas contra la salud personal.	6490 Prevención de caídas. 6680 Monitorización de los signos vitales. 6650 Vigilancia. 6654 Vigilancia: seguridad. 4510 Tratamiento por el consumo de sustancias nocivas.
00004 Riesgo contraer infecciones.	1905 Control de riesgo: enfermedades de transmisión sexual. Def: acciones personales para prevenir, eliminar o reducir conductas asociadas con las enfermedades de transmisión sexual.	6550 Protección contra infecciones.
00045 Deterioro de la mucosa oral.	1100 Higiene bucal: estado de la boca, dientes, encías y lengua.	1710 Mantenimiento de la salud bucal. 1730 Restablecimiento de la higiene bucal. 1800 Ayuda al autocuidado. 6550 Protección contra infecciones.
00048 Deterioro de la dentición.	1100 Higiene bucal. Def: estado de los dientes, encías, boca y lengua. 0308 Autocuidados: higiene bucal. Def: capacidad para cuidarse la boca y los dientes independientemente con o sin mecanismos de ayuda.	1710 Mantenimiento de la salud bucal. 1720 Fomentar la salud bucal. 1730 Restablecimiento de la salud bucal. 1800 Ayuda al autocuidado.
00134 Nausea.	1618 Control de náuseas y vómitos: acciones personales para controlar síntomas de náuseas, esfuerzos para vomitar y vómitos.	2380 Manejo de la medicación. 1450 Manejo de la náusea. 1570 Manejo del vómito. 5820 Disminución de la ansiedad.

Patrón 2. Nutrición-metabolismo

DIAGNÓTICO	NOC	NIC
00001 Desequilibrio nutricional ingesta superior a las necesidades.	1009 Estado nutricional: ingestión de nutrientes; idoneidad de la pauta habitual de ingesta de nutrientes.	1280 Ayuda para disminuir peso. 1100 Manejo de la nutrición. 1280 Ayuda a disminuir peso. 5246 Asesoramiento nutricional 1160 Monitorización nutricional 4360 Modificación de la conducta.
00002 Desequilibrio nutricional ingesta inferior a las necesidades.	1009 Estado nutricional: ingestión de nutrientes; idoneidad de la pauta habitual de ingesta de nutrientes.	1100 Manejo de la nutrición. 1160 Monitorización nutricional. 1240 Ayuda a ganar peso 5246 Asesoramiento nutricional 1160 Monitorización nutricional 4360 Modificación de la conducta.
00027 Déficit de volumen de líquidos.	0602 Hidratación Def: Agua adecuada en los compartimentos intracelulares y extracelulares del organismo.	4120 Manejo de líquidos. 4130 Monitorización de líquidos. 4360 Modificación de la conducta. 0590 Manejo de la eliminación urinaria. 2380 Manejo de la medicación.

Patrón 3. Eliminación

NANDA	NOC	NIC
00015 Riesgo de estreñimiento.	<p>1902 Control de riesgos. Def: acciones personales para prevenir, eliminar o reducir las amenazas para la salud modificables.</p> <p>0501 Eliminación intestinal. Def: formación y evacuación de heces.</p>	<p>0440 Entrenamiento intestinal. 0430 Manejo intestinal. 2380 Manejo de la medicación. 4120 Manejo de líquidos. 1100 Manejo de la nutrición. 0200 Fomento del ejercicio.</p>
00013 Diarrea. Def: eliminación de heces líquidas no formadas. R/C Efectos adversos de medicamentos, intoxicación por litio.	05101 Eliminación intestinal: formación y eliminación de heces.	<p>0460 Manejo de la diarrea 2380 Manejo de la medicación. 7610 Análisis de laboratorio a pie de cama. 7690 Interpretación de datos de laboratorio.</p>
00011 Estreñimiento.	0501 Eliminación intestinal. Def: formación y evacuación de heces.	<p>0450 Manejo del estreñimiento./impactación. 0440 Entrenamiento intestinal. 0430 Manejo intestinal.</p>
00016 Deterioro de la eliminación urinaria.	0502 Continencia urinaria: control de la eliminación de orina de la vejiga.	<p>0590 Manejo de la eliminación urinaria. 2380 Manejo de la medicación. 4120 Manejo de líquidos. 4130 Monitorización de líquidos. 0620 Cuidados de la retención urinaria.</p>

Patrón 4. Actividad-ejercicio

NANDA	NOC	NIC
00032 Patrón respiratorio ineficaz.	0403 Estado respiratorio: ventilación: movimiento de entrada y salida del aire en pulmones.	5820 Disminución de la ansiedad. 1460 Relajación muscular progresiva. 6040Terapia de relajación simple. 2380 Manejo de la medicación. 1100 Manejo de la nutrición. 0200 Fomento del ejercicio.
00168 Sedentarismo	0001 Resistencia. Def: capacidad para mantener la actividad. 0007 Nivel de fatiga. Def: Gravedad de la fatiga prolongada, observada o descrita.	4310 Terapia de actividad. 0200 Fomento del ejercicio. 4470 Ayuda a la modificación de sí mismo.
00085 Deterioro de la movilidad física.	0001 Resistencia. Def: capacidad para mantener la actividad. 0005 Tolerancia a la actividad. Def: respuesta fisiológica los movimientos que consumen energía.	5330 Control del humor. 0180 Manejo de la energía. 1460 Relajación muscular progresiva. 6040 Terapia de relajación simple. 6000 Imaginación simple dirigida. 5880 Terapia de relajación. 4310 Terapia de actividad.
00102 Déficit de autocuidados: alimentación.	0300 Autocuidado: actividades de la vida diaria. Def: capacidad para realizar la mayoría de las tareas básicas y las actividades de cuidado personal independiente con o sin mecanismos de ayuda. Estado de deglución. Def: tránsito seguro de líquidos y/o sólidos desde la boca hacia el estómago. 3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos. 3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.	1800 Ayuda al autocuidado alimentación. 7320 Gestión de casos.
00108 Déficit autocuidado baño/higiene. Def: capacidad para realizar la mayoría de las tareas básicas y las	0300 Autocuidados en las actividades de la vida diaria. Def: capacidad para realizar la mayoría de las tareas básicas de cuidado personal independientemente con o sin mecanismos de ayuda. 0301 Autocuidado baño. Def: capacidad para lavar el propio cuerpo	1805 Ayuda con los autocuidados (AIVD). 1805 Ayuda autocuidado: baño/higiene. 1804 Ayuda al autocuidado: aseo. 1680 Cuidados de las uñas.

<p>actividades de autocuidado personal independiente con o sin mecanismos de ayuda. R/C estados depresivos.</p>	<p>independientemente con o sin mecanismos de ayuda. 0305 Autocuidado higiene. Def: capacidad para mantener la higiene corporal y buen aspecto independientemente con o sin mecanismos de ayuda. 3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos. 3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>1660 Cuidados de pies. 1670 Cuidados del cabello. 4480 Facilitar la autorresponsabilidad. 4360 Modificación de conducta. 4390 Terapia con el ambiente. 7320 Gestión de casos.</p>
<p>00109 Déficit autocuidado vestido/acicalamiento.</p>	<p>0300 Autocuidados en las actividades de la vida diaria. Def: capacidad para realizar la mayoría de las tareas básicas de cuidado personal independientemente con o sin mecanismos de ayuda. 0302 Autocuidados vestir. Def: capacidad de vestirse con o sin ayuda.</p>	<p>4480 Facilitar la autorresponsabilidad. 4390 Terapia con el ambiente. 1802 Ayuda con los autocuidados: vestir/ arreglo personal. 7320 Gestión de casos.</p>
<p>00097 Déficit de actividades recreativas.</p>	<p>1604 Participación en actividades de ocio._Def: uso de actividades relajantes y de ocio para fomentar el bienestar. 3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos. 3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>0200 Fomento del ejercicio. 4360 Modificación de la conducta: habilidades sociales. 5370 Potenciación de roles. 5100 Potenciación de la socialización. 7320 Gestión de casos. 5360Terapia de entretenimiento.</p>

Patrón 5. Sueño-descanso

NANDA	NOC	NIC
00095 Insomnio.	0004 Sueño. Def: suspensión periódica natural de la conciencia durante la cual se recupera el organismo.	2380 Manejo de medicación. 1850 Mejorar el sueño. 0200 Fomento del ejercicio. 1460 Relajación muscular progresiva. 6040 Terapia de relajación simple. 6000 Imaginación simple dirigida. 5880 Terapia de relajación.
00096 Sueño, privación.	0004 Sueño. Def: suspensión periódica natural de la conciencia durante la cual se recupera el organismo. 1214 Nivel de agitación. Def: gravedad de las manifestaciones de los trastornos fisiológicos y conductuales del estrés o desencadenantes bioquímicos.	2300 Administración de medicamentos. 2313 Administración de medicamentos: intramuscular. 2395 Control de la medicación. 2380 Manejo de la medicación. 4352 Manejo de la conducta: hiperactividad/falta de atención. 6650 Vigilancia. 6654 Vigilancia: seguridad. 6630 Aislamiento. 6580 Sujeción física. 6160 Intervención en caso de crisis.

Patrón 6. Cognición-percepción

NANDA	NOC	NIC
00130 Trastorno de los procesos de pensamiento.	<p>1403 Autocontrol del pensamiento distorsionado: autorrestricción de la percepción, procesos del pensamiento y pensamiento.</p> <p>0907 Elaboración de la información: capacidad para adquirir, organizar y utilizar la información.</p> <p>1919 Fuga. Def: número de veces en las últimas 24 horas/1 semana/ 1mes (seleccione una) que un individuo con deterioro cognitivo se escapa de un zona segura.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>6440 Manejo del delirio.</p> <p>6486 Manejo ambiental, seguridad.</p> <p>4350 Manejo de la conducta.</p> <p>7460 Protección de los derechos del paciente.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6470 Precauciones contra fugas.</p> <p>6580 Sujeción física.</p> <p>6630 Aislamiento.</p> <p>4720 Estimulación cognoscitiva.</p> <p>4700 Reestructuración cognitiva.</p> <p>6160 Intervención en caso de crisis.</p>
00127 Entorno, síndrome de deterioro de la interpretación.	<p>1403 Autocontrol del pensamiento distorsionado. Def: autorrestricción de la alteración de la percepción, procesos del pensamiento y pensamiento.</p> <p>0901 Orientación cognitiva: capacidad para identificar personas, lugares y tiempo con exactitud.</p> <p>1919 Fuga. Def: número de veces en las últimas 24 horas/1 semana/ 1mes (seleccione una) que un individuo con deterioro cognitivo se escapa de un zona segura.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>5820 Disminución de la ansiedad.</p> <p>4720 Estimulación cognoscitiva.</p> <p>4820 Orientación en la realidad.</p> <p>4700 Reestructuración cognitiva.</p> <p>4720 Estimulación cognoscitiva.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6470 Precauciones contra fugas.</p> <p>6580 Sujeción física.</p> <p>6630 Aislamiento.</p> <p>6160 Intervención en caso de crisis.</p>
00199 Planificación ineficaz de las actividades.	<p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación</p>	<p>4920 Escucha activa.</p> <p>5250 Apoyo a la toma de decisiones.</p> <p>5020 Mediación de conflictos</p> <p>4410 Establecimiento de objetivos comunes.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p>

	de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.	8190 Seguimiento por teléfono. 7320 Gestión de casos.
00122 Trastorno de la percepción sensorial (especificar): auditiva, visual, cenestésica, gustativa u olfativa.	<p>1403 Autocontrol del pensamiento distorsionado. Def: autorrestricción de la alteración de la percepción, procesos del pensamiento y pensamiento.</p> <p>0901 Orientación cognitiva. Def: capacidad de identificar personas, lugares y tiempos con exactitud.</p> <p>0916 Nivel de confusión aguda. Def: gravedad de la alteración de la conciencia y el conocimiento que se desarrolla durante un periodo de tiempo corto.</p> <p>1214 Nivel de agitación. Def: gravedad de las manifestaciones de los trastornos fisiológicos y conductuales del estrés o desencadenantes bioquímicos.</p> <p>1919 Fuga. Def: número de veces en las últimas 24 horas/1 semana/ 1mes (seleccione una) que un individuo con deterioro cognitivo se escapa de un zona segura.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>6510 Manejo de las alucinaciones.</p> <p>2300 Administración de medicamentos.</p> <p>2313 Administración de medicamentos: intramuscular.</p> <p>2395 Control de la medicación.</p> <p>2380 Manejo de la medicación.</p> <p>4820 Orientación en la realidad.</p> <p>4720 Estimulación cognoscitiva.</p> <p>4700 Reestructuración cognitiva.</p> <p>5820 Disminución de la ansiedad.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>5340 Presencia.</p> <p>6486 Manejo ambiental, seguridad.</p> <p>6470 Precauciones contra fugas.</p> <p>6580 Sujeción física.</p> <p>6630 Aislamiento.</p> <p>6160 Intervención en caso de crisis.</p>
00154 Vagabundeo.	<p>0916 Nivel de confusión aguda. Def: gravedad de la alteración de la conciencia y el conocimiento que se desarrolla durante un periodo de tiempo corto.</p> <p>1919 Fuga. Def: número de veces en las últimas 24 horas/1 semana/ 1mes (seleccione una) que un individuo con deterioro cognitivo se escapa de un zona segura.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>2300 Administración de medicamentos.</p> <p>2313 Administración de medicamentos: intramuscular.</p> <p>2395 Control de la medicación.</p> <p>2380 Manejo de la medicación.</p> <p>4720 Estimulación cognoscitiva.</p> <p>4700 Reestructuración cognitiva.</p> <p>4352 Manejo de la conducta: hiperactividad/falta de atención.</p> <p>5820 Disminución de la ansiedad.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>5340 Presencia.</p> <p>6486 Manejo ambiental, seguridad.</p> <p>6470 Precauciones contra fugas.</p> <p>6580 Sujeción física.</p> <p>6630 Aislamiento.</p>

<p>00128 Confusión aguda.</p>	<p>1403 Autocontrol del pensamiento distorsionado. Def: autorrestricción de la alteración de la percepción, procesos del pensamiento y pensamiento.</p> <p>0907 Elaboración de la información. Def: capacidad para adquirir, organizar y utilizar información.</p> <p>0916 Nivel de confusión aguda. Def: gravedad de la alteración de la conciencia y el conocimiento que se desarrolla durante un periodo de tiempo corto.</p> <p>0901 Orientación cognitiva. Def: capacidad de identificar personas, lugares y tiempos con exactitud.</p> <p>1214 Nivel de agitación. Def: gravedad de las manifestaciones de los trastornos fisiológicos y conductuales del estrés o desencadenantes bioquímicos.</p> <p>1919 Fuga. Def: número de veces en las últimas 24 horas/1 semana/ 1mes (seleccione una) que un individuo con deterioro cognitivo se escapa de un zona segura.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>6486 Manejo ambiental: seguridad.</p> <p>5380 Potenciación de la seguridad.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>6450 Manejo de las ideas ilusorias.</p> <p>6440 Manejo del delirio.</p> <p>4820 Orientación en la realidad.</p> <p>4720 Estimulación cognoscitiva.</p> <p>4700 Reestructuración cognitiva.</p> <p>2380 Manejo de la medicación.</p> <p>5340 Presencia.</p> <p>6470 Precauciones contra fugas.</p> <p>6580 Sujeción física.</p> <p>6630 Aislamiento.</p>
<p>00051 Deterioro de la comunicación verbal.</p>	<p>0902 Comunicación. Def: recepción, interpretación y expresión de mensajes verbales escritos y no verbales.</p> <p>0903 Comunicación: expresiva. Def: expresión de mensajes verbales y/o no verbales con sentido.</p> <p>0904 Comunicación: receptiva. Def: recepción e interpretación de mensajes verbales y/o no verbales.</p>	<p>4920 Escucha activa.</p> <p>4420 Acuerdo con el paciente.</p> <p>4410 Establecimiento de objetivos comunes.</p> <p>5460 Contacto.</p> <p>6480 Manejo ambiental.</p> <p>4720 Estimulación cognoscitiva.</p> <p>4700 Reestructuración cognitiva.</p> <p>4820 Orientación en la realidad.</p> <p>5340 Presencia.</p> <p>5820 Disminución de la ansiedad.</p> <p>4360 Modificación de la conducta: habilidades sociales.</p> <p>4340 Entrenamiento en la asertividad.</p> <p>4330 Terapia artística.</p> <p>4430 Terapia de juegos.</p>

<p>00126 Conocimientos deficientes (especificar).</p>	<p>1814 Conocimientos: procedimientos terapéuticos. Def: grado de comprensión transmitido sobre los procedimientos requeridos dentro del procedimiento terapéutico.</p> <p>1805 Conocimientos: conductas sanitarias. Def: grado de comprensión transmitido sobre el fomento de la protección y fomento de la salud.</p> <p>1804 Conocimiento: conservación de la energía. Def: grado de comprensión transmitido sobre las técnicas de conservación de la energía.</p> <p>1812 Conocimiento: control del consumo de sustancias. Def: grado de comprensión transmitido sobre el control del uso de drogas, tabaco y alcohol.</p> <p>1802 Conocimiento: dieta. Def: grado de comprensión transmitido sobre la dieta recomendada.</p> <p>1815 Conocimiento: funcionamiento sexual. Def: grado de comprensión transmitida sobre el desarrollo sexual y la práctica sexual responsable.</p> <p>1080 Conocimiento: medicación. Def: grado de comprensión sobre el uso seguro de la medicación.</p> <p>1803 Conocimiento proceso de la enfermedad. Def: grado de comprensión transmitido sobre el proceso de una enfermedad concreta.</p> <p>1824 Conocimiento: cuidados de la enfermedad. Def: grado de comprensión transmitida sobre la información relacionada con la enfermedad necesaria para alcanzar y conseguir mantener la salud óptima.</p> <p>1806 Conocimiento: recursos sanitarios. Def: grado de comprensión transmitido sobre recursos sanitarios relevantes.</p> <p>1823 Conocimiento: fomento de la salud. Def: grado de comprensión transmitido sobre la información necesaria para conseguir y mantener la salud óptima.</p> <p>1836 Conocimiento de la depresión: manejo. Def: grado de conocimiento sobre depresión e interrelaciones entre causa y efectos y tratamientos.</p> <p>0907 Elaboración de la información. Def: capacidad para adquirir, organizar y utilizar información.</p>	<p>5606 Enseñanza individual.</p> <p>5540 Potenciación de la disposición de aprendizaje.</p> <p>5604 Enseñanza: grupo.</p> <p>5510 Educación sanitaria.</p> <p>5612 Enseñanza actividad/ejercicio prescrito.</p> <p>4500 Prevención de consumo de sustancias nocivas.</p> <p>6550 Protección contra infecciones.</p> <p>5614 Enseñanza dieta prescrita.</p> <p>5622 Enseñanza: sexo seguro.</p> <p>5624 Enseñanza sexualidad.</p> <p>5616 Enseñanza medicamentos prescritos.</p> <p>5618 Enseñanza procedimiento/ tratamiento.</p> <p>5602 Enseñanza proceso de la enfermedad.</p> <p>7400 Guías del sistema sanitario.</p> <p>5510 Educación sanitaria.</p>
---	--	--

Patrón 7. Autopercepción-autoconcepto

NANDA	NOC	NIC
00119 Baja autoestima crónica.	<p>1205 Autoestima. Def: juicio personal sobre uno mismo.</p> <p>1208 Nivel de depresión. Def: intensidad de la melancolía y de la pérdida de interés por los acontecimientos de la vida.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>5400 Potenciación de la autoestima.</p> <p>4700 Reestructuración cognitiva.</p> <p>5330 Control del humor.</p> <p>5310 Dar esperanza.</p> <p>5370 Potenciación de roles.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00125 Impotencia	<p>1700 Creencias sobre la salud: percepción de control: convicción personal de que una persona puede influir en el resultado sobre la salud.</p> <p>1606 Participación en las decisiones sobre la asistencia sanitaria: implicación personal en la selección y evaluación de opciones de cuidados de salud para conseguir un resultado deseado.</p>	<p>4480 Facilitar la autorresponsabilidad.</p> <p>4920 Escucha activa.</p> <p>5250 Apoyo a la toma de decisiones.</p> <p>4410 Establecimiento de objetivos comunes.</p> <p>7460 Protección de los derechos del paciente.</p> <p>5480 Clarificación de valores.</p> <p>7400 Guías del sistema sanitario.</p> <p>5510 Educación sanitaria.</p> <p>7400 Guía del sistema sanitario.</p> <p>7330 Intermediación cultural.</p>
00121 Trastorno de la identidad personal.	<p>1202 Identidad: distingue entre el yo y el no yo y caracteriza la esencia de uno mismo.</p> <p>1403 Autocontrol del pensamiento distorsionado: autorrestricción de la alteración de la percepción, procesos del pensamiento y pensamiento.</p>	<p>6450 Manejo de las ideas ilusorias.</p> <p>6510 Manejo de las alucinaciones.</p> <p>6440 Manejo de los delirios.</p> <p>4820 Orientación en la realidad.</p> <p>2380 Manejo de la medicación.</p> <p>4330 Terapia artística.</p> <p>5450 Terapia de grupo.</p>
00124 Desesperanza.	<p>1201 Esperanza. Def: optimismo que es personalmente satisfactorio y revitalizante.</p> <p>1409 Autocontrol de la depresión: acciones personales para minimizar la tristeza y mantener el interés por los acontecimientos de la vida.</p> <p>2000 Calidad de vida: alcance de la percepción positiva de las condiciones actuales de vida.</p> <p>1204 Equilibrio emocional: adaptación apropiada del tono emocional predominante en respuesta a las circunstancias.</p>	<p>5310 Dar esperanza.</p> <p>5270 Apoyo emocional.</p> <p>5330 Control del humor.</p> <p>5340 Presencia.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>

	<p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	
00138 Riesgo de violencia dirigida a otros.	1401 Autocontrol de la agresión. Def: autocontrol de las conductas violentas o destructivas hacia los demás.	<p>6400 Apoyo en la protección contra abusos.</p> <p>4640 Ayuda al control del enfado.</p> <p>6486 Manejo ambiental: seguridad.</p> <p>6487 Manejo ambiental: prevención de la violencia.</p> <p>5340 Presencia.</p> <p>5380 Potenciación de la seguridad.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>6160 Intervención en caso de crisis.</p> <p>4350 Manejo de la conducta.</p> <p>4500 Prevención del consumo de sustancias nocivas.</p> <p>5020 Mediación de conflictos.</p> <p>2300 Administración de medicamentos.</p> <p>2313 Administración de medicamentos: intramuscular.</p> <p>2395 Control de la medicación.</p> <p>2380 Manejo de la medicación.</p> <p>6630 Aislamiento.</p>
00140 Riesgo de violencia autodirigida.	1405 Autocontrol de impulso. Def: autocontrol del comportamiento compulsivo o impulsivo.	<p>4350 Manejo de la conducta.</p> <p>5340 Presencia.</p> <p>4500 Prevención del consumo de sustancias nocivas.</p> <p>5020 Mediación de conflictos.</p> <p>2300 Administración de medicamentos.</p> <p>2313 Administración de medicamentos: intramuscular.</p> <p>2395 Control de la medicación.</p> <p>2380 Manejo de la medicación</p> <p>5300 Facilitar la expresión del sentimiento de culpa.</p> <p>6487 Manejo ambiental: prevención de la violencia.</p> <p>5380 Potenciación de la seguridad.</p> <p>6650 Vigilancia.</p> <p>6654 Vigilancia: seguridad.</p> <p>6630 Aislamiento.</p> <p>6160 Intervención en caso de crisis.</p>

<p>00150 Riesgo de suicidio.</p>	<p>1408 Autocontrol del impulso suicida. Def: acciones personales para contener acciones o intentos de suicidio. 1206 Deseo de vivir. Def: deseo, determinación y esfuerzo para sobrevivir. 3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos. 3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>6340 Prevención del suicidio. 5340 Presencia. 5330 Control del humor. 4380 Establecer límites. 5280 Facilitar el perdón. 5300 Facilitar la expresión del sentimiento de culpa. 6160 Intervención en caso de crisis. 2395 Control de la medicación. 2380 Manejo de la medicación. 8180 Consulta por teléfono. 8190 Seguimiento telefónico. 7320 Gestión de casos.</p>
----------------------------------	---	--

Patrón 8: Rol-relaciones

NANDA	NOC	NIC
00101 Deterioro generalizado del adulto.	<p>0300 Autocuidado en las actividades de la vida diaria: capacidad para realizar la mayoría de las tareas básicas y las actividades de cuidado personal independientemente con o sin mecanismos de ayuda.</p> <p>1206 Deseo de vivir: deseo, determinación y esfuerzo por sobrevivir.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>1800 Ayuda al autocuidado.</p> <p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>5100 Potenciación de la socialización.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00054 Riesgo de soledad.	<p>1503 Implicación social. Def: interacciones sociales con personas, grupos u organizaciones.</p> <p>1203 Severidad de la soledad. Def: gravedad de la respuesta emocional, social o existencial del aislamiento.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>5100 Potenciación de la socialización.</p> <p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>4340 Entrenamiento en la asertividad.</p> <p>4362 Modificación de la conducta: habilidades sociales.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00052 Deterioro de la interacción social.	<p>1502 Habilidades de interacción social: conductas personales que fomentan las relaciones sociales.</p> <p>1503 Implicación social: interacciones sociales con personas, grupos u organizaciones.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>4362 Modificación de conductas: habilidades sociales.</p> <p>4340 Entrenamiento en asertividad.</p> <p>5100 Potenciación de la socialización.</p> <p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00055 Desempeño ineficaz del rol.	<p>1501 Ejecución del rol: congruencia de la conducta de rol del individuo con las expectativas del rol.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de</p>	<p>5370 Potenciación de roles.</p> <p>5100 Potenciación de la conciencia de sí mismo.</p> <p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p>

	percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.	8190 Seguimiento telefónico. 7320 Gestión de casos.
00060 Interrupción de los procesos familiares.	<p>2601 Clima social en la familia. Def: ambiente de apoyo caracterizado por las relaciones y los objetivos de los miembros.</p> <p>2602 Funcionamiento de la familia. Def: capacidad del sistema familiar para satisfacer las necesidades de sus miembros durante las transiciones del desarrollo.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>7130 Mantenimiento de los procesos familiares.</p> <p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>5100 Potenciación de la socialización</p> <p>7140 Apoyo a la familia.</p> <p>7110 Fomentar la implicación familiar.</p> <p>6610 Identificación de riesgos.</p> <p>5020 Mediación de conflictos.</p> <p>7120 Movilización familiar.</p> <p>5370 Potenciación de roles.</p> <p>7040 Apoyo al cuidador principal.</p> <p>8180 Consulta por teléfono</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos</p>
00062 Riesgo de cansancio del rol de cuidador.	<p>Df: acciones para identificar las amenazas contra la salud personal.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>7040 Apoyo al cuidador principal.</p> <p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>5100 Potenciación de la socialización</p> <p>7140 Apoyo a la familia.</p> <p>7110 Fomentar la implicación familiar.</p> <p>6610 Identificación de riesgos.</p> <p>5020 Mediación de conflictos.</p> <p>7120 Movilización familiar.</p> <p>5370 Potenciación de roles.</p> <p>7040 Apoyo al cuidador principal.</p> <p>8180 Consulta por teléfono</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos</p> <p>5430 Grupo de apoyo</p> <p>5450 Terapia de grupo.</p>
00061 Cansancio del rol de cuidador	<p>2210 Resistencia del papel del cuidador. Def: factores que fomentan la capacidad de continuación del cuidado familiar durante un largo periodo de tiempo.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción</p>	<p>7040 Apoyo al cuidador principal.</p> <p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>5100 Potenciación de la socialización</p> <p>7140 Apoyo a la familia.</p>

	<p>positiva de los servicios de gestión de casos</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>7110 Fomentar la implicación familiar.</p> <p>6610 Identificación de riesgos.</p> <p>5020 Mediación de conflictos.</p> <p>7120 Movilización familiar.</p> <p>5370 Potenciación de roles.</p> <p>7040 Apoyo al cuidador principal.</p> <p>8180 Consulta por teléfono</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos</p> <p>5430 Grupo de apoyo</p> <p>5450 Terapia de grupo.</p>
00053 Aislamiento social	<p>1203 Severidad de la soledad. Def: gravedad de la respuesta emocional o social o existencial del aislamiento.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>5440 Aumentar los sistemas de apoyo.</p> <p>5100 Potenciación de la socialización.</p> <p>8180 Consulta por teléfono</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos</p> <p>5430 Grupo de apoyo</p> <p>5450 Terapia de grupo.</p>

Patrón 9. Sexualidad-reproducción

NANDA	NOC	NIC
00065 Patrón sexual inefectivo.	0119 Funcionamiento sexual. Def: integración de los aspectos físicos, socioemocionales e intelectuales de la manifestación y función sexual.	5248 Asesoramiento sexual. 6784 Planificación familiar: anticoncepción. 5220 Potenciación de la imagen corporal. 4360 Modificación de la conducta. 4356 Manejo de la conducta sexual. 4362 Modificación de la conducta: habilidades sociales.
00059 Disfunción sexual.	0119 Funcionamiento sexual. Def: integración de los aspectos físicos, socioemocionales e intelectuales de la manifestación y función sexual.	5248 Asesoramiento sexual. 4360 Modificación de la conducta. 4362 Modificación de la conducta: habilidades sociales.

Patrón 10. Adaptación-tolerancia al estrés

NANDA	NOC	NIC
00148 Temor.	<p>1210 Nivel de miedo. Def: gravedad de la aprensión, tensión o inquietud manifestada surgida de una fuente identificada.</p> <p>1404 Autocontrol del miedo. Def: acciones personales para eliminar o reducir los sentimientos incapacitantes de aprensión, tensión o inquietud secundarios a una fuente identificable.</p>	<p>7680 Ayuda a la exploración.</p> <p>5450 Terapia de grupo.</p>
00146 Ansiedad.	<p>1211 Nivel de ansiedad. Def: Gravedad de la aprensión, tensión o inquietud manifestada surgida de una fuente no identificable.</p> <p>1402 Autocontrol de la ansiedad. Def: acciones personales para eliminar o reducir sentimientos de aprensión, tensión o inquietud de una fuente no identificada.</p>	<p>5820 Disminución de la ansiedad.</p> <p>1460 Relajación muscular progresiva.</p> <p>6040 Terapia de relajación simple.</p> <p>6000 Imaginación simple dirigida.</p> <p>5880 Terapia de relajación.</p> <p>5320 Humor.</p> <p>6480 Manejo ambiental.</p> <p>2300 Administración de medicamentos.</p>
00137 Aflicción crónica.	<p>1300 Aceptación: estado de salud. Def: reconciliación con cambios significativos en las circunstancias de salud.</p> <p>1409 Autocontrol de la depresión. Def: acciones personales para minimizar la tristeza y mantener el interés.</p>	<p>5230 Aumento del afrontamiento.</p> <p>4360 Modificación de conducta.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00069 Afrontamiento ineficaz.	<p>1300 Aceptación del estado de salud. Def: reconciliación con cambios significativos en las circunstancias de salud.</p> <p>1302 Afrontamiento de problemas. Def: acciones personales para controlar los factores estresantes que ponen a prueba los recursos del individuo.</p> <p>1806 Conocimientos de recursos sanitarios. Def: grado de comprensión transmitido sobre recursos sanitarios relevantes.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>5230 Aumento del afrontamiento.</p> <p>5020 Mediación de conflictos.</p> <p>5210 Guía de anticipación.</p> <p>7400 Guías del sistema sanitario.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>

00071 Afrontamiento defensivo.	<p>1302 Afrontamiento de problemas. Def: acciones personales para controlar los factores estresantes que ponen a prueba los recursos el individuo.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>4470 Ayuda a la modificación de sí mismo. 4362 Modificación de la conducta: habilidades sociales. 5020 Mediación de conflictos. 5230 Aumento del afrontamiento. 8180 Consulta por teléfono. 8190 Seguimiento telefónico. 7320 Gestión de casos.</p>
00072 Negación ineficaz.	<p>1302 Afrontamiento de problemas. Def: acciones personales para controlar los factores estresantes que ponen a prueba los recursos el individuo.</p> <p>2103 Severidad de síntomas. Def: severidad de los cambios adversos percibidos en el funcionamiento físico, emocional y social.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>5270 Apoyo emocional. 5240 Asesoramiento. 5020 Mediación de conflictos. 5230 Aumento del afrontamiento. 4470 Ayuda a la modificación de sí mismo. 4480 Facilitar la autorresponsabilidad. 8180 Consulta por teléfono. 8190 Seguimiento telefónico. 7320 Gestión de casos.</p>
00074 Afrontamiento familiar comprometido.	<p>2600 Afrontamiento de los problemas de la familia. Def: acciones de la familia para controlar los factores estresantes que comprometen los recursos de la familia.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>7140 Apoyo a la familia. 5020 Mediación de conflictos. 7040 Apoyo al cuidador principal. 7110 Fomentar la implicación familiar. 7120 Movilización familiar. 7150 Terapia familiar. 8180 Consulta por teléfono. 8190 Seguimiento telefónico. 7320 Gestión de casos.</p>
00073 Afrontamiento familiar incapacitante.	<p>2600 Afrontamiento de los problemas de la familia. Def: acciones de la familia para controlar los factores estresantes que comprometen los recursos de la familia.</p> <p>2210 Resistencia del papel de cuidador. Def: factores que fomentan la capacidad de continuación del cuidado familiar durante un largo periodo de tiempo.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos</p>	<p>7140 Apoyo a la familia. 5020 Mediación de conflictos. 7110 Fomentar la implicación familiar. 7120 Movilización familiar. 7150 Terapia familiar. 8180 Consulta por teléfono. 8190 Seguimiento telefónico. 7320 Gestión de casos.</p>

	3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.	.
--	---	---

Patrón 11. Valores-creencias

NANDA	NOC	NIC
00079 Incumplimiento del tratamiento.	<p>1600 Conducta de adhesión. Def: acciones auto iniciadas para fomentar el bienestar, la recuperación y la rehabilitación óptimas.</p> <p>1601 Conducta de cumplimiento: Def: acciones personales recomendadas por un profesional sanitario para proporcionar el bienestar, la recuperación y la rehabilitación.</p> <p>1623 Conducta de cumplimiento: medicación prescrita. Def: acciones personales para administrar medicación de forma segura para cumplir los objetivos terapéuticos según la recomendación de un profesional sanitario.</p> <p>1813 Conocimiento: régimen terapéutico. Def: grado de comprensión transmitido sobre el régimen terapéutico específico.</p> <p>2301 Respuesta a la medicación. Def: efectos terapéuticos y adversos de la medicación prescrita.</p> <p>1608 Control de síntomas: acciones personales para minimizar los cambios adversos percibidos en el funcionamiento físico y emocional.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>6680 Monitorización de los signos vitales.</p> <p>2300 Administración de medicamentos.</p> <p>2313 Administración de medicamentos: intramuscular.</p> <p>2395 Control de la medicación.</p> <p>2380 Manejo de la medicación.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00083 Conflicto de decisiones.	<p>0906 Toma de decisiones. Def: capacidad para realizar juicios y escoger entre dos o más alternativas.</p> <p>1700 Creencia de la salud. Def: convicciones personales que influyen en la conducta hacia la salud.</p> <p>1614 Autonomía personal. Def: acciones personales del individuo competente para controlar sus decisiones.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>5250 Apoyo a la toma de decisiones.</p> <p>5480 Clarificación de valores.</p> <p>5020 Mediación de conflictos.</p> <p>4410 Establecimiento de objetivos comunes.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
00066 Sufrimiento espiritual.	<p>2003 Severidad del sufrimiento. Def: severidad de la angustia asociada con un síntoma, lesión o pérdida estresante que tiene posibles</p>	<p>5420 Apoyo espiritual.</p> <p>5480 Clarificación de valores.</p>

	<p>efectos a largo plazo.</p> <p>2000 Calidad de vida. Def: alcance de la percepción positiva de las condiciones actuales de vida.</p> <p>3015 Satisfacción del usuario: gestión de casos. Def: grado de percepción positiva de los servicios de gestión de casos.</p> <p>3003 Satisfacción paciente/ usuario: continuidad de cuidados. Def: grado de percepción positiva de la coordinación de los cuidados cuando el paciente se traslada de un entorno a otro.</p>	<p>6408 Apoyo en la protección de abusos: religiosos.</p> <p>5426 Facilitar el crecimiento espiritual.</p> <p>5280 Facilitar el perdón.</p> <p>5300 Facilitar la expresión del sentimiento de culpa. Fomentar la resistencia.</p> <p>5422 Prevención de la adicción religiosa.</p> <p>8180 Consulta por teléfono.</p> <p>8190 Seguimiento telefónico.</p> <p>7320 Gestión de casos.</p>
--	--	---

Escala Likert para medición de los NOC utilizados

	1	2	3	4	5
A	Nunca positivo	Raramente Positivo	A veces Positivo	Frecuentemente Positivo	Siempre Positivo
B	Nunca demostrado	Raramente demostrado	A veces demostrado	Frecuentemente demostrado	Siempre demostrado
C	Desviación grave del Rango normal	Desviación Sustancial del Rango normal	Desviación Moderada del Rango normal	Desviación leve del Rango normal	Sin desviación del Rango normal
D	Gravemente comprometido	Sustancialmente comprometido	Moderadamente comprometido	Levemente comprometido	No comprometido

Anexo 7. Informe final del “Estudio cualitativo sobre la visión de las personas afectadas y sus familiares”

Objetivos.

Las guías clínicas se han de basar en una revisión sistemática de las pruebas científicas. Se vuelca en ellas el conocimiento acumulado por los investigadores con su trabajo y su experiencia con el fin de reducir la variabilidad existente en la manera de abordar determinadas áreas de práctica clínica y disminuir así la incertidumbre del clínico.

Los protagonistas de la enfermedad, las personas que en algún momento han sido diagnosticadas y sus allegados, acumulan también una considerable experiencia adquirida a lo largo del tiempo que han convivido con el diagnóstico y los servicios de atención. Ellos poseen unos conocimientos difíciles de apresar e incorporar a los datos obtenidos de estudios clínicos pero que resultan muy relevantes de cara a la mejora de la calidad asistencial y a la satisfacción de los usuarios con la atención recibida. Por este motivo se hace imprescindible aprovechar sus aportaciones para la construcción de las guías clínicas.

En la medida en que es todavía muy infrecuente en nuestro país que los usuarios participen como investigadores en los estudios clínicos, la única manera en la que pueden aportar su contribución es a través de sus vivencias, de su historia de vida. Para este tipo de cuestiones es particularmente adecuado el uso de metodologías de corte cualitativo como la utilizada en este trabajo.

Los objetivos de este estudio son:

- Obtener mediante un procedimiento reglado de corte cualitativo, las recomendaciones de los protagonistas en cuanto a aspectos de las intervenciones y organización de los servicios en relación al abordaje del trastorno bipolar.
- Cotejar estas recomendaciones con las obtenidas a partir de la revisión de la evidencia.
- Incorporar el resultado a las guías.

Metodología.

Los pasos del procedimiento de investigación son los habituales de una investigación con metodología cualitativa utilizando como procedimiento de recogida de la información los grupos focales. Estos son:

- Selección de los participantes y convocatoria de los grupos.
- Conducción de los grupos focales.
- Transcripción y análisis.
- Elaboración del informe final.

A lo largo de todo el proceso de tuvieron en cuenta los criterios de calidad de uso habitual en este tipo de investigaciones.

Selección de los participantes y convocatoria de los grupos.

Los participantes se seleccionaron contando con el apoyo del movimiento asociativo. Se contactó con la Fundación Mundo Bipolar y la Asociación Bipolar de Madrid. Se informó de los objetivos y metodología del estudio a los presidentes de ambas asociaciones que actuaron de personas claves y se hicieron cargo de la selección de los participantes y la convocatoria del

grupo. Se les pidió que indicaran como motivo de la reunión de la convocatoria un tema general (“las cosas que necesitamos, las cosas que nos preocupan”) y que advirtieran a los participantes que no se necesitaban ninguna preparación previa.

Grupo de familiares: Participan 13 familiares, que representan a 11 personas diagnosticadas de trastorno bipolar, todos reclutados a través de la Asociación Bipolar de Madrid. Un familiar representa a dos personas diagnosticadas y hay dos parejas que representan a una persona diagnosticada. Los vínculos familiares son: paternos (7 personas diagnosticadas), hijo (1 persona diagnosticada), hermana (1 persona diagnosticada), esposos (2 personas diagnosticadas).

La edad de los participantes osciló entre 22 y 75 años, siendo los más representados los intervalos de 40 a 50 y de 60 a 70 años. La media de tiempo de evolución sintomatológica de los familiares diagnosticados es de 11 años, siendo los intervalos máximo y mínimo 30 y 5 años respectivamente, y el tiempo en confirmar el diagnóstico es en casi todos los pacientes afectados prolongado, con un mínimo de 2 años y un máximo de 20 años. Todos los familiares afectados habían pasado por diversos dispositivos durante el tiempo de enfermedad (equipo de salud mental comunitario y unidad de hospitalización en la mayoría de casos), y habían utilizado en algún momento recursos privados. Todos tenían en la actualidad un profesional de referencia en un equipo de salud mental.

Grupo de personas con diagnóstico de trastorno bipolar: Participan 8 personas, todas ellas diagnosticadas de trastorno bipolar y vinculadas a la Fundación Mundo Bipolar, a través de la cual se realizó el reclutamiento. (Eran pues usuarios “empoderados”, con clara conciencia de enfermedad y una actitud activa ante esta)

Predomina el género femenino. Las edades de los participantes oscilan entre 37 y 53 años, siendo la media 47 años. Todas las personas llevaban un tiempo aproximado de evolución sintomatológica prolongado, siendo el tiempo máximo 35 años y el mínimo 5 años. Excepto una participante a la que se había realizado el diagnóstico de trastorno bipolar tras pocos meses de presentar síntomas, la mayoría habían tardado periodos prolongados en tener un diagnóstico de certeza, y habían recibido varios diagnósticos anteriores al de trastorno bipolar. Todos los participantes habían pasado por distintos dispositivos de Salud Mental, Equipo de Salud Mental, Unidad de Hospitalización y recursos privados. Alrededor de la mitad habían accedido en algún momento a recursos como Hospital de Día o Centros de Rehabilitación Psicosocial. Todos tenían en la actualidad un profesional referente en la red de Salud Mental pública, y algunos lo complementaban con recursos privados.

Conducción de los grupos focales.

Los grupos fueron conducidos por dos moderadores con experiencia en abordajes grupales tanto en el ámbito clínico como de la investigación. No tenían ninguna relación terapéutica con los participantes y su lugar de trabajo es una comunidad autónoma diferente.

El grupo de familiares se celebró en una sala de la sede de la ABM. El de usuarios, en la sede de la Asociación Española de Neuropsiquiatría. Ambos en la ciudad de Madrid. Los dos locales permitían que el grupo se sentara en círculo.

Previamente a la celebración de la sesión se solicitaba el consentimiento para su grabación en audio y video y se rellenaba un cuestionario individual y anónimo de datos básicos.

La sesión con los familiares fue recogida en audio y video y la de usuarios exclusivamente en audio.

Con cada grupo se celebraron dos sesiones entendiendo que la primera se orienta a generar el máximo de información que permita la dinámica grupal. En la segunda se pide al grupo que participe en el análisis de los resultados, pidiéndole que evalúe, matice e incremente los resultados de un primer análisis en fresco que hacen los conductores entre una y otra sesión.

El grupo se inicia con una presentación de los moderadores y con una pregunta abierta previamente preparada:

[Desde vuestro punto de vista, como personas que habéis vivido en primera persona el problema, y partiendo de esa experiencia y no de lo que habéis leído u os han contado. ¿Qué

necesidades de tratamiento (en los servicios públicos) tendrían los usuarios y sus familias respecto al abordaje de la enfermedad bipolar? ¿Qué es lo que habéis encontrado? ¿Qué habéis echado en falta? ¿Qué es lo que se espera recibir?]

Se insiste en que se trata de un encuentro abierto, en el que todas las opiniones son importantes, que no se pretende llegar a ningún consenso sino mimetizar en la reunión una conversación espontánea entre ellos “como si no estuvieran los conductores ni los dispositivos de grabación”.

La conducción de la primera sesión es inicialmente no directiva y los moderadores solo intervienen si hay silencios prolongados, normalmente parafraseando las instrucciones iniciales o el punto en el que estaba el debate del grupo. Hacia el final los moderadores son más activos sobretodo apoyando las intervenciones de los participantes que no han podido hablar. Las preguntas directas que hacían los participantes a los conductores se respondían ciñéndose a repetir la pregunta y planteamientos básicos del grupo.

En la pausa entre las dos sesiones con cada grupo, los moderadores hacen un análisis rápido de los contenidos más relevantes y señalan temas que no han surgido y que habría que proponer para cubrir el rango de cuestiones que aparecen en la guía.

La segunda sesión se conduce de manera ligeramente directiva, en un primer momento se iban proponiendo al grupo para su convalidación los temas identificados por los conductores en el análisis en fresco y al finalizar, cuando la información tiende a saturarse, se sugería que dialogaran sobre temas que no habían surgido o no habían sido suficientemente abordados en la primera parte. Conforme se iban cerrando los temas se devolvía una conclusión con la que los participantes mostraban distinto grado de acuerdo. El grupo concluye con una pregunta que se formula para que cada participante conteste por turno. “¿Cómo resumirías tú en un minuto lo más importante que se ha dicho en este grupo?”

Ambos grupos funcionaron de manera fluida, se estableció con facilidad una dinámica grupal participativa. La valoración informal posterior confirma que los participantes se sintieron cómodos, que pudieron manifestar sus puntos de vista con libertad.

Transcripción y análisis de los grupos.

Tras la celebración del grupo, el contenido se escucha repetidamente y se realiza la transcripción.

El texto así obtenido se analiza como un discurso único.

De la escucha y lectura repetida del texto, queda claro que el discurso de grupo no se limita a formular recomendaciones sino que es mucho más rico. En general se puede dividir en fragmentos dedicados a descripciones y narrativas personales, otros que se dedican a críticas y valoraciones y por último textos que son recomendaciones.

Para este trabajo usamos fundamentalmente las quejas y las recomendaciones, con especial énfasis en estas últimas. Las quejas recogidas en el análisis en fresco son devueltas al grupo para que las formule como recomendaciones. El resto del discurso queda sin analizar, aunque se utiliza para contextualizar las recomendaciones.

La técnica de análisis se basa en la teoría fundamentada con extracción mediante un procedimiento de abstracción de categorías a partir de similitudes entre diferentes partes del discurso. En nuestro caso se han definido las categorías como recomendaciones y su listado agrupado por temas es el resultado final. Los resultados de este estudio son descriptivos y no interpretativos.

Así, las fases del análisis han sido:

- Transcripción y lectura repetida
- Extracción de los segmentos de texto que hacen referencia a quejas y recomendaciones.
- Agrupar estos fragmentos de texto en categorías redactadas como recomendaciones.
- Adscribir a cada categoría los fragmentos de texto que les corresponden para aclarar y ejemplificar el significado de las categorías.

- Tanto para el discurso de los usuarios como el de los familiares considerados en su conjunto, se hace una comparación de las aportaciones de los grupos con las procedentes de la evidencia científica.

Redacción del informe final

El informe final está constituido por los listados de recomendaciones agrupadas con las aportaciones de los dos grupos.

Incluye también el análisis de la calidad del trabajo y una evaluación de sus limitaciones.

Resultados.

Se recogerán por orden de relevancia otorgada en la discusión grupal, las observaciones de los participantes en formato de recomendación, validadas por ellos, seguidas de citas textuales, entrecomilladas, que darán cuenta de la riqueza y la intensidad en la expresión de los asuntos tratados.

Al final, para cada uno de los grupos, se recogen algunas citas destacadas que se considera que reflejan de manera muy acertada el sentido de las propuestas del grupo, sin asignarlas a ninguna categoría.

Grupo de familiares.

De manera fundamental y apoyado por todos los participantes, un aspecto crucial, presente de manera transversal durante toda la reunión es la necesidad de accesibilidad del familiar hacia el profesional de referencia del afectado, y la necesidad de coordinación familia-terapeuta-afectado en los distintos momentos de la enfermedad.

-El profesional de referencia de una persona afectada por un trastorno bipolar debería ser accesible a la familia del afectado, y considerar la información aportada por la familia como cuidadores principales. La relación entre familiares y profesionales debería ser abierta y flexible, conjugando el derecho a la confidencialidad del paciente con su derecho y el de su familia a ser bien cuidados.

Esta idea se refleja en el discurso de manera repetida, tanto expresada a través de experiencias positivas como negativas:

“Yo me he visto ante la imposibilidad total de hablar con el psiquiatra, ni delante ni detrás, ni jurando... Es el problema más bárbaro, me parece demencial. Esto es tremendo, y perjudica totalmente al paciente”

“Yo sí que he conocido a algunos profesionales que al principio ya dicen: “si no hay colaboración con tus familiares y no me permites hablar con ellos yo no te atiende, porque no puedo...” Si dice que sí, aquí ya hay un adelanto, dentro de que la ley proteja la confidencialidad del paciente. Si los profesionales dejaran claro desde el principio que esta es una enfermedad en la que se necesita la colaboración de los familiares, por lo menos si vive con ellos..., aquí ya el paciente está dando su consentimiento, esté la ley como esté.”

“Una clave principal es que el profesional sea accesible para el familiar, sobre todo en momentos de crisis, hay ciertos momentos en que lo necesitamos, por el bien del paciente.”

“Yo he tenido la posibilidad de entrar a la consulta con mi padre y en una época de depresión fue una ayuda para mí, para él y para el propio psiquiatra, porque la información que yo le daba complementaba la de mi padre”

“... En ese momento el paciente va contra sus derechos. Hay situaciones en que el paciente va tambaleándose hasta el psiquiatra, nervioso y no es capaz de controlarse la medicación, u otras, en que aparentemente está normal y se ha aprendido el discurso para que le digan que tome menos... que son muy listos, no te imaginas la capacidad que llegan a tener...y que tú digas quiero pasar y no te deja”

“Tú estás viendo como el medico va metiendo la pata a velocidad de vértigo, y tú no puedes hacer nada porque es inaccesible, y vas y pones una reclamación y fundamentas tus demandas y que el médico te diga: lo siento... Si no parten los especialistas de la idea: “Al familiar tengo que escucharlo “me parece que la guía no sirve para nada, con todos mis respetos. Eso para mí es lo fundamental: que seamos escuchados.”

-Las intervenciones han de ser coordinadas, concretas y deben responder a las necesidades del paciente. El peso de esa coordinación lo ha de llevar el profesional referente. La oferta de servicios debe responder a las necesidades de los distintos momentos de la enfermedad, y las intervenciones deben ser orientadas y tramitadas por el profesional-equipo referente en colaboración con el afectado y la familia.

“Lo que queremos no tiene porqué ser lo mejor para nuestros familiares siempre, ni lo que quieren ellos. Que se den cuenta los profesionales de que yo no tengo la formación para poder resolver esas crisis tan graves, sin ayuda, sin asesoramiento, sin orientación...”

“... Luego ya nos encontramos con que hay unos recursos, más bien poquitos, para la cantidad de EM que hay, pero es que además resulta que somos los familiares los que tenemos que ver que es lo que va bien a nuestro paciente. A ver, yo no me imagino que en un cáncer el profesional no sabe que recursos hay y no sabe derivar al paciente, cosa que sí que nos pasa a nosotros...o que le diga al familiar, ¿qué le damos, usted cree que le irá bien la radioterapia?”, “no, es que he ido a la asociación y me han dicho que esto otro le iría mejor...”

-Se debería dar información desde el inicio del contacto con los servicios de salud mental, aunque no se conozca el diagnóstico con certeza. Se deberían transmitir a afectado y familia las posibilidades diagnósticas en un lenguaje comprensible junto a una información general y unas pautas de manejo básicas.

“Desde el momento del primer ingreso, hasta el diagnóstico pasa un tiempo...en mi caso, tuve que ser yo, familiar, quien exigí ese diagnóstico, porque los psiquiatras decían “y qué importa, si lo importante es poner un tratamiento... Sí, pero por favor, díganme sobre qué puedo leer, que yo quiero comprarme un libro...”

“Yo hubo un tiempo en que no tenía palabras. Hubo un psiquiatra que me dio un librito, de una farmacéutica, que todavía conservo, y que me sigue ayudando todavía a manejar la enfermedad, y son unas instrucciones básicas, muy sencillas, que te dice que hacer cuando hay fase de manía y en depresión, y son 12 instrucciones, a las que me estoy agarrando todavía como una Biblia. Pero eso lo tuve que exigir yo...”

“A pesar de que se lleven años en tratamiento, y con distintos diagnósticos....En ningún momento se les explica a los familiares ni tampoco a los pacientes que tienen una enfermedad mental... aunque solo sea algo genérico y no entren en si tiene trastorno bipolar, esquizofrenia o trastorno de personalidad... Luego viene, “es que no se concientia” ¿Cómo se va a concientiar si no le han explicado nada?”

-Se debe dar el mismo trato al trastorno bipolar que a otras enfermedades físicas, en un doble sentido: se deben ofrecer todos los niveles de atención o todos los recursos que en otras enfermedades físicas, y no se deben dejar de tratar enfermedades físicas que pueden estar presentándose por el hecho de tener diagnosticada una enfermedad mental.

“... Eso con la enfermedad física no pasa, ¿por qué desde ese primer momento del diagnóstico no se trata a la enfermedad mental de la misma manera que a la física...? Cuando hay una enfermedad física, nos informan, nos dicen...”

“El Médico de Cabecera se ha desentendido de los problemas de salud de mi familiar. Desaprovecho un servicio público al que tengo derecho”

“Cuando hay un cáncer terminal, al familiar se le explican las distintas opciones que hay, al familiar y al enfermo, el tratamiento que le tiene que dar... Nosotros estamos muy desorientados”

-Los psiquiatras deben ser reactivos a los cambios, o a la ausencia de estos, probando nuevas opciones terapéuticas en un tiempo razonable.

“Hay otro tema en la manía que es la medicación. El propio psiquiatra debe esperar un tiempo prudencial y si no hace efecto una medicación, cambiar a otra... y aquí los familiares también debemos poder informar, porque a veces el paciente miente.”

Situaciones de crisis

Predomina la opinión de que si la comunicación con los profesionales fuera fluida se evitarían bastantes situaciones de crisis. Las situaciones de crisis en las que se llega a ingresos y a medidas coercitivas son vividas tanto por familiares como por afectados como algo traumático, que se debe intentar prevenir.

-Deben potenciarse intervenciones más tempranas y de carácter preventivo, educando a los familiares en pautas de reconocimiento y escuchando la información relevante que aportan con el propósito de evitar situaciones de internamiento.

“El hecho de que se llegue a situaciones de crisis, es porque cuando nos acercamos con situaciones dudosas, se da mucha importancia al derecho del paciente a su intimidad y su libertad, hasta que la cosa va avanzando y se produce un brote, y entonces somos los familiares los que tenemos que luchar por su derecho a la salud, ya que él no va... Alguien ha decidido que somos nosotros los que mejor lo podemos hacer, pero eso no es cierto, porque nosotros no estamos preparados, no sabemos qué hacer”

-Los procedimientos de internamiento deberían ser tramitados con fluidez y agilidad, evitando la intervención de terceros si no es necesario. Los ingresos deberían ser facilitados por el equipo de salud mental cuando estén indicados.

“Ambulancia, policía... Eso es algo que el familiar no te lo perdona en la vida. En esta enfermedad sufre tanto la familia como el paciente “eso no nos lo perdona nuestra hija” ¿Eso no se puede evitar?”

“Si estuvieran bien concienciados, bien informados, de que la familia es su apoyo, no sus enemigos, que es lo que al final se crea... pero con la no información, con el permiso de que no pasemos, que no contemos, ...necesitaríamos un poco de trabajo en equipo. Después cuando alguna vez hay algún psiquiatra que te recibe y le explicas lo que notas, que por favor te haga el papelito, para que llames al 112 e ingreses. Pues que no, que tiene que evaluarle, “pero mire usted, es que no va a querer venir... Pues no, hay que llegar a extremos, y a los tres meses, con un brote psicótico, y unos delirios de caballo.”

-Los procedimientos coercitivos deben estar protocolizados y aplicarse cuando sea estrictamente necesario, respetando la dignidad de la persona

“Y otra cosa, por favor, que en las salas de urgencias, donde están todos los pacientes, ante el peligro de que se quisiera escapar, le tengan atado en medio de los pasillos, delante de

todo el mundo, escuchando las incongruencias que está diciendo. Yo entiendo que a veces hay que atarlos, que se pueden escapar, pero en la habitación.”

Depresión y prevención del suicidio.

En general, los familiares participantes opinan que las fases depresivas leves-moderadas, son menos complicadas en su manejo que las fases maníaca, aunque también producen mucho sufrimiento. La prevención del suicidio resulta algo prioritario.

“Te sientes más tranquilo, pero sientes una pena tremenda.” “Cuando está depresiva, mi hija nos quiere. En depresión se dejan más ayudar. Si la depresión no es muy grave, se lleva mejor que la manía.”

“Cuando están en depresión después de tres meses, en que se te sale el corazón, y te están diciendo, no quiero, no puedo con la vida, difícil y duro, tanto lo uno como lo otro. No puedes quitarle los ojos de encima.

-Se debería dar apoyo y formación a los familiares para el manejo de las fases depresivas y del riesgo suicida. Trabajar específicamente pautas concretas para abordar estos momentos de riesgo suicida. Potenciar las “escuelas de familias”.

“Que se abran puertas para que se pueda hablar entre los familiares, de estas cosas no se habla”

“Una vez yo oí en la tele a una psiquiatra catalana especialista en suicidio y daba unas orientaciones, por ejemplo, negociar con la persona retrasar la decisión y dar un día de margen, a ver cómo evolucionan y en este tiempo llamar a alguien, y a mí me ha servido con mi familiar en algún momento”

“Cuando se den estos problemas, que esté la medicación muy controlada, por ejemplo, pautas semanales”

“Los familiares también tendríamos que tener información para valorar el grado de riesgo suicida”

-Deberían potenciarse las campañas divulgativas generales, que se proporcione información sobre depresión y suicidio en los medios de comunicación. Proporcionar formación tanto a profesionales sanitarios como no sanitarios (SAMUR, policías, bomberos...)

“Hay informaciones sobre el suicidio que son contra intuitivas, por ejemplo, “si dice que lo va a hacer, es que no lo va a hacer”, y eso es mentira

“Que se enfatice el que uno de los efectos de estas enfermedades es la muerte por suicidio, son enfermedades que matan, como las del corazón, que tengan en cuenta que es algo grave”

Fase de mantenimiento. Eutimia.

La opinión más expresada es que hay necesidades en esta fase en diferentes ámbitos, de tiempo libre, de empleo, de vivienda que deben ser cubiertas desde los servicios de salud mental y que muchas veces no se proporcionan, quedando restringidas las actuaciones a las intervenciones en crisis. No hay una posición clara respecto a si son adecuados o no los servicios especializados en trastorno bipolar, ya que predomina el desconocimiento sobre los recursos rehabilitadores.

-Los servicios de salud mental deben cubrir las necesidades de rehabilitación, de ocio y tiempo libre, de empleo, de vivienda, que presentan los afectados por trastorno bipolar en fase de eutimia. Los servicios generales deben contar con recursos suficientes para responder adecuadamente a las demandas de los afectados por trastorno bipolar.

“Yo no necesito un servicio de empleo específico para bipolares, yo quiero unos servicios generales que les traten adecuadamente, porque yo estoy en contra de la discriminación y de la auto discriminación...”

-Se debería prestar una atención regular a los afectados también en la fase de mantenimiento, pudiendo disponer de asistencia psicológica si lo requieren. Los Servicios de Salud Mental deberían ofrecer psicoeducación y psicoterapia tanto a familias como a afectados.

“Que atiendan no cada 4 meses, que da tiempo a que se desestabilicen”

“Falta ayuda para los afectados y sus familias, atención y asistencia psicológica.”

-El profesional de referencia, debería poseer información actualizada de todos los recursos de los cuales se pueda beneficiar el paciente afectado por trastorno bipolar y poder recomendar y gestionar la derivación a estos si se precisa. Los servicios de salud mental deberían ofrecer un listado de recursos suficientemente descritos y con un perfil de pacientes idóneos definido, así como, en la medida de lo posible, explicitadas las actividades que se realizan.

“Yo no sé si los recursos de rehabilitación son adecuados para las personas con trastorno bipolar, lo desconozco”. “No tenemos información de si existe, y si existe, tampoco sabes si puedes acceder o si es conveniente o no para tu familiar en concreto, por ejemplo, pisos tutelados...”

“Hay veces que tampoco ellos quieren, sentirse libres es sentirse sanos...”

“¿Qué es lo que se hace en esos centros? Por qué a lo mejor ese centro no va bien a tu familiar, pero no te dan esa posibilidad de ver lo que se hace”

“Más recursos rehabilitadores, en lugar de aparcaderos en los que se cronifican”

“Los familiares podemos intuir, pero no sabemos si es adecuado que nuestros familiares con trastorno bipolar hagan terapia con enfermos esquizofrénicos, tienen que ser los profesionales, los especialistas”

Otros profesionales.

En cuanto al papel de otros profesionales que trabajan en los equipos de salud mental, aparte del psiquiatra, al que todos conocen, y el psicólogo, al que algunos han podido acceder, resulta llamativa la invisibilidad de otros profesionales para muchos de los familiares. Hay muy poca información y no se conocen sus funciones, de algunos no se conoce de su existencia.

-Todos los profesionales de los equipos de salud mental y de los recursos rehabilitadores deberían ser visibles y accesibles para afectados y familiares y participar en los planes de continuidad de cuidados de las personas afectadas por trastorno bipolar.

“Debe haber muy pocos enfermeros, porque yo no conozco ¿Hay alguna titulación para las enfermeras en salud mental?”

“Yo no sé para qué sirve, porque la de salud normal te pone una venda, pero la de salud mental, no sé qué puede hacer...”

“Igual estamos asignados a una enfermera todos los de aquí y no lo sabemos”

“Y entonces para qué sirve el psicólogo” “¿pedimos enfermeros porque no hay psicólogos?” “igual también necesito un bombero porque a mi hija le puede dar por quemar la casa”

“Igual es un recurso que tenemos y no estamos utilizando” “hay cosas que puede hacer como tomar la tensión, sacar sangre, cosas que no tienen que ver con lo que hace el psiquiatra ni con lo que hace el psicólogo, y también puede ser un enlace para acceder al psiquiatra, por

ejemplo, puedes decirle, mira creo que mi familiar puede entrar en crisis, y ella podría hacer de filtro” “pero eso no funciona así...”

“Según el barrio en que caes, tienes unos recursos u otros” “en salud mental estamos en tierra de nadie”

El papel de las asociaciones.

La mayoría de los familiares son conscientes de que las asociaciones de familiares y usuarios cubren actualmente necesidades que quedan desatendidas en los servicios públicos de salud, y que si estos funcionaran correctamente no sería necesario que llenaran ese vacío.

-Las asociaciones tendrían que cumplir una función informativa, reivindicativa, de apoyo y de ayuda mutua. Deberían ser un medio de interlocución con la administración sanitaria.

“Valle de lágrimas” “cada vez que vienes aquí sales de otra forma, con otro humor” “nuestro pesar era compartido por más gente”

“Pues en este momento, es lo único que tenemos, que nos ha prestado apoyo, sientes que no estás solo en el mundo”

“Pues a mí eso no me sirve, yo quiero resultados, las asociaciones tendrían que servir para reivindicar, y conseguir cosas, para modificar la situación de la asistencia”

“Cada uno aporta lo que puede y coge lo que necesita”

“La acción reivindicativa tiene otro mecanismo, por medio de la junta directiva, nuestros representantes, se puede pedir hablar con el consejero de sanidad” “para eso los socios tienen que expresar y tienen que moverse”

Estigma

-Deberían haber más campañas contra el estigma en los medios de comunicación y que se hicieran visibles.

“El estigma afecta a las familias de desigual manera, algunas veces se nombra la enfermedad con el acuerdo del afectado, y otras no. Lo que es más patente es que en ámbitos laborales aceptar y reconocer públicamente que se padece una enfermedad mental supone un riesgo”

“Yo quiero salir del armario” “el efecto es que la EM me ha dejado solo, nosotros mismos, no somos capaces de llevar esta enfermedad como otra cualquiera, y deberíamos aspirar a la recuperación no sólo a que no nos molesten”

“Mi familiar tiene un gran estigma encima, porque a pesar de que lucha por ser una más en la sociedad, con los mismos derechos, no tiene fuerzas para exigirlos, su estado no le permite reivindicar. No nos tenemos que olvidar de los que no están, están en las cárceles, con tratamientos inadecuados, en la calle, se les dan servicios, pero están abandonados .Es un campo en es que se necesita que se siga investigando, trabajando, y que se tomen medidas.”

“A nivel de trabajo, en la empresa privada mejor no decirlo, por lo que pueda pasar”

Resumen final (Citas destacadas)

“Más ayudas sociales desde los poderes públicos en cada una de las fases, alta, baja y de mantenimiento.”

“Esta enfermedad hay que tratarla en colaboración, con profesionales sanitarios, trabajadores sociales, ayudas de tipo social, con mucha más información de la que se tiene.”

“Información escrita breve y sencilla sobre el trastorno, los padecimientos, sobre los tratamientos. Que esos equipos multidisciplinares si están, que se presenten, y que trabajen. Y que el tratamiento aspire a la recuperación, que el final del trayecto no sea una cronificación, una discapacidad o minusvalía. Y esa recuperación hay que trabajarla. Y hay que aspirar a esto con los pacientes más leves y en los más graves.”

“Que se hablara más de la salud mental a nivel social. Que desde que esté claro que hay una enfermedad mental, que el diagnóstico sea el acertado lo más pronto posible, que se informe de todos los incidentes que puedan ocurrir y que no se deje a la familia, porque lo que se le viene encima... Y que se aspire a la recuperación. Si se emplearan los recursos adecuados, los leves quizás no llegarían a graves, y no acabarían crónicísimos...”

“Información, investigación, que no se deje que estas enfermedades se cronifiquen, que los poderes públicos no dejen estos problemas, hagan caso y le dediquen lo que se merece, a nivel de estudios, de protección... Todo tiene que salir a la calle, lo que se desconoce no se puede solucionar, lo que se conoce tiene solución o se intenta.”

“Investigación, información a los pacientes, a los familiares, y a los que pueden venir... y un mejor tratamiento por parte de la sanidad, con distintos profesionales y con un trato más humano.”

“Yo, lo primero que haría cuando llega un paciente a Salud Mental, sería, hablar con el paciente, hablar con la familia, darles un pequeño documento que dijera: mira, estás en esta situación, si crees que necesitas un servicio social, estos son los nombres de nuestros asistentes sociales, si quieres aprender algo sobre tu enfermedad, puedes recurrir a determinadas fuentes que tenemos constancia de que son buenas.....”

“Esta enfermedad genera un montón de pérdidas de las que no se ha hablado aquí. Yo prefiero que me alarmen y poderme preparar para lo que venga, pero que me dediquen un tiempo...”

Grupo de usuarios.

La dinámica grupal generada fue muy participativa y de gran riqueza expresiva. Como temas transversales, que aparecen continuamente en el discurso de los participantes podríamos destacar la necesidad de formación e información a todos los niveles, y la importancia de capacitar a los usuarios como “pacientes expertos”, de cara a su propio proceso de recuperación, al de otros afectados, y a la mejoría en el funcionamiento de los servicios de salud mental.

Proceso diagnóstico.

-El proceso diagnóstico debe llevarse a cabo lo más breve y eficazmente posible. Se debería poder contar con la posibilidad de que haya varias opiniones paralelas cuando no hay un diagnóstico de certeza, de que intervengan diferentes profesionales en el proceso, apoyándose en la utilización de cuestionarios de manera rutinaria.

“Hay un padecimiento muy grande durante el periodo que tarda en hacerse el diagnóstico, se hacen intervenciones muy inadecuadas a veces, y ese sufrimiento se podría aliviar haciendo que varias personas intervinieran en el proceso diagnóstico”

“A mí me gustaría que el propio psiquiatra, derivara a otro colega si después de un tiempo al paciente no lo saca adelante, por supuesto frente a un diagnóstico erróneo, es como una segunda opinión desde el profesional, y entre los dos que pudieran intercambiar información, yo no sé si hay tiempo y disposición para eso, pero con esto se podrían ahorrar diagnósticos erróneos” ”a la gente le cuesta pedir un cambio, pero tenemos todo el derecho”

“Las opiniones paralelas en psiquiatría para valorar el trastorno bipolar podrían estar reguladas, porque es una enfermedad muy ambigua, no es poner en tela de juicio a tu terapeuta. Se podría establecer que como una cuestión deontológica que haya una opinión paralela, en aquellos trastornos de diagnóstico complicado, como trastorno bipolar o trastorno límite de personalidad”

“Pues a mí me han diagnosticado hace 4 años, y hace casi 40 que llevo padeciendo la enfermedad, he ido de mal en peor.Yo cuando esta doctora me dijo “Tienes esto”, fue una alegría, porque por fin alguien me decía lo que tenía. Lo que se nombra se domina”

“El retraso en el diagnóstico se podría paliar mínimamente con algunos cuestionarios ya baremados, el Hamilton o alguno de estos, 2 preguntas claves sobre la hipomanía, (a mí no me han pasado un cuestionario en 30 años), implicar a la familia...”

Aspectos de las intervenciones.

Como un aspecto general, se destaca la importancia de la formación e información de todos los profesionales que intervienen en el proceso de tratamiento del trastorno bipolar, incluyendo personal médico de otras especialidades, con el objetivo de evitar la estigmatización. Resaltan la necesidad de que los profesionales que trabajan en salud mental posean habilidades de comunicación, empatía, que sean capaces de no infantilizar a la persona a la que atienden y de proporcionar un trato cercano y humano. La mayoría de los participantes tienen conocimiento de perfiles profesionales diversos dentro de los equipos de salud mental.

-El trato a las personas con trastorno bipolar debe ser como el proporcionado en otras enfermedades, que no se estigmatice ni se culpabilice por padecerla.

“Hay una discriminación por otras especialidades médicas si son conocedores de que tienes una enfermedad mental, te miran y te tratan raro.”

“Tengo un trastorno bipolar” “es que eso ahora está a la moda”, me dijo el médico.

“A mí me ha pasado, que vas a un especialista y le comentas que llevas estas medicinas, y que tienes un trastorno bipolar, y se descomponen, no tienen ni idea”

-Todos los profesionales que intervienen en los tratamientos de personas con enfermedad mental deberían tener información y formación suficiente, destacando habilidades que propicien un trato empático y cercano.

“Por el hecho de ser psiquiatras no se ha de presuponer que sean capaces de tener empatía, ni gran capacidad para comunicarse, eso no va en el título, por eso creo que sería indispensable que aprendan a ponerse en la onda del otro, y se comuniquen con un discurso adaptado a la persona que tienen delante. No están todos preparados, yo en los últimos 8-10 años he visto una buena progresión en los jóvenes”

“El trato cercano, humano y una formación específica en el personal de enfermería se agradece mucho. Formación para todas las personas que están en contacto con personas con enfermedad mental, no puede ser que un bedel te diga, “ven aquí o te ato”

La opinión mayoritaria es que son necesarias otras intervenciones aparte de las farmacológicas para conseguir la mejoría, como son la psicoterapia individual y grupal. Respecto a las intervenciones farmacológicas se demanda que no se mantengan tiempos prolongados si los efectos terapéuticos no son significativos.

-Las intervenciones farmacológicas deberían ser revisadas con suficiente frecuencia. Debe haber un límite temporal flexible después del cual se debe modificar un tratamiento si no produce los cambios esperados. Se debe informar de los posibles efectos secundarios

“Lo que produce alivio es que te pongan bien, el médico no puede estar haciendo pruebas y pruebas, que esta enfermedad es mucho de hacer combinaciones, y si esta chica no se pone bien en 9 meses, pues habrá que hacer algo. Tiene que haber un límite temporal flexible, después del cual si una persona no mejora, hay que cambiar, o el tratamiento o el profesional”

“Deben dar folletos de los efectos varios, cuando estás un poco mejor”.

Se subraya la importancia de recursos “puente” tras los periodos de crisis, ya que en muchas ocasiones tras el alta de un ingreso hospitalario los afectados se encuentran desorientados, y requieren mayor estructura de la que encuentran. Esta idea es reforzada por aquellos participantes que sí han disfrutado de recursos intermedios y que proponen que intervenciones de buenas prácticas deberían ser reconocidas y difundidas. También se alcanza consenso en la necesidad de intervenciones útiles para el desempeño en la comunidad propias de un funcionamiento normalizado.

-Desde los servicios de salud públicos se deben proporcionar tratamientos adecuados a los distintos momentos de la enfermedad y que respondan a la diversidad de necesidades de los afectados; de información y orientación, psicoterapéuticas, laborales, de ocio y tiempo libre. Se deben potenciar los dispositivos intermedios, así como facilitar la información y el acceso a los diferentes perfiles profesionales.

“A mí el psiquiatra que me lleva, que es el que me corresponde en la seguridad social, me propuso hacer una psicoterapia, yo le dije que en la asociación ya estaba en una psicoeducación, y me dijo que no tenía nada que ver y yo le dije que sí, y cada 15 días, durante una hora y media... ahora ya me ha dado el alta de esto. Para mí esto ha sido muy importante, me ha enseñado a pensar de otra manera. “Cuando tú llegaste llego una persona enferma, y ahora eres una persona con una enfermedad”, me dijo en la última sesión de evaluación.

“Yo también estoy yendo a una psicoterapia de grupo, pero que no hay sólo personas con trastorno bipolar. A mí me han ayudado mucho, porque al margen del trastorno, tenemos un pensamiento erróneo, fruto de un sufrimiento mantenido mucho tiempo, y eso tiene que cambiar también, no solo es tomarte la medicación y estar pendiente de la primavera. Hay un sufrimiento muy grande porque a muchos de nosotros, hasta que nos han diagnosticado el trastorno han pasado muchos años, y allí ha habido un vacío, y por eso necesitamos reconducir ese pensamiento”

Después del alta. ¿Y ahora qué, me tiras al mundo?, y gracias que se le ocurrió decirme lo del hospital de día, es un puente, hay diferentes profesionales. Desde el momento en que hay hospitalización de agudos, tiene que haber un hospital de día. Se podría establecer un protocolo después de un ingreso, hospital de día, y más seguimiento, que te mandan con la medicación, y ya está....se tienen que ofrecer servicios para todos los momentos del tratamiento.

“Y después del hospital de día, también necesitas ayuda, yo por ejemplo necesitaría ayuda para organizarme en las tareas cotidianas, aquí el trabajador social me podría ser útil, que no es solo para cuando tienes necesidades económicas. “

“Más ayuda en cosas de la vida normal, casa, trabajo, tiempo libre, información, que psicoeduquen en cosas de la vida, no tanto de la enfermedad, sino en cosas importantes para seguir viviendo”

También destacan con continuas referencias en el discurso la función informativa y divulgativa que se debe procurar desde los centros de salud como puerta de acceso a otros recursos.

-Desde los servicios públicos de salud, deberían proporcionarse folletos informativos no sólo de síntomas de alarma de la enfermedad, también de los tratamientos, que se incluyan

las voluntades anticipadas, direcciones de sitios donde se informa a las personas, listado de todas las asociaciones, de páginas web donde las personas con trastorno bipolar se puedan dirigir.

El papel de las familias.

-Es necesario contar con las familias de los afectados en todas las fases del proceso, definiendo los términos de esta relación y con autorización de la persona afectada. Los familiares deben poder contar con ayuda directa si la requieren.

“Con autorización siempre, Si el sistema está masificado y no se puede ver a todos, pues se deben hacer grupos. Que no delegue en las asociaciones para hacer eso, y si se delega, que se den medios. Para hacer el diagnóstico y el tratamiento es necesario, habrá que ver a la familia y al afectado tanto conjuntamente como por separado.”

“Los familiares también tienen que tener ayuda directa, las familias sufren, tienen mucho peso encima. El cuidador también necesita cuidados, pero escuchándolo.”

-Se debería facilitar el acceso al tratamiento para hijos de personas con trastorno bipolar siempre que sea necesario y en coordinación con otros profesionales implicados.

“Si tienes hijos y es necesario, que los traten, porque mi hija por ejemplo, muchos de los problemas que está teniendo, yo estoy segura que tienen que ver con mi enfermedad. Aquí los niños están muy desamparados, tendría que haber un trabajo de equipo, y que tu psiquiatra o psicólogo se coordine con el que ve al niño”.

Situaciones de crisis y condiciones de hospitalización.

Cuando nos referimos a las situaciones de crisis, de manera espontánea surge la preocupación por la dificultad que encuentran los familiares en el acceso al profesional de referencia del afectado, ya que en muchas ocasiones la persona no demanda ayuda y se sugieren algunas fórmulas para superar este problema.

-Los afectados por trastorno bipolar tendrían que tener la posibilidad de delegar o autorizar a un familiar para que en situaciones críticas pudiera acceder al médico y solicitar asistencia. El acceso a la atención urgente debería ser fácil y rápido. Debería haber cauces de coordinación establecidos entre los equipos de salud mental y los de atención en crisis.

“Yo he autorizado a mi marido a que en caso de crisis, o no solo en estas situaciones, cuando tenga alguna duda, pueda ir a mi psiquiatra, y que éste le reciba...”

“Educar también en la familia y a los que nos rodean en cuanto a los síntomas. Si tu familia ve señales porque ya está educado, que pueda hablar con alguien de guardia.”

“La atención en urgencias es pésima, en un 90% no solucionan, porque no tienen información, no se pueden poner en contacto con tu centro de salud, no tienen acceso a tu historial, entonces a lo mejor te ingresan 2-3 días, te dopan, y te envían a casa. Es un sistema perverso.”

“Los servicios de urgencias tendrían que tener conexión con los servicios de salud. Ahora con el ordenador, ¿se puede hacer?”

En cuanto a las hospitalizaciones predominan las vivencias traumáticas entre los participantes, aunque también hay algunas personas que las han experimentado de un modo más neutro, considerándolo algo necesario e inevitable. Algunos participantes conocen la hospitalización domiciliaria, experiencias en algunos lugares, considerándola una buena alternativa, otros no creen que ese tipo de organización sea posible en el momento actual.

-Los ingresos deberían durar el tiempo necesario, la atención debería ser frecuente, con profesionales adecuadamente formados, y procurando un trato digno y respetuoso con los derechos de los afectados.

“En un pasillo esperando que venga el médico a que te revise la medicación, y no pasa todos los días. Eso depende mucho del hospital”

“En el +++, era horrible, todos mezclados, gente violenta” “En +++ había 2 psicólogas que nos hacían asertividad y HH, y de eso algo te calaba, y luego voluntarias que te enseñaban a hacer algunas cosas”

“¿Qué cauces legales hay para denunciar algunas situaciones que se dan durante los ingresos, trato indigno y degradante, violaciones de los derechos humanos?”

“En algunos hospitales, cierran las puertas de la habitación, y no te dejan entrar aunque te encuentres mal, y te puedes quedar tirado en el suelo. Si se aplicara la convención de los derechos humanos, la mitad estarían en la cárcel. También habría que educar a los auxiliares.”

“Pues en este otro hospital hay terapias, te visitan a diario, hay lugares donde sí se hacen las cosas bien, y eso es algo, tienen que ser un precedente...y antes del alta si te pudieran encauzar a un centro donde te puedan orientar... Es importante que los lugares que funcionan bien estén reconocidos, personas particulares, experiencias positivas.”

-La atención domiciliaria en crisis debería ser una opción al ingreso hospitalario en aquellos casos que se ajusten a las indicaciones, y estar disponible en todo el territorio.

“A mí después de algunas experiencias, no me vuelven a ver en un psiquiátrico en la vida. La última vez ingresé voluntariamente, hubo un problema y me lo querían hacer involuntario, pero la alternativa es que en aquella ocasión me cuidó mi marido unos días, y luego ya no le daban más días de permiso, por lo que tuvimos que contratar a una enfermera, que por aquel entonces costó 15000 Pts. Si yo me pongo mala, mala, contrataré a alguien, familiar, voluntario, amigos, una persona que hemos hecho comprar bolsas de esas para alimentarnos, y medidas así...; si dejas toda la carga al familiar”

“El domiciliario bien atendido sería la alternativa, con una enfermera o una persona adecuada.”

“Yo creo que el ingreso es muy difícil evitarlo, y no me creo que un ingreso en casa lo pueda cubrir la seguridad social”. “Pues se hace, en Bélgica, en Dinamarca, Noruega...”

Prevención del suicidio

Relacionado con lo anterior, pero merecedor de una atención especial es el tema de la prevención del suicidio. Consideran que es un tema que cuesta tratar, y aun cuando se aborda es difícil actuar de manera eficaz. Todos los participantes coinciden en que disminuir las cifras de muerte por suicidio debe ser una prioridad a todos los niveles.

-Se debe abordar de manera directa el riesgo suicida. Deben existir y difundirse protocolos de detección y actuaciones ante la presencia de riesgo suicida.

“Yo muchas veces discuto del suicidio con la psicóloga de nuestra asociación, porque se habla poco, allí solo se habló cuando se suicidó un compañero, no se ha vuelto a hablar. Hay unos porcentajes muy altos de suicidio y las cifras son escalofriantes”

“Es que algunos no preguntan ¿tienes alguna ideación suicida? Soy yo el que tiene que transmitir, el sufrimiento que te ha llevado a eso, es que no ves el final de nada, hasta aquí he llegado...”

“Aun así, siguen habiendo problemas, yo lo planeaba, fingía que estaba mejor para que me dejaran sola... De las tres veces en que me he tomado pastillas, me he salvado de casualidad”

“Yo ni lo había programado ni nada, es un grado de sufrimiento tal, que no se puede tolerar... Y es muy difícil, todo el mundo que sufre no llega a un suicidio.

Aspectos jurídico-legales.

Existe una preocupación patente entre los participantes por estar informados de aspectos jurídico-legales que les afectan de manera directa, y encuentran carencias en este sentido.

-Desde los servicios de salud públicos, se debería informar a pacientes y familiares de las posibilidades existentes en el ámbito jurídico sobre materias que competen a los afectados y de manera preferente en caso de necesidad.

“¿Cómo vas a pedir asesoramiento jurídico si no sabes ni lo que hay?, hay aspectos, curatela... No está previsto. No hay ningún tipo de facilidad para estos cauces desde la administración

“¿Cómo contratar a gente con una discapacidad sin que pierda su discapacidad? La ley es muy rígida a ese respecto”.

-Debería haber un cauce accesible y gratuito, que permitiera de manera voluntaria, determinar lo que cada persona quisiera o no que ocurriera con su tratamiento en caso de crisis. Facilitar el acceso al documento de voluntades anticipadas.

“También hay otra cosa que no es necesario pasar por el juez, puedes ir y hacerlo delante de un notario. Según una abogada, tenemos un derecho legal, a que gratuitamente, en nuestro centro de salud dispongan del documento de voluntades anticipadas.”

Representación, asociacionismo y lucha contra el estigma.

Los participantes consideran fundamental lograr una representación en los servicios de los que son usuarios, y tener un papel activo en su proceso de tratamiento y recuperación, conseguir que se oiga su voz. Así mismo, con respecto a las asociaciones, piensan que asumen muchas tareas que se deberían cubrir desde la administración y sin medios suficientes. Piden un trato equitativo para las asociaciones de usuarios y familiares.

-Debe haber una tendencia creciente desde la administración a incorporar la voz del usuario en la formación, organización de los servicios, representación en órganos colegiados y en los equipos de salud mental. Se deberían difundir iniciativas de buenas prácticas en este sentido.

“Al leer mucho, te quedas con muchas teorías, pero yo me pregunto ¿dónde está la voz del que lo ha sufrido, dónde está la persona que es la que mejor lo puede transmitir?”

“Lo que nos falta es representación, que nos escuchen los médicos. Se pueden hacer muchas guías y muchos estudios, pero el trastorno bipolar es cíclico, y cada persona lo vive a su manera, mientras no nos escuchen y no tengamos representación, pueden hacer cien mil estudios.”

“Representación en los equipos sanitarios, como trabajadores del equipo, con una formación, gente que lo ha sufrido en sus carnes, eso ya existe en algunos países, Gran Bretaña, Dinamarca...eso es una falta grandísima, eso sería prevenir, y hablar de tú a tú. Pero nos tenemos que dedicar a eso. Para algunas investigaciones sí que hay presupuesto...”

-Deberían potenciarse y apoyarse económicamente desde la administración proyectos concretos de difusión y conocimiento de la enfermedad mental y de lucha contra el estigma llevados a cabo desde asociaciones de usuarios

“¿Cómo hacer llegar la voz? Qué en los equipo de SM hubiera personas con EM contratadas, como ocurre en otros lugares. En cada hospital debería haber una persona

contratada (lo de que no se remunere es muy denigrante, porque la mayoría somos personas que hemos sacado una carrera, y por la enfermedad nos hemos tenido que “jubilar”, o podría combinarse, unas personas remuneradas y otras voluntarias)”

“Desde la fundación estamos realizando un proyecto que consiste en un curso que se imparte por un equipo multidisciplinar, también participan usuarios en la docencia, y que te capacita para ser formador de formadores, en este caso la Cruz Roja, y a continuación se dan charlas en los institutos, sobre la enfermedad mental, con unas diapositivas, acotadas y seleccionadas por un psiquiatra, y luego el testimonio personal. Hay muy buena respuesta, es revelador, como cambian los chavales, después de la charla te agradecen, los psicólogos del centro educativo, de 2º Bachillerato, nos dijeron “habéis dado una clase de psicología, como no hubiéramos sido capaces de dar nosotros” Luego les pasamos una encuesta y también salen datos muy interesantes. Las instituciones públicas deberían apoyar cursos como estos, al 100%, empezar por donde se pueda”

“Formación y orientación para el empleo en los jóvenes, esa es la verdadera campaña contra el estigma.”

“En la lucha contra el estigma la mejor campaña que se puede hacer es por parte nuestra, que demos la cara las personas que sufrimos la enfermedad. “Yo si a mí esto de que hay una base genética me lo hubieran explicado antes, hubiera vivido la vida de otra manera. “

“Hay que hacer hincapié en las partes sanas, que estamos más buenos que malos.”

“Desestigmatización de la enfermedad, sacarla a la calle, que se escuche, es una manera de hacer oír la voz”.

-Las asociaciones de usuarios deben tener la misma consideración que las de familiares de cara a ayudas de la administración, y si se les delegan servicios que en principio deberían ofrecer los servicios públicos, debería contemplarse la dotación económica correspondiente.

“Nosotros las asociaciones somos la marca blanca de la administración, nos dan un dinero, y nosotros lo gestionamos, contratamos un psicólogo, para que supla lo que no da la administración, (lo tenían que utilizar ellos para formar psicólogos) la subvención integra va para ese psicólogo y este psicólogo está atendiendo a unas 30 personas.

“Que no delegue en las asociaciones para dar atención a familiares, y si se delega, que se den medios.”

“Que la administración apoye y financie iniciativas como la de la fundación, que FEAFES es la que recibe todas las ayudas, e iniciativas como la nuestra no pasan del conserje.”

Resumen Final (Citas destacadas).

“Información, tratamiento en los hospitales por parte de los médicos y del personal de enfermería de una forma especializada, para que la comunicación fuera la adecuada con cada paciente, sustituir aquellos pasos que de antemano sabemos que no sean adecuados. Ayuda de las administraciones para aquellas asociaciones que difunden información entre los usuarios afectados.”

“Que se disponga de información a nivel jurídico y laboral.”

“Que hablemos de salud, que dejemos de hablar de enfermos, de cronicidad. Que la psiquiatría deje de hablar tanto de farmacología, que de verdad hablen de cómo salir de ahí.”

“Información, formación y ayuda estatal.”

“Todo eso encaminado a que las cifras de suicidio disminuyan, eso es lo más importante. No muerte, sí vida. No enfermos, sí personas.”

“Información, atención especializada y prevención del suicidio.”

“Información y vigilancia. Lo que ha funcionado, que se difunda, de manera pragmática. Apoyo económico para asociaciones con labor informativa y formativa. Listados de recursos,

asociaciones, accesibles a los psiquiatras y disponibles en los centros de salud. Hoy en día, por correo electrónico es muy fácil de transmitir esta información.”

“Paciente informado-paciente experto”, ha sido una válvula de escape que me ha permitido expresar lo que sé y lo que se puede utilizar de lo que yo sé.”

“Hay que empezar por el diagnóstico precoz, que se difunda por los medios de comunicación, un tratamiento adecuado, con unos tiempos limitados. A los residentes, que en el currículum aparezcan habilidades para comunicarse. Que se de facilidades para formar a los pacientes como pacientes expertos, esto iría bien para todo lo anterior. Que entre pares se puedan discutir los tratamientos.”

“Formación y orientación para el empleo en los jóvenes, esa es la verdadera campaña contra el estigma. Un chico joven, si puede que siga estudiando, pero si ha perdido el carro, que haya posibilidad de cursos de formación para el empleo, acceso al trabajo, tiene que estar capacitado, que no se quede ahí, aislado. El mayor problema es la marginación social. La enfermedad es jodida, pero la vamos manejando, la vamos conociendo, haciendo lo que se puede. Pero la marginación social, es tremenda, y te marginas cuando no tienes formación, no trabajas, cuando tu red de amigos...es todo un engranaje...”

“Respecto al suicidio, tiene que haber una línea directa con tu centro de salud, y un sistema de guardias, que desde urgencias se deba comunicar por protocolo con el centro de salud.”

“La posición del paciente pasivo es una concepción arcaica”

“Debe haber una partida presupuestaria para formación.”

Criterios de calidad y limitaciones del estudio.

Las limitaciones epistemológicas han conducido a que no exista un consenso acerca de los criterios de calidad aplicables a los estudios cualitativos.

Los autores han procurado ceñirse a algunos de los más difundidos tales como la credibilidad, la dependencia, la transferibilidad y la aplicabilidad. Para ello se han utilizado procedimientos como la triangulación (frente a los datos obtenidos de la evidencia), la descripción de los procedimientos y opciones de los investigadores, la aportación de citas literales y sobre todo la validación por parte de los participantes de las conclusiones.

Para la comprensión y generalización de los datos de este estudio conviene señalar que:

El procedimiento de muestreo ha seleccionado familiares y usuarios particularmente motivados con un grado alto de empoderamiento y compromiso. No se han buscado participantes de conveniencia o con una vinculación especial a ningún dispositivo asistencial.

Las reuniones grupales proporcionaron un material transcrito de mucha riqueza del cual sólo se ha analizado una parte.

Prácticamente todos los participantes basan su experiencia asistencial en la red de atención de la Comunidad Autónoma de Madrid y en un ámbito urbano.

Conclusiones.

El presente informe muestra que es posible recoger de una manera reglada e incorporar a las guías de práctica clínica las opiniones de los usuarios y sus familiares.

Estas opiniones, formuladas como recomendaciones, amplían, complementan y sobre todo enriquecen y humanizan a las que provienen del análisis de las pruebas científicas.

Por regla general no hay contradicción entre unas y otras. Lo que cambia es el énfasis que se hace en unos u otros aspectos. Y la originalidad de algunas de ellas. Algunas de las

propuestas de familiares y afectados son relativamente sencillas de poner en práctica con un esfuerzo organizativo y de coordinación, y son precisamente este tipo de cuestiones las que son difíciles de extraer con otro tipo de análisis.

Los protagonistas tienen una visión más holística del proceso y un objetivo general de recuperación, más allá de la resolución de los síntomas o las crisis.

Propugnan una relación con los profesionales basada en el respeto, en la accesibilidad, la coherencia y en la continuidad. En este sentido coinciden más con las recomendaciones de relativas a procedimientos enfermeros que con las recomendaciones clínicas generales.

Esta relación se ha de mantener en todos los momentos de la enfermedad bipolar. Se da una gran importancia a las acciones de prevención en los periodos de eutimia. Estos también han de aprovecharse para contactar con lo no patológico y con las necesidades comunes de todos los seres humanos.

La experiencia de los protagonistas permite identificar buenas prácticas asistenciales y relacionales.

Anexo 8. Glosario de términos y abreviaturas

Glosario

Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE): Instrumento de evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica. Se entiende por calidad de las guías de práctica clínica la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de la guía han sido señalados de forma adecuada y en que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente, y se pueden llevar a la práctica.

Aleatorización: Procedimiento por el que la selección de una muestra y/o la asignación a un tratamiento u otro dentro de un estudio, se hace por mecanismos de azar. En muestras suficientemente grandes, reduce las diferencias entre los distintos grupos y permite comparar el efecto de la variable estudiada sobre ellos.

Ciclador Rápido: Paciente de trastorno bipolar que presenta más de tres episodios afectivos anuales.

Cochrane Library: Base de datos sobre efectividad producida por la Colaboración Cochrane, compuesta, entre otras, por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.

Comorbilidad: Presencia de varias enfermedades añadidas o asociadas.

Craving: Querencia o apetencia por re-experimentar los efectos de una sustancia en el organismo.

Cribado: Procedimiento en el que se utilizan instrumentos de evaluación poco costosos, de fácil administración y con sensibilidad suficiente para identificar a los sujetos con mayor probabilidad de cumplir cierta condición. Sobre los sujetos identificados de este modo se suele realizar otra evaluación basada en pruebas con mayor sensibilidad y especificidad.

Depot: Preparación de un fármaco de liberación prolongada destinada a reducir la frecuencia de administración por parte de los pacientes.

Desescalada: Las técnicas de desescalada se utilizan como primer abordaje ante un paciente agitado, e incluyen respuestas verbales y no verbales para disuadir o reducir una situación potencialmente violenta. Los principios directores de la intervención son que el personal transmita su preocupación por el bienestar del paciente, su compromiso de que no se producirá ningún daño al enfermo y de que la situación está bajo control.

Efectividad: Resultado de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en la práctica habitual, en condiciones no experimentales.

Efecto kindling: Efecto neurofisiológico en el que una estimulación frecuente por debajo del umbral genera potencial de acción. Puede producir crisis epilépticas si se da repetidamente.

Eficacia: Resultado de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en condiciones experimentales y/o controladas, por ejemplo, en un ensayo clínico.

Ensayo Clínico: Estudio experimental para valorar la eficacia y la seguridad de un tratamiento o intervención.

Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA): Tipo de ensayo clínico en el que los pacientes son asignados de forma aleatoria, por medio del azar, a los distintos tratamientos que se comparan.

Escala Likert: Instrumento psicométrico en el que el sujeto ha de valorar, para cada uno de los elementos (ítems) que la componen, en qué grado se cumple una condición (generalmente, estar de acuerdo o en desacuerdo con las afirmaciones). El número de grados puede variar siendo generalmente entre 3 y 7.

Estadísticamente Significativo: En un contraste estadístico, si la probabilidad de que las diferencias en el efecto encontradas al comparar dos grupos es menor de un nivel de significación previamente definido, se dice que las diferencias son estadísticamente significativas; esto es, que es muy poco probable que las diferencias observadas entre tratamientos o grupos comparados se deban al azar. Normalmente se utiliza un nivel de significación del 5%, ($p < 0,05$). No obstante, debe tenerse en cuenta que una diferencia entre tratamientos puede ser estadísticamente significativa pero que ello no siempre implica que la diferencia encontrada sea “clínicamente significativa” o relevante.

Estudio Ciego: Un estudio en el que alguno de los implicados en el mismo no conoce qué persona está recibiendo uno u otro tratamiento (o placebo). La ocultación del tratamiento se usa para prevenir que los resultados de una investigación resulten “influenciados” por el efecto placebo o por el sesgo del observador. Para valorar correctamente el cegamiento es necesario conocer quién ha sido cegado en el estudio (pacientes, investigadores, profesionales sanitarios, adjudicadores de resultados y/o estadísticos). Estudio doble ciego: se denomina a aquellos estudios ciegos en los que ni los pacientes ni los clínicos participantes conocen qué tratamientos se administran a cada grupo.

Estudio de Cohorte: Consiste en el seguimiento de una o más cohortes (grupos) de individuos que presentan diferentes grados de exposición a un factor de riesgo y en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

Estudio Observacional: Aquel en el que el factor estudiado no se controla directamente por los investigadores, sino que éstos se limitan a observar, medir y analizar determinadas variables en los sujetos sin alterar su tratamiento habitual.

Evidencia: Se refiere a medidas objetivas y verificadas (pruebas). Medicina basada en la evidencia, o medicina basada en pruebas científicas.

Éxtasis: 3,4-metilendioximetanfetamina. Sustancia psicoactiva con propiedades estimulantes.

Guía de Práctica Clínica (GPC): Conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.

Hazard Ratio (HR): Reducción del riesgo de que se produzca un evento en el grupo de tratamiento respecto al grupo control durante el tiempo de seguimiento del estudio. Su interpretación es similar a la de Odds Ratio.

Incidencia: Número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. Indica la probabilidad de que un individuo, libre de enfermedad, la desarrolle en un período determinado.

Khat: Estimulante de origen vegetal

Letalidad: Proporción de personas que fallecen de una enfermedad entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados.

Litemia: Concentración de litio en sangre

Metanálisis (MA): Técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (de test diagnósticos, ensayos clínicos, cohortes, etc.) sobre una única variable dependiente, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes.

Monitorización: Medición constante y en intervalos cortos de determinadas variables.

Morbilidad: Enfermedad ocasionada.

Mortalidad: Fallecimiento provocado por determinado agente en una población.

NICE: National Institute of Clinical Excellence. Institución que forma parte del NHS (National Health Service británico). Su papel es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

NNT/NNH: Medida de la eficacia de un tratamiento. Es el número de personas que se necesitaría tratar (“number needed to treat”, [NNT]) con un tratamiento específico para

producir, o evitar, un evento adicional. Del mismo modo se define el número necesario para perjudicar o (“number needed to harm” [NNH]) para evaluar efectos indeseables.

Odds Ratio (OR): Es una medida de la eficacia de un tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control.

Pregunta clínica en formato paciente-intervención-comparación-resultados (outcomes) (PICO): Método específico de formulación de preguntas clínicas. Toma en cuenta los siguientes componentes: paciente, intervención, comparación, resultados (outcomes). La ventaja de este formato de pregunta clínica es que define sin ambigüedad lo que se pretende conocer y ayuda a realizar la búsqueda bibliográfica, ya que para cada tipo de pregunta corresponde un tipo de estudio con el diseño adecuado para responderla.

Placebo: Sustancia o intervención inerte que se utiliza como control en la investigación clínica. Al administrarlo al grupo control de un estudio, permite que los sujetos no conozcan a qué grupo pertenecen. Se utiliza para reducir posibles sesgos (principalmente, los derivados de las expectativas de los sujetos frente al tratamiento).

Prevalencia: Es la proporción de individuos de una población que presentan una enfermedad o una característica en un momento, o período de tiempo determinado.

Revisión Sistemática (RS): Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el metanálisis.

Revisión Sistemática de Ensayos Controlados: Revisión sistemática en la que los datos son extraídos únicamente de ensayos clínicos controlados, y por tanto, proporciona un alto nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones en temas de salud.

Revisión Cochrane: Revisión sistemática realizada según la metodología de la Colaboración Cochrane y publicada en la Biblioteca Cochrane.

Riesgo Relativo (RR): El cociente entre la tasa de eventos en el grupo tratamiento y control. Su valor sigue la misma interpretación que la OR.

Serie de Casos: También denominada serie clínica, es un tipo de estudio donde se describe la experiencia con un grupo de pacientes con un diagnóstico similar, sin grupo de comparación.

Sesgo: Es un error que aparece en los resultados de un estudio debido a factores que dependen de la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos, y que pueden conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la verdad o incorrectas acerca de los objetivos de una investigación.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia, así como documentos metodológicos sobre el diseño de aquéllas.

Los términos relacionados con aspectos metodológicos se basan en el glosario de CASPe (programa de habilidades en lectura crítica en España), en <http://www.redcaspe.org/homECAp.asp>

Abreviaturas

5-HT	Serotonina
AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
AAP	Antipsicótico atípico
ADT	Antidepresivo tricíclico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEN	Asociación Española de Neuropsiquiatría
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AINES	Antiinflamatorio no esteroideo
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
APA	American Psychiatric Association
APS	Atención primaria de salud
ARI	Aripiprazol
ASE	Asenapina
BAP	British Association for Psychopharmacology
BEDS	Escala para las Alteraciones de la Conducta Alimentaria en el Trastorno Bipolar
BOLDER	Bipolar DEpRession Study
BZD	Benzodiazepina
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBZ	Carbamacepina
CGI-BP-M	Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada
chDL	Lipoproteína de alta densidad
CHMP	Comité de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
CIE	Clasificación Internacional de las Enfermedades
clDL	Lipoproteína de baja densidad
COS	Cuestionario Oviedo del sueño
CSFQ-14	Cuestionario de Cambios en la Función Sexual, versión breve
CSM	Centro de Salud Mental
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnostic and Stastistical Manual of the Metal Disorders)
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
ELISA	Prueba de detección de anticuerpos anti-VIH (inmunoabsorbente enzimático)
EMA	Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency)
EMT	Estimulación magnética transcraneal
EPA	Ácido eicosapentanoico u icosapentaenoico

EVMAC	Escala para la Valoración de la Manía por Clínicos
FAST	Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (Functioning Assessment Short Test)
FDA	Food and Drug Administration
FFT-A	Family Focused Treatment for Adolescents, tratamiento orientado a la familia para adolescentes
GABA	Ácido gamma aminobutírico
GEG	Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica
GPC	Guía de práctica clínica
HAM-A	Escala de Ansiedad de Hamilton
HCL	Hypomania Symptom Check List
HDRS	Escala de Hamilton para la Depresión
ICGTB	Escala de Impresión Clínica Global Para el Trastorno Bipolar
IDS	Inventory of Depressive Symptomatology
IECAS	Antiinflamatorio inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IMAO	Inhibidor de la monoaminooxidasa
IMC	Índice de masa corporal (peso / talla en m ²)
IRSNA	Antidepresivo dual inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
LAM	Lamotrigina
Li	Litio
LP	Liberación Prolongada
MADRS	Escala para la depresión de Montgomery-Asberg
MAS	Escala de Bech-Rafaelsen de Manía
MDQ	Mood Disorder Questionnaire
MES	Escalas de Bech-Rafaelsen de Melancolía
MHD	Metabolito derivado 10-monohidróxido
MINI	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
MSI	Mood severity index
NA	Noradrenalina
NANDA	North American Nursing Diagnosis Association
NaSSA	Antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico
NCS	National Comorbidity Survey
NIC	Clasificación de las intervenciones de enfermería (Nursing Intervention Classification)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH-ECA	National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area
NNH	Número de pacientes necesarios para producir un efecto adverso (number needed to harm)

NNT	Número de pacientes necesarios para tratar: (number needed to treat)
NOC	Nursing Outcomes, resultados de enfermería
OLZ	Olanzapina
PCC	Programa de Continuidad de Cuidados
PICO	Patient / Intervention / Comparison / Outcome
PRISM	Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders
PSQI	Pittsburg Sleep Quality Index
Q-LES-SF	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form
QUE	Quetiapina
RANZCP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
RIS	Risperidona
RMN	Resonancia magnética
SAMUR	Servicio de asistencia municipal de urgencias y rescate
SCAN	Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría
SCID	Entrevista Clínica Estructurada (consta de versiones I y II)
SDS	Sheehan Disability Scale
SF-36	Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud, versión breve
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNC	Sistema nervioso central
STEP-BD	Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
TA	Tensión arterial
TAC	Tratamiento asertivo comunitario
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TB	Trastorno Bipolar (referido a cualquiera de sus tipos)
TB I	Trastorno Bipolar tipo I (curso con fases maníacas y depresivas)
TB II	Trastorno Bipolar tipo II (curso con fases hipomaníacas y depresivas)
TB NOS	Trastorno Bipolar sin especificar (not otherwise specified)
TC	Tomografía Axial Computerizada
TCC	Terapia Cognitivo Conductual
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEC	Terapia electroconvulsiva
TEPT	Trastorno por estrés post-traumático
TOC	Trastorno obsesivo compulsivo
TOD	Trastorno oposicionista desafiante
TSH	Triglicéridos
VPT	Valproato
VCM	Volumen corpuscular medio

VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
YMRS	Escala de Young para la Evaluación de la Manía
ZIP	Ziprasidona

Anexo 9. Declaración de Intereses

La declaración de intereses de los autores y los revisores se ha llevado a cabo mediante un formulario predefinido incluido en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud ³¹:

Autores

Lluís Lalucat, Juan González-Cases, Esther Jiménez, Pilar Famoso, Carmen Pastor y Juan Sevillá declaran ausencia de conflictos de intereses.

Los siguientes autores declaran haber recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...): Elena Ezquiaga (Lundbeck, Rovi, Esteve, Lilly), Carmen Moreno (Janssen), José Manuel Montes (Lundbeck, Astra-Zeneca, Servier), Guillermo Lahera (Otsuka, Lundbeck, Janssen, Lilly), Paz García-Portilla (Bristol, Lilly, Janssen, Astra Zeneca, Lundbeck, Pfizer, Adamed, Servier, Rovi), José Manuel Goikolea (Almirall, Bristol Myers-Squibb, Eli-Lilly, Merck Sharpe and Dohme, Servier), Rosario Arce (Janssen, Bristol, Novartis), María Fe Bravo Ortiz (Bristol, Lilly, Janssen, Almirall, GSK, Astra Zeneca, Lundbeck, Pfizer), Alberto Fernández Liria (Astra Zeneca, GSK, Lundbeck, Janssen, Lilly, Rovi), Lara Repeto (Astra Zeneca, Janssen, Otsuka), Consuelo de Dios (Lundbeck, Lilly, Almirall, BMS-Otsuka, Astra Zeneca), Antoni Benabarre (Janssen-Cilag, Pfizer).

Los siguientes autores declaran haber recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos): José Manuel Goikolea (Astra-Zeneca, Bristol Myers-Squibb, Eli-Lilly, Glaxo-SmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck Sharpe and Dohme, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis), Consuelo de Dios (Lundbeck, BMS-Otsuka, Lilly, Almirall, Janssen, Juste, ADAMED, Astra Zeneca, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier), José Manuel Montes (Bristol Myers, Astra-Zeneca, Lundbeck, Rovi, Adamed, Janssen, Pfizer, GSK), Carmen Moreno (Sanofi Aventis), Guillermo Lahera (Astra-Zeneca, Lilly, Janssen, Servier, Rovi), María Reinares (Astra-Zeneca, Pfizer, Adamed), Elena Ezquiaga (Lundbeck, Rovi, Esteve, Lilly), María Fe Bravo Ortiz (Astra Zeneca, GSK), Paz García-Portilla (Bristol, Lilly, Janssen, Astra Zeneca, Lundbeck, Pfizer, Servier, Ital Fármaco), Antoni Benabarre (Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline and Janssen-Cilag), Rosario Arce (Novartis, Lundbeck, Janssen).

Los siguientes autores declaran haber recibido financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones): Consuelo de Dios (Astra Zeneca, BMS-Otsuka), Elena Ezquiaga (Lundbeck), Alberto Fernández Liria (Rovi), Antoni Benabarre (Janssen-Cilag).

Los siguientes autores declaran haber recibido financiación por participar en una investigación: José Manuel Montes (Pfizer, Astra-Zeneca), Guillermo Lahera (Pfizer, Astra-Zeneca), Consuelo de Dios (Astra Zeneca, BMS-Otsuka, Lilly, Janssen, Cephalon), Paz García-Portilla (Pfizer).

Los siguientes autores declaran haber recibido honorarios por consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías: José Manuel Montes (Bristol Myers, Astra-Zeneca, Lundbeck, Rovi, Janssen), Consuelo de Dios (BMS-Otsuka, Lundbeck), Carmen Moreno (Bristol-Myers Squibb), María Fe Bravo Ortiz (Astra Zeneca, Janssen), Paz García-Portilla (Janssen).

Los siguientes autores declaran haber recibido dotación significativa de material para su unidad o servicio: Paz García Portilla (Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Ciencia e Innovación).

Los siguientes autores declaran haber recibido ayuda económica para la financiación de una investigación: Elena Ezquiaga (Lundbeck), Carmen Moreno (CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Sanidad, Fundación Alicia Koplowitz), Paz García-Portilla (CIBERSAM, Mutua Madrileña, European Commission-7 Framework Programme, Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Sanidad), Antoni Benabarre (Instituto Carlos III –Ministerio de Economía y Competitividad. Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea).

Revisores y colaboradores expertos

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran ausencia de conflictos de intereses: Eva M^a Garces Trullenque, Abelardo Rodriguez Gonzalez, Lourdes Gómez de Pedro, Rafael Casquero Ruiz, Francisco Rodriguez Pulido, José Juan Uriarte Uriarte y Aurora Sánchez.

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...): Celso Arango (Astra-Zeneca, BMS, Janssen, Otsuka, Pfizer).

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...): Celso Arango (Astra-Zeneca, BMS, Janssen, Otsuka, Pfizer, Lundbeck), Frances Colom (Adamed, Astra Zeneca, Bristol-Myers, Eli-Lilly , Glaxo-Smith-Kline, Lundbeck, Otsuka, Pfizer Inc, Sanofi-Aventis, Tecnifar) .

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...): Celso Arango (Juste, Astra-Zeneca, BMS, Janssen, Otsuka, Pfizer), Frances Colom (Adamed, Astra Zeneca, Bristol-Myers, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Rovi, Servier, Sanofi-Aventis, Sanofi-Aventis, Tecnifar).

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido honorarios por consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías: Celso Arango (Astra-Zeneca, BMS, Janssen, Pfizer, Lilly, Merck, Servier, Roche), Frances Colom (Shire, MSD-Merck).

Los siguientes revisores y colaboradores expertos declaran haber recibido ayuda económica para la financiación de una investigación: Celso Arango (Astra-Zeneca, Janssen, Novartis), Manuel Gómez Beneyto (“Asociación Española de Neuropsiquiatría”, “Asociación Valenciana para la Investigación y Docencia en Salud Mental”)

Eduard Vieta ha recibido becas, honorarios como ponente o consultor (Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Pierre-Fabre, Qualigen, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, Solvay, Takeda, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), the Stanley Medical Research Institute, United Biosource Corporation, y Wyeth)

Conflictos de interés:

Un conflicto de interés se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea este un beneficio financiero, de prestigio y promoción personal o profesional (1).

Los conflictos de interés más fácilmente identificables son los económicos pero puede existir de otro tipo de circunstancias como relaciones personales, vinculaciones de familiares directos, implicaciones en proyectos académicos que tienen que ver con la GPC (participación en GPC o consensos que son objeto de adaptación en el proyecto).

En las relaciones de los profesionales con la industria de la salud (farmacéutica, tecnología sanitaria, etc.) se pueden considerar 6 tipos de interacciones financieras (2):

- Apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc.).
- Honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria.
- Financiación de programas educativos o actividades de formación.
- Apoyo y financiación de una investigación.
- Empleo como consultante para una compañía farmacéutica.
- Accionista o intereses económicos en una compañía farmacéutica.

A su vez estos potenciales conflictos de interés en la elaboración de las GPC se consideran de dos tipos:

- Intereses personales: implican honorarios o beneficios personales a un miembro del equipo.
- Intereses no personales: implica una financiación que beneficia al departamento o unidad bajo responsabilidad directiva de un miembro del equipo, sin que éste lo reciba personalmente. Pueden considerarse como tales las ayudas económicas para crear una unidad o departamento, apoyo financiero para la contratación de personal en dichas unidades, financiación de la investigación en la unidad.
- El potencial conflicto de interés existe con independencia de que el o la profesional considere que dichas relaciones tengan o no influencia sobre su criterio científico.
- A continuación se presenta un formulario sobre la declaración de conflictos de interés que ha sido diseñado con el fin de recoger los aspectos señalados anteriormente.

Bibliografía:

(1) Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993 Aug 19; 329(8):573-6.

(2) Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002 Feb 6; 287(5):612-7

FORMULARIO DE DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

- Nombre y apellidos:
- Institución en la que trabaja:
- Institución que le vincula a la GPC:
- Teléfono de contacto:

Participación en la Guía como:

- 1-Autor /autora
- 2-Colaborador/a experto/a
- 3-Revisor/

Tras haber leído la política del Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia, para la ayuda a la toma de decisiones clínicas en el Sistema Nacional de Salud (SNS) sobre declaración e conflictos formulo la siguiente declaración de conflictos de interés en relación a actividades en relación con el tema objeto de la GPC durante los últimos tres años.

Intereses personales

- NO
- SI

En caso afirmativo especificar:

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista/intereses comerciales en una compañía (patentes....)			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con			

la salud (como propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que pueden ser significativo en relación a la autoría de la guía			
Conflictos de interés de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

Intereses no personales

-NO

-SI

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicios			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicios			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de interés no señalados en los apartados anteriores (especificar)

Firma:

Fecha:

[Modelo de formulario y explicación elaborados por el Grupo Metodológico del Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, para la ayuda a la toma de decisiones clínicas en el Sistema Nacional de Salud disponible en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud]

Anexo 10. Comparación de la calidad metodológica de las GPC y recomendaciones sobre el trastorno bipolar según el cuestionario AGREE

Búsqueda bibliográfica de Guías de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar.

El objetivo principal de la búsqueda bibliográfica fue identificar de forma sistemática las Guías de Práctica Clínica (GPCs) y recomendaciones para el manejo del Trastorno Bipolar (TB) elaboradas a nivel internacional. Ésta se llevó a cabo en la base de datos de tipo general *PubMed* y en las bases de datos de organizaciones encargadas de la elaboración, evaluación y recopilación de GPCs siguientes: *American Psychiatric Association*, *Guía Salud*, *National Guideline Clearinghouse*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *The National Institute for Health and Clinical Excellence* y *The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*.

Se utilizaron como descriptores *bipolar disorder*, *bipolar*, *clinical practice guideline*, *practice guideline*, *guideline* y *consensus*, sólo se seleccionó bibliografía en inglés o español y no se utilizaron límites temporales. Se identificaron un total de 40 posibles GPCs pero finalmente se seleccionaron las 7 que se correspondían con la definición de GPC que incluye el Ministerio de Sanidad y Consumo en el documento *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico* del 2007:

“Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica”.

A continuación, se presentan en orden alfabético las GPCs seleccionadas indicando el organismo elaborador, así como su título y año de publicación:

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP (2006). ***Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Bipolar Disorder: update 2007.***
- American Psychiatry Association, APA (2005). ***Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder.***
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT (2006). ***Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorders: consensus and controversias.***
- National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE (2006). ***Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.***
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder (2004). ***Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder.***
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN (2005). ***Bipolar affective disorder.***
- The World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP (2002, 2003 y 2004). ***Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders Part I, II, III.***

Comparativa de las características principales de las Guías de Práctica Clínica seleccionadas.

La comparación de las características principales de las GPCs seleccionadas se basó en una de las prestaciones de la página *Web* de la *National Guideline Clearinghouse*. Concretamente, la *Web* de este organismo permite establecer comparaciones entre las GPCs que incluye. Para ello, utiliza un formato de tabla en la que contrasta los aspectos siguientes de las GPCs que se desee: título, fecha de publicación, adaptación, organismo promotor, composición del grupo elaborador de la GPC, financiación y conflictos de intereses, trastorno o condición, especialidad clínica, usuarios, objetivos, población diana, resultados principales, análisis de costes, métodos utilizados en la búsqueda y selección de la evidencia, la valoración de la calidad y fuerza de la evidencia, el análisis de la evidencia, la formulación de las recomendaciones y la validación de la GPC, algoritmos clínicos, desarrollo del plan de implementación, información dirigida al paciente y enlace a las recomendaciones principales y al texto original.

A través de la *National Guideline Clearinghouse* y del sistema mencionado, se pudo realizar de forma automática la comparación de las GPCs de la *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, la *American Psychiatric Association* y la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. La comparativa se traspasó a un formato de *Microsoft Office Word* a modo de tabla lo que permitió añadir la información de las GPCs restantes (Anexo I). El contenido de la tabla se mantuvo en inglés a fin de agilizar el proceso de evaluación de las GPCs que se realizó a partir de los documentos originales. Tal y como se aprecia en el Anexo I, se tuvieron en cuenta 8 GPCs, mientras que las GPCs seleccionadas fueron 7. En un inicio, se valoró incluir la GPC *Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the international Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report, ISBD (2008)* que trataba aspectos diagnósticos del TB, pero posteriormente fue descartada debido a que no cumplía el resto de criterios cualitativos o características principales para ser considerada una GPC.

Evaluación de la calidad de las Guías de Práctica Clínica seleccionadas

Para la realización de la valoración de las guías de trastorno bipolar encontradas se ha utilizado el instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE)* del Manual de Formación elaborado por Osteba y Bliiblioteca Josep Laporte (2003).

El AGREE es un instrumento diseñado para evaluar la calidad de GPCs. En concreto, el AGREE se organiza en seis dimensiones diferenciadas e incluye un total de 23 ítems cuya valoración se realiza a través de una escala *Likert* de 4 puntos.

La pasación del AGREE de las 7 guías de TB mencionadas anteriormente la realizaron dos evaluadores que posteriormente se reunieron con una tercera persona para llevar a cabo una pasación del AGREE de forma conjunta (evaluador general).

Se traspasaron los datos correspondientes a la puntuación de cada criterio del AGREE a un sistema informático que permite un análisis numérico y gráfico de los mismos según las seis dimensiones del AGREE. Concretamente, la puntuación oscila entre 0 y 100 siendo el valor de 100 la puntuación mejor valorada.

A partir de los gráficos obtenidos del análisis de cada una de las guía mediante el instrumento AGREE (mirar Anexo II) se ha elaborado un tabla comparativa “**Tabla comparativa de los valores de las dimensiones del *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* en las Guías de Práctica clínica seleccionadas**” (mirar Anexo III).

A continuación, se realiza un análisis global de los resultados del AGREE de las siete guías evaluadas por dimensiones, realizando énfasis en las guías mejor valoradas:

Alcance y objetivos (3 ítems)

En este apartado se evalúan los objetivos generales y los aspectos clínicos cubiertos por la guía, como la descripción de los pacientes a los cuales se pretende aplicar esta guía.

En este apartado la guía de la NICE ha obtenido una puntuación media de 100 puntos, seguida con puntuaciones muy parecidas por las guías de CANMAT y APA, con puntuaciones medias de 66.7 y 61.1 respectivamente. El resto de guías no llegaron a una puntuación media superior a 50.

Se podría decir que en la guía NICE están bien definidos los objetivos globales, la condición clínica, el impacto en la sociedad de forma clara y específica y la población diana que quiere cubrir.

Implicación de personas relacionadas (4 ítems)

En este apartado se evalúan a los profesionales que componen el grupo elaborador de la guía, a los usuarios diana de la guía y el punto de vista de los pacientes.

En este apartado la guía NICE ha obtenido una puntuación media de 70.8 puntos, seguida con puntuaciones muy parecidas por las guías de SIGN y *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry*, con puntuaciones medias de 50 y 45.8 respectivamente. Destacar que el resto de guías obtuvieron una puntuación inferior a 25.

Comentar que esta dimensión ha sido la segunda peor valorada. El resultado obtenido de esta dimensión nos podría decir de manera general que la mayoría de estas guías no ha incluido individuos de todos los grupos profesionales relevantes en el grupo elaborador de la guía, no se han tenido en cuenta el punto de vista de los pacientes y sus preferencias, y los usuarios diana de la guía no han probado la guía antes de su publicación.

Rigor en la elaboración (7 ítems)

En este apartado se evalúan los aspectos relacionados con los métodos y criterios utilizados en la búsqueda de la evidencia científica, los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones, la revisión por expertos externos y el procedimiento de actualización de la misma.

En este apartado la guía NICE ha obtenido una puntuación media de 97.6 puntos, seguida por las guías de SIGN, *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry* y APA, con puntuaciones medias de 88.1, 61.9 y 59.5 respectivamente.

El resto de guías no llegaron a una puntuación superior a 50.

Se podría decir que la guía NICE explica en detalle el proceso utilizado para la recogida y síntesis de la evidencia, la metodología utilizada para formular las recomendaciones y el procedimiento establecido para la actualización de la guía.

Claridad y presentación (4 ítems)

En este apartado se evalúan la especificidad y la facilidad de identificación de las recomendaciones. También, la evaluación incluye si se han tenido en cuenta las distintas opciones para el manejo de la enfermedad y si la guía dispone de herramientas para su aplicación.

En este apartado la guía NICE ha obtenido una puntuación media de 100 puntos, seguida por las guías de SIGN, *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry* y APA, con puntuaciones de 95.8, 75 y 75 respectivamente.

Se podría decir que las guías NICE y SIGN contienen información clara sobre las opciones de manejo y sus consecuencias. Son guías donde las recomendaciones claves son específicas y fácilmente identificables y se consideran las distintas opciones para el manejo de la enfermedad desde el tratamiento farmacológico hasta las diferentes intervenciones psicosociales.

Aplicabilidad (3 ítems)

En este apartado se ha evaluado la consideración de las barreras organizativas y los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones, así como los criterios de monitorización y/o auditoría.

En este apartado la guía NICE ha obtenido una puntuación media de 100 puntos, seguida por la guía de SIGN, con una puntuación media de 88.9.

Remarcar que el resto de guías obtuvieron una puntuación media inferior a 11.2 puntos. Esta dimensión ha sido la peor valorada de todas.

Exceptuando las guías NICE y SIGN, en el resto de guías no quedan detalladas las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes. Tampoco ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar una monitorización y/o auditoría.

Independencia editorial (2 ítems)

En este apartado se han evaluado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador y la independencia editorial de la guía de la entidad financiadora.

En este apartado las guías NICE y SIGN han obtenido una puntuación media de 100 puntos, seguidas por las guías de *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry* y AACAP, con unas puntuaciones medias de 83.3 puntos.

La mayoría de guías son editorialmente independientes de la entidad financiadora, y se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador.

La valoración de la guía como conjunto se ha realizado mediante el balance entre las 6 dimensiones que la componen (mirar Anexo II).

- Las guías con una valoración global de **“Recomendaría del todo”** han obtenido una media de puntuaciones entre 3 y 4 en la mayoría de los criterios. Esto indica que la guía tiene una alta calidad global, y que se podría considerar su uso en la práctica sin condiciones o modificaciones.
- Las guías con una valoración global de **“Recomendaría con condiciones o modificaciones”** han obtenido un número similar entre criterios con puntuación alta entre 3 y 4, y criterios con una puntuación baja de entre 1 y 2. Esto indica que tiene una moderada calidad global. Esto puede ser debido a una insuficiente o falta de información en la guía para algunos criterios.
- Las guías con una valoración global de **“No las recomendaría”** han obtenido una media de puntuaciones entre 1 y 2 en la mayoría de los criterios. Esto indica que la guía tiene una calidad global baja y serías deficiencias.

La **valoración global** de estas 7 guías ha sido la siguiente:

Valoración global de las guías como **“Recomendaría del todo”**:

- ***Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.*** National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE.
- ***Bipolar affective disorder.*** Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN.

Valoración global de las guías como **“Recomendaría con condiciones o modificaciones”**:

- ***Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder.*** American Psychiatric Association, APA.
- ***Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder.*** Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder.

Valoración global las guías como “*No las recomendaría*”:

- ***Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Bipolar Disorder: update 2007.*** American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP.
- ***Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorders: consensus and controversias.*** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT.
- ***Guideines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders.*** The World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP.

<p>Título de la guía</p>	<p>Practice guideline for the treatment of patients with Trastorno bipolar (revision).</p>	<p>Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with Trastorno bipolar.</p>	<p>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with Trastorno bipolar: update 2007</p>	<p>Diagnostic guidelines for Trastorno bipolar: a summary of the nternational Society for Trastorno bipolars Diagnostic Guidelines Task Force Report</p>	<p>Guidelines for Biological Treatment of Trastorno bipolars. Parte I: Treatment of Bipolar Depression Parte II: Treatment of Mania Parte III: Maintenance Treatment</p>	<p>Trastorno bipolar. The management of Trastorno bipolar in adults, children and adolescents, in primary and secondary care</p>	<p>Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of Trastorno bipolar</p>	<p>Bipolar affective disorder. A national clinical guideline.</p>
--------------------------	--	--	--	--	---	--	---	---

Fecha de publicación	Diciembre 1994 (revisado en Abril 2002 y Noviembre de 2005)	1997 Revisada en Enero de 2007	2006	2008	Parte I: Julio 2002 Parte II: Julio 2003 Parte III: Julio 2004	2006	Febrero 2004	Mayo 2005
Adaptación	No aplicable: La guía no fue adaptada de otra fuente.	No aplicable: La guía no fue adaptada de otra fuente.	No aplicable: La guía no fue adaptada de otra fuente.	No aplicable: La guía no fue adaptada de otra fuente.	No aplicable: La guía no fue adaptada de otra fuente.	No aplicable: La guía no fue adaptada de otra fuente.	No aplicable: La guía no fue adaptada de otra fuente.	No aplicable: La guía no fue adaptada de otra fuente.
Elaboradores de la guía	American Psychiatric Association - Medical Specialty Society	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry - Medical Specialty Society	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	International Society for Bipolar Disorders	Internacional Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	National Collaborating Centre for Mental Health Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.]
Fuentes de financiación	American Psychiatric Association (APA)	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry	CANMAT cuenta con fondos sin restricciones para educación. Ver apartado de conflicto de intereses	Fondos de distintas empresas farmacéuticas	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	NHS	National Mental Health Strategy (Australia) Commonwealth Department of Health and Ageing and the New Zealand Health Funding Authority.	Scottish Executive Health Department
Composición del grupo elaborador de la guía	Work Group on Bipolar Disorder: Robert M.A. Hirschfeld, MD,	Jon McClellan, M.D.; Robert Kowatch, M.D.; Robert L.	- Co-Chairs: Lakshmi N Yathama, Sidney H Kennedyb	S Nassir Ghaemia, Michael Bauerb, Frederick	Parte I: Heinz Grunze (Department of Psychiatry,	Professor Nicol Ferrier (Chair, Guideline Development	This team included clinicians and researchers from	Guideline Development Group: Professor Klaus

	<p>Chair; Charles L. Bowden, MD; Michael J. Gitlin, MD; Paul E. Keck, MD; Roy H. Perlis, MD; Trisha Suppes, MD, PhD; Michael E. Thase, MD; Karen D. Wagner, MD Steering Committee on Practice Guidelines: John S. McIntyre, MD; Chair; Sara C. Charles, MD; Vice-Chair; Kenneth Z. Altshuler, MD; Ian Cook, MD; C. Deborah Cross, MD; Barry J. Landau, MD; Louis Alan Moench, MD; Stuart W. Twemlow, MD; Sherwyn Woods, MD, PhD; Joel Yager, MD Consultants and Liaisons: Paula Clayton, MD (Consultant);</p>	<p>Findling, M.D. Work Group on Quality Issues Members: William Bernet, M.D. (Co-Chair); Oscar Bukstein, M.D. (Co-Chair); Joseph Beitchman, M.D.; R. Scott Benson, M.D.; Joan Kinlan, M.D.; Ulrich Schoettle, M.D.; Jon Shaw, M.D.; Sandra Stock, M.D.; Heather Walter, M.D. AACAP Staff: Kristin Kroeger Ptakowski</p>	<p>- Section Leaders: Claire O'Donovan, Sagar Parikh, Glenda MacQueen, Roger McIntyre, Verinder Sharma, Peter Silverstone - Guidelines Committee: Martin Aldac, Philippe Baruch, Serge Beaulieu, Andree Daigneault, Roumen Milev, L. Trevor Young, Arun Ravindran, Ayal Schaffer, Mary Monnollyk & Chris P Gorman</p>	<p>Cassidy, Gin S Malhid, Philip Mitchell, James Phelps, Eduard Vietag and Eric Youngstrom for the ISBD Diagnostic Guidelines Task Force*</p>	<p>Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany) ; Siegfried Kasper (Department of General Psychiatry, University of Vienna, Vienna, Austria) ; Guy Goodwin (Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford, United Kingdom) ; Charles Bowden (Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA) ; David Baldwin (Department of Mental Health, University of Southampton, Royal South Hants Hospital,</p>	<p>Group) Professor of Psychiatry and Head of School of Neurology, Neurobiology and Psychiatry, University of Newcastle upon Tyne Mr Stephen Pilling (Facilitator, Guideline Development Group) Co-Director, National Collaborating Centre for Mental Health; Director, Centre for Outcomes Research and Effectiveness; Consultant Clinical Psychologist, Camden and Islington Mental Health and Social Care Trust Mr Stephen Bazire Director Pharmacy Services, Norfolk and Waveney</p>	<p>psychiatry, clinical psychology and general practice. We also drew upon the experience of patients and their families. Philip Mitchell, Gin Malhi, Bernette Redwood and Jillian Ball (School of Psychiatry, Mood Disorders Unit, Prince of Wales Hospital, Sydney). Philip B. Mitchell. Professor of Psychiatry, Chair, Clinical Practice Guideline Development Team, School of Psychiatry, University of New South Wales, at The Villa, Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW, Australia. Gin S. Malhi. Senior Lecturer,</p>	<p>Ebmeier (Chair), Professor of Psychiatry, University of Edinburgh; Dr Benjamin Baig (Secretary), Senior House Officer, Royal Edinburgh Hospital; Ms Ailsa Brown, Health Economist, Greater Glasgow Health Board; Dr Jonathan Cavanagh, Senior Lecturer in Psychiatry, Gartnavel Hospital, Glasgow; Dr Stella Clark, Acting Medical Director, Fife Primary Care NHS Trust; Professor Kate Davidson, Director of Glasgow Institute of Psychosocial Interventions, University of</p>
--	---	---	---	---	--	--	--	--

	<p>Marcia Goin, MD, PhD (Liaison); Marion Goldstein, MD (Liaison); Sheila Hafter Gray, MD (Consultant); Andrew J. Kolodny, MD (Liaison); Margaret T. Lin, MD (Liaison); Grayson Norquist, MD (Consultant); Susan Stabinsky, MD (Consultant); Robert Johnston, MD (Area I); James Nininger, MD (Area II); Roger Peele, MD (Area III); Daniel Anzia, MD (Area IV); R. Scott Benson, MD (Area V); Lawrence Lurie, MD (Area VI); R. Dale Walker, MD (Area VII) Staff: Rebecca M. Thaler, MPH, CHES, Senior Project Manager; Robert Kunkle, MA, Project</p>				<p>Southampton, United Kingdom); Rasmus Licht (Psychiatric Hospital, Aarhus University, Risskov, Denmark) ; Eduard Vieta (Department of Psychiatry, Hospital Clinic, Barcelona, Spain); Hans-Jürgen Möller (Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany) and WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Trastorno bipolars. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Trastorno bipolars: Siegfried Kasper (Chairman;</p>	<p>Mental Health Partnership NHS Trust Dr Roger Beer Consultant Psychiatrist, Gwent Healthcare NHS Trust Dr Tamsin Black Consultant Clinical Psychologist, The Coborn Adolescent Service, East London and the City Mental Health Trust Ms Ellen Boddington Research Assistant, National Collaborating Centre for Mental Health Ms Rachel Burbeck Systematic Reviewer, National Collaborating Centre for Mental Health Ms Julie Charles Service user</p>	<p>School of Psychiatry, University of New South Wales, at The Villa, Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW, Australia. Bernette L. Redwood. Research Officer, CPG Development Team, The Villa, Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW, Australia. Jillian Ball. Research Psychologist, The Villa, Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW, Australia. Consultant reviewers Meg Smith (School of Applied Social and Human Sciences, University of Western Sydney);</p>	<p>Glasgow; Ms Nadine Dougall, Research Fellow, University of Edinburgh; Mrs Karen Fraser, Principal Pharmacist - Mental Health, Ailsa Hospital, Ayr; Dr Kenneth Lawton, General Practitioner, Aberdeen; Ms Fiona Mitchell, Community Psychiatric Nurse, Westbank Clinic, Falkirk; Dr Anne Nightingale, Consultant Psychotherapist , Lansdowne Clinic, Glasgow; Mr Chris O'Sullivan, Lay representative, Edinburgh; Professor Mick Power, Clinical Psychology Course Director, University of Edinburgh;</p>
--	--	--	--	--	---	---	---	---

	<p>Manager; Althea Simpson, Project Coordinator; Laura J. Fochtmann, MD, Medical Editor; Claudia Hart, Director, Department of Quality Improvement and Psychiatric Services; Lloyd I. Sederer, MD, Director, Division of Clinical Services</p>				<p>Austria), Guy Goodwin (Co-Chairman; United Kingdom), Charles Bowden (Co-Chairman; USA), Heinz Grunze (Secretary; Germany), Hans-Jurgen Moller (WFSBP Past-President; Germany) Hapog Akiskal (USA), Herve Allain (France), Jose Ayuso-Gutierrez (Spain), David Baldwin (United Kingdom), Peer Bech (Denmark), Otto Benkert (Germany), Michael Berk (South Africa), Istvan Bitter (Hungary), Marc Bourgeois (France), Graham Burrows (Australia), Joseph Calabrese (USA), Giovanni</p>	<p>representative Ms Josephine Foggo Project Manager, National Collaborating Centre for Mental Health (October 2004–August 2005) NICE guideline – Trastorno bipolar 68 Dr Peter Haddad Lead Consultant in Community Psychiatry, Bolton, Salford and Trafford Mental Health NHS Trust, and Honorary Senior Lecturer, University of Manchester Ms Alison Hunter Project Manager, National Collaborating Centre for Mental Health (November 2003–July 2004) Professor Dominic Lam Professor of Clinical</p>	<p>Bronwyn Gould (GP); Peter Joyce (Department of Psychological Medicine, University of Otago, Christchurch); Ken Kirkby (Department of Psychiatry, University of Tasmania, Hobart). Editorial consultants Jean Dunn and Sidney Bloch for their editorial comments.</p>	<p>Professor Ian Reid, Professor of Psychiatry, Aberdeen University; Mr Duncan Service, Senior Information Officer, SIGN Executive; Mrs Marion Shawcross, Social Work Officer, The Mental Welfare Commission for Scotland, Edinburgh; Ms Ailsa Stein, Programme Manager, SIGN Executive; Ms Joanne Topalian, Programme Manager, SIGN Executive; Dr Alan Wade, General Practitioner, Glasgow; Mr Laurence Wilson Lay representative, Glasgow</p>
--	--	--	--	--	---	--	---	---

					<p>Cassano (Italy), Marcelo Cetkovich- Bakmas (Argentina), John Cookson (United Kingdom), Delcir da Costa (Brasrl), Mihai George (Romania), Frank Goodwin (USA), Gerado Heinze (Mexico), Teruhiko Higuchi (Japan), Robert Hirschfeld (USA), Cyril Hoeschl (Czech Republik), Edith Holsboer- Trachsler (Switzerland), Kay Jamison (USA), Cornelius Katona (United Kingdom), Martin Keller (USA), Parnanand Kulhara (India), David Kupfer (USA), Yves Lecruibier (France), Brian Leonhard (Ireland), Rasmus Licht (Danmark),</p>	<p>Psychology, University of Hull Dr Clare Lamb Consultant Child and Adolescent Psychiatrist, North Wales Adolescent Service Mr Tim McDougall Nurse Consultant, Pine Lodge Young Peoples Centre, Chester Dr Ifigeneia Mavranetzouli Health Economist, The National Collaborating Centre for Mental Health Professor Richard Morriss Professor of Psychiatry and Community Mental Health, University of Nottingham and Nottinghamshire Healthcare Trust, Queen's Medical Centre, Nottingham</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>Odd Linjaerde (Norway), Henrik Lublin (Denmark), Mario Maj (Italy), Julien Mendlewicz (Belgium), Philip Mitchell (Australia), Stuart Montgomery (United Kingdom), Charles Nemeroff (USA), Willem Nolen (The Netherlands), David Nutt (United Kingdom), Eugene Paykel (United Kingdom), Michael Philipp (Germany), Robert Post (USA), Stanislaw Puzynski (Poland), Zoltan Rihner (Hungary), Janusz Rybakowski (Poland), Peer Vestergaard (Denmark), Eduard Vieta</p>	<p>Dr Catherine Pettinari Senior Centre Project Manager, The National Collaborating Centre for Mental Health (July– August 2004, August 2005– June 2006) Ms Sarah Stockton Information Scientist, The National Collaborating Centre for Mental Health Dr Clare Taylor Editor, The National Collaborating Centre for Mental Health NICE guideline – Trastorno bipolar 69 Professor Nigel Wellman Professor of Mental Health Nursing, Thames Valley University; Honorary Consultant Nurse, Berkshire</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>(Spain), Jorg Walden (Germany). Peter Whybrow (USA), Kazuo Yamada (Japan)</p> <p>The aim of this guideline is to bring together different views on the appropriate pharmacological treatment of Trastorno bipolar from scientifically well-respected experts and representatives of all continents.</p> <p>Parte II: Heinz Grunze (Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany) ; Siegfried Kasper (Department of General Psychiatry, University of</p>	<p>Healthcare NHS Trust Mr Robert Westhead Service user representative Ms Marilyn Wilson Occupational Therapist, Community Mental Health Team, Essex Mr Stephen Yorke Carer representative</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>Vienna, Vienna, Austria) ; Guy Goodwin (Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford, United Kingdom) ; Charles Bowden (Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA) ; David Baldwin (Department of Mental Health, University of Southampton, Royal South Hants Hospital, Southampton, United Kingdom); Rasmus Licht (Psychiatric Hospital, Aarhus University, Risskov, Denmark) ; Eduard Vieta (Department of</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					Psychiatry, Hospital Clinic, Barcelona, Spain); Hans- Jürgen Möller (Department of Psychiatry, Ludwig- Maximilians- University, Munich, Germany) and WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Trastorno bipolars. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Trastorno bipolars: Siegfried Kasper (Chairman, Austria), Guy Goodwin (Co- Chairman, United Kingdom), Charles Bowden (Co-Chairman, USA), Heinz Grunze (Secretary, Germany), Hans-			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>Jürgen Möller (WFSBP Past- President, Germany Hagop Akiskal (USA), Herve Allain (France), José Ayuso- Gutiérrez (Spain), David Baldwin (United Kingdom), Per Bech (Denmark), Otto Benkert (Germany), Michael Berk (South Africa), Istvan Bitter (Hungary), Marc Bourgeois (France), Graham Burrows (Australia), Joseph Calabrese (USA), Giovanni Cassano (Italy), Marcelo Cetkovich- Bakmas (Argentina), John C. Cookson (United Kingdom), Delcir da Costa (Brasil), Mihai D. George</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					(Romania), Frank Goodwin (USA), Gerado Heinze (Mexico), Teruhiko Higuchi (Japan), Robert M. Hirschfeld (USA), Cyril Hoeschl (Czech Republik), Edith Holsboer- Trachsler (Switzerland), Kay Jamison (USA), Cornelius Katona (United Kingdom), Martin B. Keller (USA), Parmanand Kulhara (India), David J. Kupfer (USA), Yves Lecruibier (France), Brian Leonard (Ireland), Rasmus W. Licht (Danmark), Odd Lingjaerde (Norway), Henrik Lublin (Denmark), Mario Maj (Italy), Julien Mendlewicz (Belgium), Philip Mitchell (Australia), Stuart		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>Montgomery (United Kingdom), Charles Nemeroff (USA), Willem Nolen (The Netherlands), David Nutt (United Kingdom), Eugene S. Paykel (United Kingdom), Michael Philipp (Germany), Robert Post (USA), Stanislaw Puzynski (Poland), Zoltan Rihmer (Hungary), Janusz K. Rybakowski (Poland), Per Vestergaard (Denmark), Eduard Vieta (Spain), Jörg Walden (Germany), Peter C. Whybrow (USA), Kazuo Yamada (Japan).</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>Parte III: Heinz Grunze; Siegfried Kasper; Guy Goodwin; Charles Bowden; Hans-Jürgen Müller; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Trastorno bipolars.</p> <p>WFSBP TaskForce on Treatment Guidelines for Trastorno bipolars: Siegfried Kasper (Chairman, Austria), Guy Goodwin (Co-Chairman, United Kingdom), Charles Bowden (Co-Chairman, USA), Heinz Grunze (Secretary, Germany), Hans-Jürgen Möller (WFSBP Past-President, Germany),</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>Hagop Akiskal (USA), Hervé Allain (France), José Ayuso-Gutiérrez (Spain), David Baldwin (United Kingdom), Per Bech (Denmark), Otto Benkert (Germany), Michael Berk (South Africa), Istvan Bitter (Hungary), Marc Bourgeois (France), Graham Burrows (Australia), Joseph Calabrese (USA), Giovanni Cassano (Italy), Marcelo Cetkovich-Bakmas (Argentina), John C. Cookson (United Kingdom), Delcir da Costa (Brasil), Mihai George (Romania), Frank Goodwin (USA), Gerado Heinze (Mexico), Teruhiko Higuchi</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					(Japan), Robert M. Hirschfeld (USA), Cyril Höschl (Czech Republic), Edith Holsboer- Trachsler (Switzerland), Kay Jamison (USA), Cornelius Katona (United Kingdom), Martin B. Keller (USA), Parmanand Kulhara (India), David J. Kupfer (USA), Yves Lecrubier (France), Brian Leonard (Ireland), Rasmus W. Licht (Denmark), Odd Lingjaerde (Norway), Henrik Lublin (Denmark), Mario Maj (Italy), Julien Mendlewicz (Belgium), Philip Mitchell (Australia), Stuart Montgomery (United Kingdom), Charles Nemeroff (USA),		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>Willem Nolen (The Netherlands), Eugene S. Paykel (United Kingdom), Michael Philipp (Germany), Robert Post (USA), Stanislaw Puzynski (Poland), Zoltan Rihmer (Hungary), Janusz K. Rybakowski (Poland), Per Vestergaard (Denmark), Eduard Vieta (Spain), Jörg Walden (Germany), Peter C. Whybrow (USA), Kazuo Yamada (Japan)</p> <p>In brief, the WFSBP set up a task force on the biological treatment of bipolar affective disorders including 55 members and a board with</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					a chairman, two co-chairmen and a secretary. A first draft of these guidelines was compiled by the board and sent out to all 55 members to collect their comments on, additions to and corrections of this first draft. A second draft was compiled incorporating the members' suggestions.			
Conflicto de Intereses	Esta guía de práctica clínica ha sido desarrollada por médicos en práctica clínica activa. Algunos de los autores están más implicados en la clínica y otros en investigación. Es posible que debido a sus actividades, algunos autores	Se pidió a los miembros del grupo de consenso que identificaran cualquier conflicto de intereses que pudiera haber respecto a su papel de revisión o redacción del contenido de la guía. Dr. McClellan	CANMAT ha recibido fondos para asuntos educativos de Janssen-Ortho, Eli Lilly & Co., and AstraZeneca. LNY ha recibido fondos de Servier, AstraZeneca, Janssen, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Novartis y Pfizer;	SNG recibe fondos de Janssen, GlaxoSmithKline, y Pfizer; trabaja en la speakers bureaus de GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Pfizer, y Abbott Laboratories; ha trabajado para GlaxoSmithKline, Janssen, Pfizer, Shire, y Abbott Laboratories. MB	No especificado. Para reducir el sesgo potencial, esta guía se desarrolló sin ayuda de ninguna compañía farmacéutica. Los expertos fueron seleccionados de acuerdo a su experiencia y con la intención de cubrir	Todos los miembros del grupo elaborador de la guía firmaron un documento de conflicto de intereses. Más información en el manual NICE.	No especificado. Philip Mitchell no ha recibido apoyo de la industria farmacéutica durante los últimos tres años y no ha trabajado para la industria en ese periodo de tiempo. Gin Malhi ha trabajado para	Todos los miembros del grupo elaborador de la guía hicieron una declaración de intereses. Más información proporcionada por Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Executive.

	<p>hayan tenido ingresos relacionados con tratamientos citados en esta guía. Se han tomado medidas para reducir el sesgo potencial en las recomendaciones debidas a posibles conflictos de intereses. La guía ha sido revisada por miembros de la American Psychiatric Association (APA) y por personas representativas en este campo. Se ha pedido a todos los autores y revisores que basen sus recomendaciones en una evaluación objetiva de la evidencia disponible. Se ha pedido a los autores y</p>	<p>recibió fondos de investigación de Pfizer. Dr. Findling recibe o ha recibido apoyo en investigaciones, trabajó como asesor en la Spekears' Bureau de Abott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Celltech-Medeva, Forest, Glaxo SmithKline, Johnson & Johnson, Lilly, New River, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Shire, Solvay, y Wyeth.</p>	<p>ha trabajado como portavoz y asesor de AstraZeneca, Novartis, Janssen, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Oryx y Pfizer; y no tiene ningún otro conflicto potencial con la industria. SHK ha recibido fondos de AstraZeneca, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck. Merck Frosst; ha cobrado como asesor de Advanced Neuromodulation Systems, Inc., Biovail, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck, Organon, Pfizer, Servier y Wyeth; y ha trabajado</p>	<p>ha recibido fondos o apoyo a la investigación de Stanley Medical Research Institute, NARSAD, GlaxoSmithKline, Eli Lilly & Co., AstraZeneca, y Wyeth; ha trabajado como asesor para Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Novartis, Servier Deutschland, Bristol Myers Squibb, y Wyeth; y ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Lundbeck, GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi-Aventis, y Wyeth. ha recibido fondos o apoyo a la investigación de Pfizer, Organon, Corcept, y NARSAD; Ha sido ponente</p>	<p>diferentes culturas.</p>		<p>GSK, Wyeth, y Eli Lilly, y ha recibido honorarios de Pfizer, AstraZeneca, Oganon y Lundbeck en los últimos tres años. (GM ha recibido un premio Bipolar Research Award de Eli Lilly). Jillian Ball y Bernette Redwood nunca han recibido apoyo financiero de la industria.</p>	
--	---	---	--	---	-----------------------------	--	---	--

	<p>revisores con conflictos de intereses potenciales que pudieran sesgar (o aparentar un sesgo) en su trabajo que lo notifiquen a la Oficina de Investigación de la APA. Estos sesgos potenciales son discutidos por los jefes de grupo investigador y el Comité de Guías de Práctica Clínica.</p>		<p>para las Speakers' Bureau de Biovail, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck, Organon, Servier y Wyeth Laboratories. COD ha trabajado para AstraZeneca, Wyeth Laboratories y Biovail. SVP ha recibido fondos de Wyeth Laboratories, Janssen-Ortho, Eli Lilly & Co., AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis y Biovail; y honorarios de AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Biovail y Wyeth Laboratories. GMacQ has received grant funding from Lundbeck, AstraZeneca, Eli Lilly & Co.,</p>	<p>para Pfizer. GSM ha recibido fondos para investigación de Pfizer, AstraZeneca, Eli Lilly & Co., y Wyeth; y trabaja para Eli Lilly & Co., Wyeth, and AstraZeneca. PBM ha percibido honorarios de AstraZeneca, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, o Lundbeck los últimos cinco años. JP colabora con speakers bureau para GlaxoSmithKline, AstraZeneca, y Abbott. http://www.PsychEducation.org; obra royalties de sus obras para pacientes. EV ha recibido fondos, ha colaborado o trabajado para speakers bureau</p>				
--	--	--	---	---	--	--	--	--

			<p>Sanofi-Aventis, Biovail y Janssen; ha trabajado como asesor de Eli Lilly & Co., Janssen, Wyeth Laboratories, GlaxoSmithKline y Organon; ha trabajado para Eli Lilly & Co., Janssen, AstraZeneca, Novartis, Lundbeck, Wyeth Laboratories, Organon, Merck, GlaxoSmithKline y Biovail. RSMcl informa de asociación comercial con AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Janssen-Ortho, Organon, Wyeth, Lundbeck, GlaxoSmithKline, Oryx, Biovail, Pfizer y Prestwick. VS informa de asociación comercial con Eli Lilly & Co.,</p>	<p>de Almirall, AstraZeneca, Bial, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, y UCB; ha recibido fondos o ha trabajado como asesor del Ministerio de Sanidad y la Stanley Medical Research Institute. EAY ha asesorado anteriormente a Otsuka y Eli Lilly & Co.</p>				
--	--	--	---	--	--	--	--	--

			<p>Janssen Pharmaceutica Products, Novartis Pharmaceuticals Corporation, AstraZeneca Pharmaceuticals LP y Servier. SB ha recibido fondos de CIHR, FRSQ, NARSAD, RSMQ y de The Stanley Foundation; apoyo para la investigación de AstraZeneca, Biovail and Eli Lilly & Co., Janssen-Ortho, Lundbeck, Merck-Frosst, Novartis, Pfizer y Servier; ha trabajado como asesor de AstraZeneca, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho y Oryx; y en la Speakers' Bureau de AstraZeneca, Biovail, Eli Lilly & Co.,</p>					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

			GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck, Organon, Oryx y Wyeth-Ayerst					
Trastornos o condiciones abordados	Trastorno bipolar, incluyendo: Trastorno Bipolar tipo I Trastorno Bipolar tipo II Trastorno ciclotímico Trastorno bipolar (NOS)	Trastorno bipolar	Trastorno bipolar: - manía aguda - depresión aguda bipolar - comorbilidades significativas - Trastorno bipolar II	Trastorno bipolar: - Manía - Depresión Bipolar - Ciclación rápida - Tipo II - Espectro Bipolar - Trastorno bipolar pediátrico - Trastorno Esquizoafectivo	Trastorno bipolar Parte I: Tratamiento agudo de la Depresión Bipolar Parte II: Tratamiento de la manía aguda Parte III: Tratamiento de mantenimiento	Trastorno bipolar: - con manía, hipomanía, depresión, estados cíclicos o cambiantes - con comorbilidades significativas	Trastorno bipolar	Trastorno bipolar
Categoría de la guía	Evaluación, manejo, tratamiento	Diagnóstico Evaluación Manejo Cribado Tratamiento	Diagnóstico Evaluación Manejo Cribado Tratamiento	Diagnóstico	Tratamiento Manejo Profilaxis	Manejo Diagnóstico Evaluación Tratamiento	Tratamiento Manejo Profilaxis	Diagnostico Tratamiento
Especialidad clínica	Medicina familiar Medicina interna Psiquiatría	Pediatría Psiquiatría	Expertos canadienses en Trastorno bipolar	Expertos canadienses en Trastorno bipolar	Psiquiatría	Medicina familiar Medicina interna Psiquiatría Psicología	Médicos e investigadores de psiquiatría, psicología clínica y medicina genera	Medicina familiar Medicina interna Psiquiatría Psicología

Usuarios Finales	Médicos	Profesionales de la salud	Médicos y otros profesionales	Clínicos Investigadores	Uso clínico	Profesionales que atienden a personas con trastorno bipolar Profesionales no sanitarios que se relacionan con personas con trastorno bipolar Personas implicadas en el desarrollo de políticas relacionadas con el Trastorno Bipolar.	Especialistas en salud mental que atienden a personas con trastorno bipolar	Advanced Practice Nurses Allied Health Personnel Nurses Farmacéuticos, médicos Psicólogos, Profesionales que atienden a personas con problemas por tóxicos
Objetivos de la guía	Ayudar al clínico encargado de desarrollar tratamientos para el Trastorno bipolar	Describir el conocimiento en Trastorno bipolar en población juvenil, identificar áreas de controversia, y qué constituye un cuidado adecuado	- Revisar la evidencia e identificar criterios para la efectividad, seguridad y tolerabilidad para determinar las recomendaciones clínicas globales del tratamiento del Trastorno bipolar - Incluir material no publicado a las guías; para mejorar el conocimiento sobre diagnóstico,	(i) evaluar los sistemas de diagnóstico actuales (ii) identificar similitudes y diferencias en tales sistemas (iii) conciliar los datos de modo que se obtenga una organización útil de los esquemas de diagnóstico del trastorno bipolar en culturas distintas , identificando a su vez las	Parte I: unir puntos des vista distintos sobre el tratamiento farmacológico indicado en el Trastorno bipolar La intención es proporcionar una visión sistemática de todas las evidencias científicas sobre el tratamiento de la depresión bipolar. Parte II: La intención es proporcionar una	Evaluar el papel específico de los agentes farmacológicos en el tratamiento y manejo del Trastorno bipolar Evaluar el papel de específico de las intervenciones psicológicas en el tratamiento y manejo del Trastorno bipolar Evaluar el papel de específico de los sistemas de provisión de servicios en el	Esta guía contiene recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo del Trastorno bipolar para cada fase de la enfermedad, manía aguda, episodios mixtos y depresión bipolar, y la profilaxis de dichos episodios. Especifica el papel de la medicación para	Presentar recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento del trastorno bipolar

			tratamiento y aumento de la seguridad y monitorización, particularmente en la desregulación metabólica asociada al trastorno bipolar y su tratamiento	diferencias para futuros estudios.	visión sistemática de todas las evidencias científicas sobre el tratamiento de la manía aguda. Parte III: La intención es una visión sistemática de todas las evidencias científicas sobre el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.	manejo del Trastorno bipolar Integrar los puntos anteriores para ofrecer las mejores recomendaciones prácticas para el cuidado de personas con Trastorno bipolar durante las distintas fases de la enfermedad, incluyendo el comienzo del tratamiento, los episodios agudos y la recuperación Considerar los aspectos económicos de varios tratamientos de Trastorno bipolar.	estabilizar el ánimo y de tratamientos psicológicos como la terapia cognitiva y la psicoeducación.	
Población diana	Adultos (18 años o más) con Trastorno bipolar	Niños y adolescentes	Adultos, niños y adolescentes	Adultos, niños y adolescentes	Personas con Trastorno bipolar (depresión y manía) No especifica rangos de edad.	Adultos y niños de todas las edades con Trastorno bipolar	Adultos con trastorno bipolar.	Adultos (18 años o más) con trastorno afectivo bipolar
Principales	Eficacia del	Sintomatología	Adherencia a la	Adecuación de	No especificado	Remisión	No se	Adecuación de

variables de resultados	tratamiento evidenciada por morbilidad y mortalidad asociada al trastorno bipolar Efectos adversos del tratamiento	bipolar y tasa de remisión Incidencia y severidad de efectos secundarios de la medicación Nivel de limitación funcional	medicación Remisión Síntomas residuales Conducta suicida Recuperación funcional	herramientas diagnósticas (sensibilidad y especificidad) Aspectos relacionados con la nosología como género, incapacidad funcional, calidad de vida, juicios de valor, aspectos culturales, personalidad, utilidad clínica, conceptos dimensionales versus categoriales		Severidad de los episodios Riesgo de autolesión Experiencia de familias y cuidadores Papel de los servicios de salud primarios y especializados en el manejo Seguridad y efectividad de los fármacos Embarazo y periodo perinatal en trastorno bipolar Monitorización física Efectividad del tratamiento psicológico Adherencia y respuesta al tratamiento	especifica	herramientas diagnósticas (sensibilidad y especificidad) Efectividad de los estabilizadores del ánimo Efectos adversos del tratamiento
Análisis de coste/eficacia	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí
Métodos de recogida de evidencias	búsquedas en bases de datos electrónicas	Búsqueda manual de la literatura publicada (fuentes primarias)	No se indica	No se indica	búsquedas en bases de datos electrónicas Embase –	búsquedas en bases de datos electrónicas Búsqueda manual de la literatura	Index Medicus/MEDLINE/ EMBASE.	búsquedas en bases de datos electrónicas

		Búsqueda manual de la literatura publicada (fuentes secundarias) búsquedas en bases de datos electrónicas				publicada		
Descripción de métodos empleados para recoger la evidencia	Sí se describe	Sí se describe	Sí se describe	No se describe	Sí se describe	Sí se describe	Sí se describe	Sí se describe
Métodos empleados para valorar la calidad de la recogida de evidencias	Consenso de Comité de Expertos	No se indica	Periodic Health Examination classification according to the canadian task force	Ponderación según criterios especificados	Consenso de expertos	Criterios de elegibilidad clínica Criterios de elegibilidad metodológica	Ponderación según criterios especificados)	Ponderación según criterios especificados
Valoración de la fuerza de las evidencias	No aplicable	No aplicable	Niveles de evidencia 1 Metanálisis o estudios doble ciego replicados, Estudios aleatorizados con grupo placebo 2. Al menos un estudio doble ciego aleatorizado con grupo placebo	++++ Datos robustos sobre validez diagnóstica; +++ datos moderados ++ ; datos débiles +; datos muy débiles + sin datos, o con controversia;	Partes I y II: La evidencia fue resumida y categorizada para valorar posibles sesgos. (Shekelle et al 1999). Cada intervención farmacológica fue evaluada en eficacia (seguridad, efectos	Niveles de evidencia para los estudios 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo 1+ Metanálisis	Niveles de Evidencia Nivel 1 evidencias de revisiones sistemáticas de los estudios aleatorizados relevantes Nivel 2 Evidencia de al menos un estudio aleatorizado bien diseñado	Niveles de Evidencia 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo 1+ Metanálisis

			<p>3. estudios prospectivos con al menos 10 sujetos</p> <p>4. opinión de expertos</p>		<p>secundarios), posibilidad de uso y disponibilidad en distintos países. En vista de los altos precios de los tratamientos, no se tomó el precio en consideración. Se decidió utilizar criterios menos rígidos y tener más presente los estudios a largo plazo</p> <p>Parte III: Para valorar el grado de recomendaciones de cada intervención se emplea una versión modificada de las recomendaciones PORT (Lehman and Steinwachs 1998) w.</p>	<p>bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.</p> <p>1 Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.</p> <p>2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal</p> <p>2+: Estudios de cohortes o de casos y</p>	<p>Nivel 3-1 Evidencia de al menos un estudio quasi-aleatorizado Nivel 3-2] Evidencia de estudios comparativos con controles. Estudios no aleatorizados (cohortes), estudios caso-control, o series temporales interrumpidas con grupo control Nivel 3-3 Evidencia de estudios comparativos retrospectivos, dos o más estudios con una sola rama, o series temporales interrumpidas sin un grupo control Nivel 4 Evidencia de series de casos, post-test o pre-test/post-test Nivel 5-1</p>	<p>bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.</p> <p>1 Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.</p> <p>2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal</p> <p>2+: Estudios de cohortes o de casos y</p>
--	--	--	---	--	--	--	---	--

						<p>controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.</p> <p>2-: Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.</p> <p>3: Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos</p> <p>4: Opinión de expertos</p> <p>Niveles de evidencia para estudios de diagnóstico:</p> <p>Ia: Revisión sistemática</p> <p>Ib: Estudios nivel -1</p> <p>II: Estudios nivel -2</p> <p>Revisión</p>	<p>Consenso de expertos con método riguroso (ej. Delphi)</p> <p>Nivel 5-2</p> <p>Consenso de expertos sin metodología</p>	<p>controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.</p> <p>2-: Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.</p> <p>3: Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos</p> <p>4: Opinión de expertos</p>
--	--	--	--	--	--	---	---	---

						sistemática de estudios nivel -1 III: Estudios nivel -3 Revisión sistemática de estudios nivel -3 IV: Consenso de expertos		
Métodos empleados en la valoración de la evidencia	Revisión de metanálisis y revisiones sistemáticas con tablas de evidencia	Revisión	Basado en la eficacia de la intervención y la tolerabilidad, efectos adversos.	Revisión	Revisión	Revisión sistemática Tablas de evidencia	Revisión de metanálisis y revisiones sistemáticas con tablas de evidencia	Revisión de metanálisis y revisiones sistemáticas con tablas de evidencia
Métodos empleados para formular recomendaciones	Consenso de expertos	Consenso de expertos	Indicado arriba	Consenso de expertos	Consenso de expertos	Consenso de expertos	Consenso de expertos	Consenso de expertos
Descripción métodos empleados para formular recomendaciones	Se formó un grupo de expertos para cada tema de la guía. Todos los grupos los formaron clínicos con distinta experiencia en el tema. Se emplearon las normas de Steering Committee para	Recomendaciones basadas en la revisión de la literatura y el consenso de expertos	Indicado arriba	Recomendaciones basadas en la revisión de la literatura y el consenso de expertos	Combinan elementos basados en la evidencia y el consenso de expertos. Los tratamientos se organizan en las categorías de depresión bipolar y manía y profilaxis, aunque el trastorno bipolar	Todo el proceso se indica en: "Guidelines Manual 2008 Consultation", disponible en la web NICE Las recomendaciones se valoraron en función de su apoyo en evidencias. Se hizo valorando la	Recomendaciones basadas en la evidencia disponible (estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas) de tratamientos del trastorno bipolar. Ante la falta de evidencia, se incorporan otros datos.	El proceso de síntesis de la evidencia se describe en "SIGN 50: A Guideline Developers' Handbook." (Edinburgh [UK]: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [SIGN; no. 50],

	evaluar la evidencia y redactar recomendaciones				sea una entidad muy variable.	calidad de cada estudio (listas de criterios) y la opinión de expertos.		Las recomendaciones distinguen si están basadas en evidencias fuertes o débiles. Esto se hace valorando la calidad de los diseños de los estudios y (quizá más subjetivo) las opiniones sobre su consistencia, relevancia clínica, y validez externa de todo el cuerpo de evidencias. Se pretende llegar a recomendaciones basadas en la evidencia pero con aplicabilidad en Escocia.
Valoración de la fuerza de las recomendaciones	Cada recomendación se encuadra en una categoría [I] Mucha evidencia científica [II] Evidencia	[MS] standards Mínimos. Recomendaciones basadas en evidencias de alta calidad que coinciden con el consenso de	Primer nivel: evidencias 1 o 2 con consenso clínico sobre efectividad y seguridad Segundo nivel: evidencia 3 o	No se indican	Partes I y II: <u>Combinan elementos de la evidencia recogida y el consenso de expertos. Tres niveles de</u>	Grado A – por lo menos un estudio bien diseñado y otras evidencias de calidad Grado B – estudios bien	No especificado	Grado A: Al menos un metanálisis, revisión sistemática o estudio aleatorizado de calidad alta y

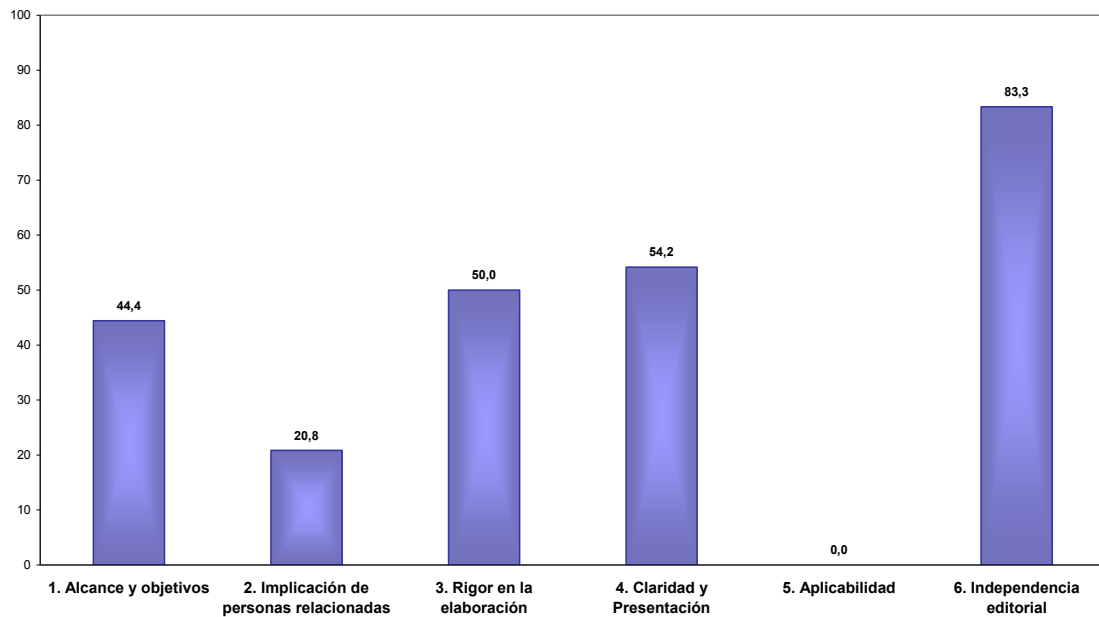
	moderada. [III] Recomendación en determinadas circunstancias.	expertos. [CG] Guías clínicas. Basadas en evidencias fuertes y el consenso clínico. [OP] Opcionales. Prácticas no obligatorias. No hay datos suficientes ni consenso para apoyarlas. [NE] Not endorsed : prácticas inefectivas o contraindicadas.	superior con consenso clínico sobre efectividad y seguridad Tercer nivel: evidencia 4 o superior con consenso clínico sobre efectividad y seguridad No se deben recomendar los niveles 1 y 2 por falta de evidencia		<u>gradación.</u> <u>Parte III: Cuatro grados de recomendación basados en sistema PORT</u>	diseñados pero no aleatorizados Grado C – Comité de expertos sin evidencia disponible Buena práctica clínica- recomendado por consenso de los elaboradores de la guía		extrapolable a la población diana Grado B: Evidencia de estudios con calidad media y extrapolable a la población diana Grado C: Evidencia de estudios de calidad media/baja extrapolable a población diana Grado D: nivel de evidencia bajo Buena práctica clínica: basada en el criterio de los elaboradores
Método de validación de la guía	Revisión por partes interna y externa	Revisión por partes interna y externa	Revisión por partes externa	Revisión por partes independiente	Revisión por partes interna	Revisión por partes interna y externa	Revisión por partes externa	Revisión por partes interna y externa
Descripción del método de validación de la guía	Elaborado con ayuda de American Psychiatric Association Steering Committee on Practice Guidelines. Todo	Los aspectos relacionados con práctica se revisaron en el congreso anual de 2005 de American Academy of Child and	No lo especifica	Cada artículo se revisó independientemente por autores distintos.	No lo especifica	Los socios tuvieron oportunidad de identificar aspectos mejorables de la guía. El grupo elaborador revisó las propuestas.	No lo especifica	En el Congreso Nacional de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) se presentó la guía para su revisión.

	el proceso de elaboración se describe en un documento de Department of Quality Improvement and Psychiatric Services: the "American Psychiatric Association Guideline Development Process"	Adolescent Psychiatry (AACAP). El grupo de expertos lo componían miembros de la AACAP y un grupo independiente.				Concluida la revisión, se elaboraron las recomendaciones definitivas. NICE aprobó la guía tras la revisión.		Noviembre 2003 La guía estuvo disponible en versión borrador para recoger las posibles propuestas. Un grupo de expertos independiente revisó también el borrador atendiendo a su claridad en las recomendaciones y a la evidencia que las soporta. Finalmente, un grupo de expertos de SIGN revisó que los comentarios de los revisores se incorporaran adecuadamente .
Algoritmo clínico?	No	No	Sí	No	<u>Si</u>	Sí	Sí	No
Desarrollo de implementación?	Sí	No	No	No	<u>No</u>	Sí	No	Sí
Tiene	No	No	Sí	No	<u>No</u>	Sí	No	No

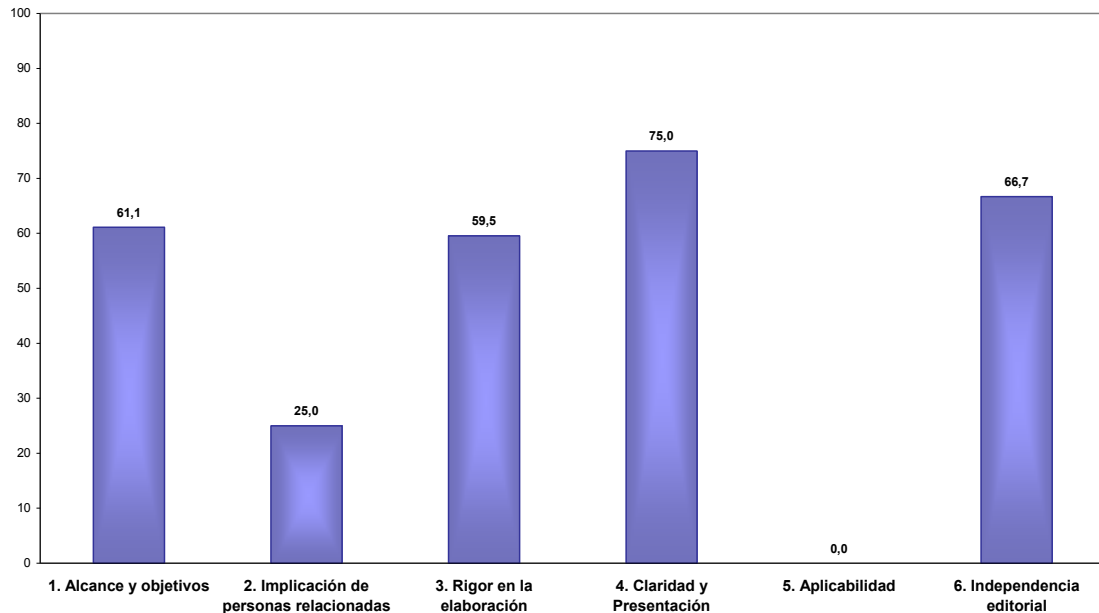
información para pacientes?			Conceptos clave: libro para pacientes					
Recomendaciones principales	Accesibles http://www.guideline.gov/browse/archive.aspx?type=2#1188	Accesibles http://www.guideline.gov/content.aspx?id=10548#1188	No recogidas en el análisis de NGC	No recogidas en el análisis de NGC	No recogidas en el análisis de NGC	Accesibles		Accesibles http://www.guideline.gov/browse/archive.aspx?type=2#1188
Texto Completo	Accesible http://www.psychpract.treatguides.org/practiceguide.cfm	Accesible http://www.aacap.org/page/Practice+Parameters	http://www.canmat.org/resources/PDF/Bipolar_Guidelines.pdf	Accesible http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199230?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum	Accesible WFSBP: http://www.wfsbp.org/treatment-guidelines/bipolar-disorders.html	Accesible http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG38fullguideline.pdf	Accesible http://www.ranzcp.org/images/stories/ranzcp-attachments/Resources/Publications/CPG/Australian_Versions/AUS_Bipolar_disorder.pdf	Accesible http://www.sign.ac.uk/pdf/sign82.pdf

Gráficas de las dimensiones del Appraisal of Guidelines Research and Evaluation de cada una de las Guías de Práctica Clínica seleccionadas

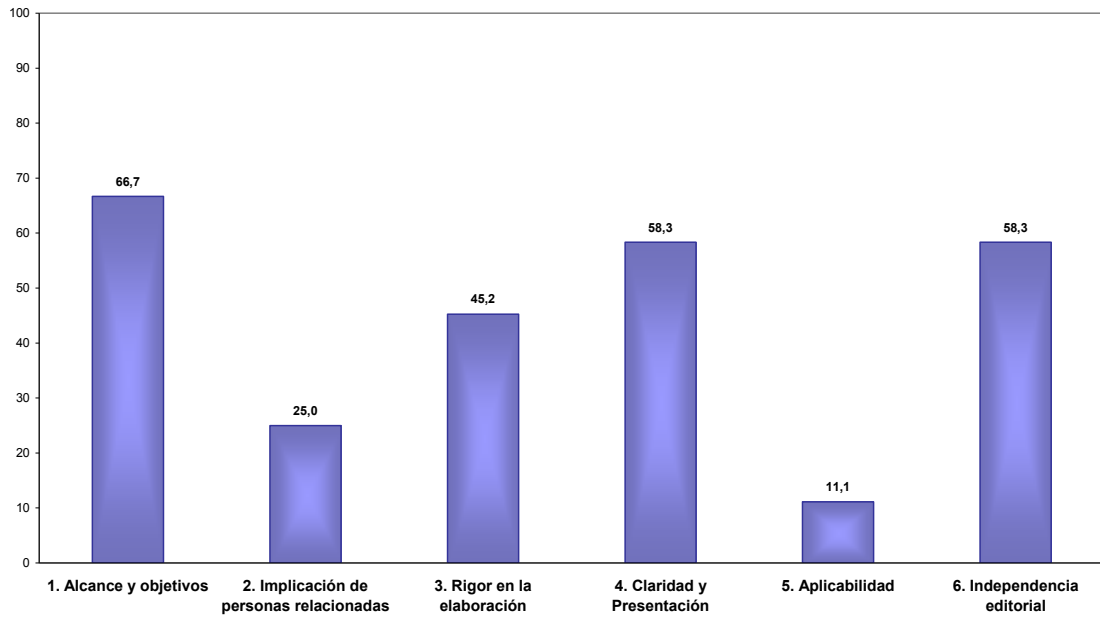
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry



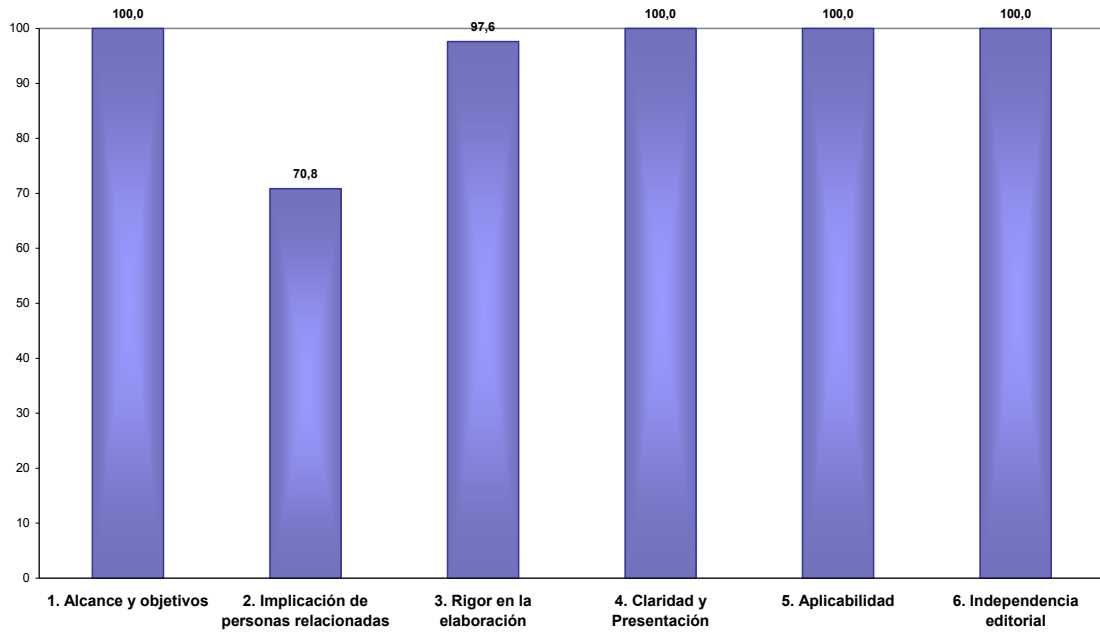
American Psychiatric Association



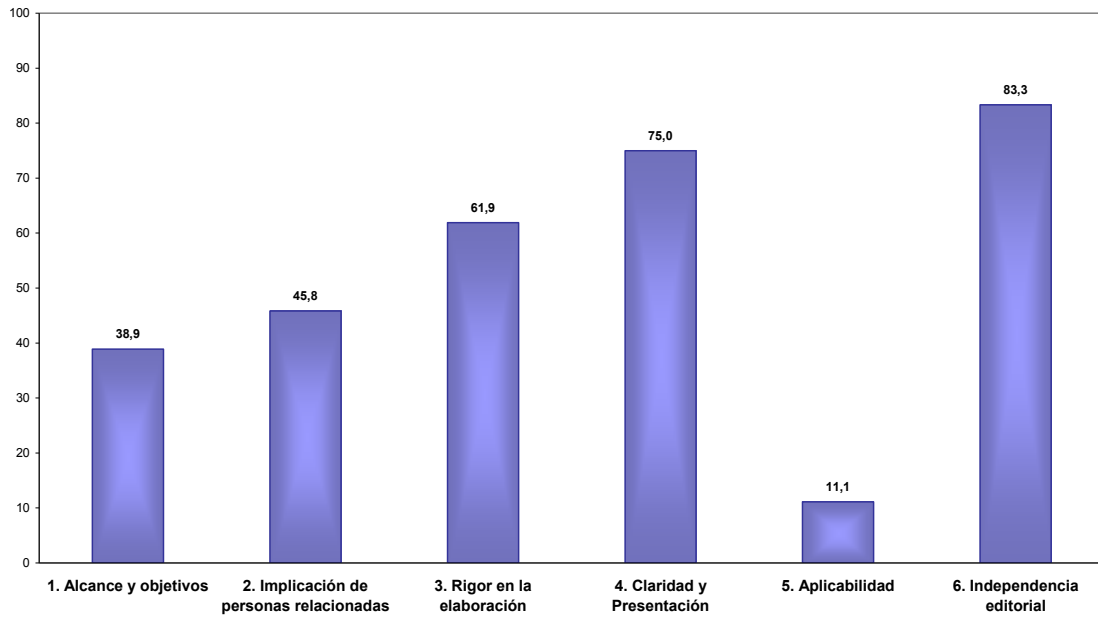
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment



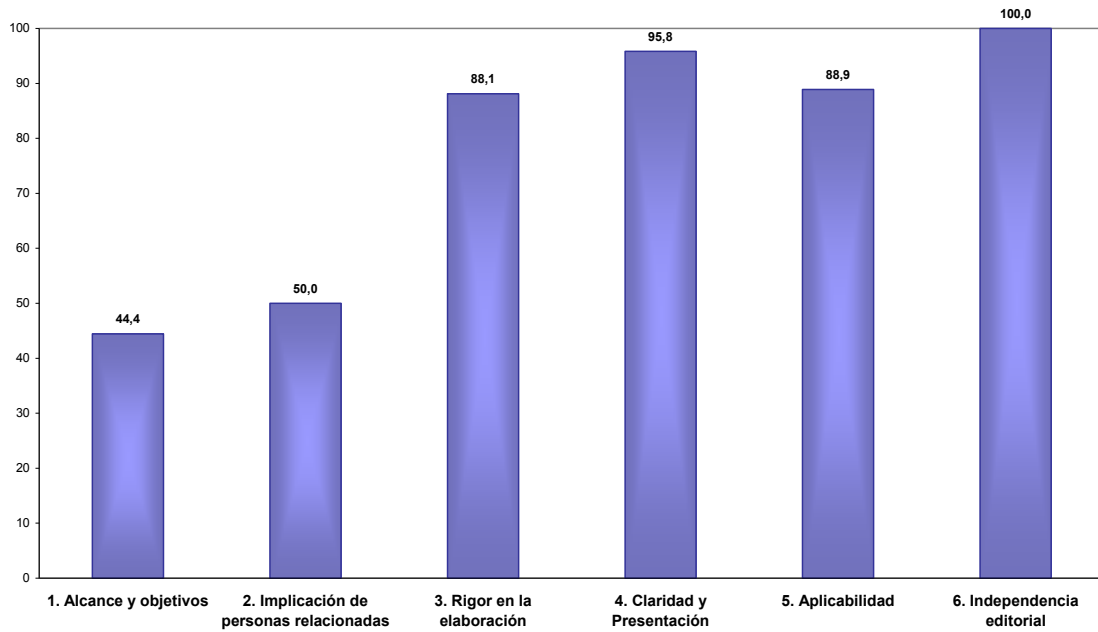
National Institute for Clinical Excellence



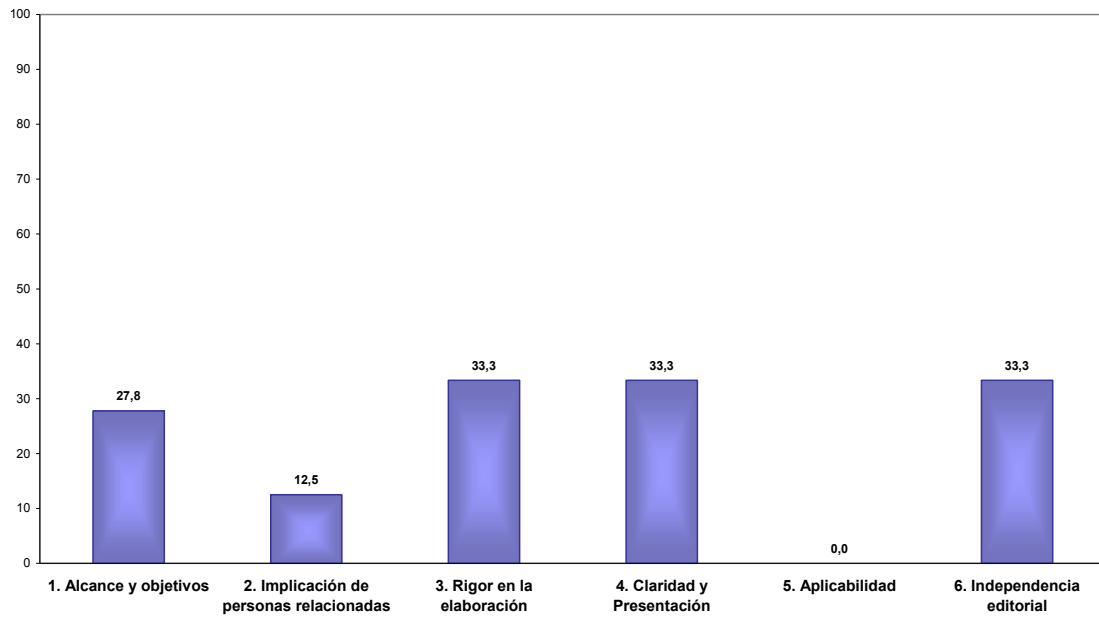
The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists



Scottish Intercollegiate Guidelines Network



World Federation of Societies of Biological Psychiatry



Comparativa de los valores de las dimensiones del *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* en las Guías de Práctica Clínica seleccionadas

	Alcance y objetivos	Participación de los implicados	Rigor en la elaboración	Claridad y presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry	44.4	20.8	50.0	54.2	0	83.3
American Psychiatric Association	61.1	25.0	59.5	75	0	66.7
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	66.7	25.0	45.2	58.3	11.1	58.3
National Institute for Clinical Excellence	100	70.8	97.6	100	100	100
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	38.9	45.8	61.9	75.0	11.1	83.3
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	44.4	50.0	88.1	95.8	88.9	100
World Federation of Societies of Biological Psychiatry	27.8	12.5	33.3	33.3	0	33.3

Anexo 11. Búsquedas bibliográficas y estrategias utilizadas

Estrategia de búsqueda

Se describe sólo una de las realizadas en Pubmed. Las otras son análogas a esta, precisando de cambios en la sintaxis y conectores para adaptarse a los motores de búsqueda de cada base de datos.

1. Delimitación del tema: Trastorno Bipolar (todos los conceptos relacionados y sus posibles sinónimos

(((((disorder* OR depress*) AND ((bipolar OR bi polar)))) OR ((hypomani* OR mania* OR manic*) OR (((cyclothymi* OR rapid* OR ultradian*) AND ((cycl* OR cyclin* OR cycling)) OR ((RCBD)))))) OR ((bipolar disorder)))

2. Delimitación de tipo de documentos dentro de los campos MeSH (Medical Subject Headings): Revisión sistemática, Meta-análisis

Systematic[sb] OR ((meta analys* [Title/Abstract] OR systematic review [Title/Abstract]) OR ("Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])

Se aplicaron las dos búsquedas consecutivamente. Posteriormente, se aplicaron los siguientes filtros:

-Filtro Idiomático: Inglés y Castellano.

-Filtro Cronológico: Desde 01-01-2005 hasta 31-12-2009.

Terminada la búsqueda automatizada, los coordinadores de cada grupo se encargaron de la actualización e inclusión de las referencias publicadas desde entonces hasta el momento de clausurar el periodo de revisión (octubre de 2011).

En los talleres y reuniones de coordinación se propuso incluir también pósters y ponencias presentadas a eventos científicos recientes, considerando ese material como el paso previo a la publicación de artículos relevantes plenamente integrables en el cuerpo de evidencias a evaluar. Si bien no se llegó a evaluar ninguna de estas referencias para su inclusión en la guía, los coordinadores valoraron en cada caso la importancia de ese material.

Se incluye a continuación los detalles de la búsqueda en Pubmed:

Sintaxis completa de la búsqueda bibliográfica en Pubmed

(((((disorder[All Fields] OR disorder/acute[All Fields] OR disorder/ad/hd[All Fields] OR disorder/adult[All Fields] OR disorder/aggression[All Fields] OR disorder/agoraphobia[All Fields] OR disorder/alcohol[All Fields] OR disorder/alcoholic[All Fields] OR disorder/asperger's[All Fields] OR disorder/attention[All Fields] OR disorder/atypical[All Fields] OR disorder/autism[All Fields] OR disorder/autism/schizophrenia[All Fields] OR disorder/back[All Fields] OR disorder/bd[All Fields] OR disorder/behavioral[All Fields] OR disorder/bipolar[All Fields] OR disorder/borderline[All Fields] OR disorder/bpd[All Fields] OR disorder/cheyne[All Fields] OR disorder/childhood[All Fields] OR disorder/chronic[All Fields] OR disorder/cluster[All Fields] OR disorder/complicated[All Fields] OR disorder/conduct[All Fields] OR disorder/craniofacial[All Fields] OR disorder/deficits[All Fields] OR disorder/delay[All Fields] OR disorder/dementia[All Fields] OR disorder/depressed[All Fields] OR disorder/depression[All Fields] OR disorder/depressive[All Fields] OR disorder/diagnosis[All Fields] OR disorder/disability[All Fields] OR disorder/disease[All Fields] OR disorder/disease/chemical[All Fields] OR disorder/disorganization[All Fields] OR disorder/disruptive[All Fields] OR disorder/dissociative[All Fields] OR disorder/disturbance[All Fields] OR disorder/disturbances[All Fields] OR disorder/dt[All Fields] OR disorder/dysexecutive[All Fields] OR disorder/dysphonetic[All Fields] OR disorder/dyspraxia[All Fields] OR disorder/dysthymic[All Fields] OR disorder/eating[All Fields] OR disorder/emotional[All Fields] OR disorder/endogenous[All Fields] OR disorder/etiology[All Fields] OR disorder/facet[All Fields] OR disorder/flexibility[All Fields] OR disorder/gait[All Fields] OR disorder/general[All Fields] OR disorder/generalized[All Fields] OR disorder/hallucinations[All Fields] OR disorder/hyperactivity[All Fields]

OR disorder/immigration[All Fields] OR disorder/inappropriate[All Fields] OR disorder/insomnia[All Fields] OR disorder/learning[All Fields] OR disorder/lymphoma[All Fields] OR disorder/lymphomatoid[All Fields] OR disorder/macrothrombocytopenia[All Fields] OR disorder/major[All Fields] OR disorder/malingering[All Fields] OR disorder/mania[All Fields] OR disorder/mixed[All Fields] OR disorder/myelodysplastic[All Fields] OR disorder/myofascial[All Fields] OR disorder/no[All Fields] OR disorder/ocb[All Fields] OR disorder/oppositional[All Fields] OR disorder/order[All Fields] OR disorder/orofacial[All Fields] OR disorder/other[All Fields] OR disorder/overanxious[All Fields] OR disorder/p[All Fields] OR disorder/panic[All Fields] OR disorder/pervasive[All Fields] OR disorder/plasticity[All Fields] OR disorder/polymorphous[All Fields] OR disorder/postural[All Fields] OR disorder/prion[All Fields] OR disorder/psychogenic[All Fields] OR disorder/psychopathy[All Fields] OR disorder/rehabilitation[All Fields] OR disorder/restless[All Fields] OR disorder/s[All Fields] OR disorder/schizophrenia[All Fields] OR disorder/school[All Fields] OR disorder/sciatica[All Fields] OR disorder/social[All Fields] OR disorder/stress[All Fields] OR disorder/substance[All Fields] OR disorder/suicide[All Fields] OR disorder/syndrome[All Fields] OR disorder/tobacco[All Fields] OR disorder/tourette[All Fields] OR disorder/tourette's[All Fields] OR disorder/trait[All Fields] OR disorder/transsexualism[All Fields] OR disorder/trauma[All Fields] OR disorder/treatment[All Fields] OR disorder/ultradian[All Fields] OR disorder/v[All Fields] OR disorder/verbal[All Fields] OR disorder/violence[All Fields] OR disorder/winter[All Fields] OR disorder'[All Fields] OR disorder''[All Fields] OR disorder's[All Fields] OR disorder4[All Fields] OR disorderand[All Fields] OR disorderd[All Fields] OR disordered[All Fields] OR disordered/anovulatory[All Fields] OR disordered/delayed[All Fields] OR disordered/depressed[All Fields] OR disordered/diffused[All Fields] OR disordered/disordered[All Fields] OR disordered/irregular[All Fields] OR disordered/learning[All Fields] OR disordered/less[All Fields] OR disordered/liquid[All Fields] OR disordered/psychotic[All Fields] OR disordered/unstructured[All Fields] OR disordered/voice[All Fields] OR disordered'[All Fields] OR disorderedness[All Fields] OR disorders[All Fields] OR disordering[All Fields] OR disordering/spacing[All Fields] OR disordering/vesiculation[All Fields] OR disorderings[All Fields] OR disorderis[All Fields] OR disorderless[All Fields] OR disorderlines[All Fields] OR disorderliness[All Fields] OR disorderliness/dislike[All Fields] OR disorderliness'[All Fields] OR disorderlinesss[All Fields] OR disorderly[All Fields] OR disorderm[All Fields] OR disorderness[All Fields] OR disorderproblems[All Fields] OR disorders[All Fields] OR disorders[All Fields] OR disorders/abnormal[All Fields] OR disorders/abnormalities/unhealthy[All Fields] OR disorders/academic[All Fields] OR disorders/acute[All Fields] OR disorders/adhd[All Fields] OR disorders/adhd/damp[All Fields] OR disorders/ailments[All Fields] OR disorders/alzheimer's[All Fields] OR disorders/among[All Fields] OR disorders/and[All Fields] OR disorders/anemia[All Fields] OR disorders/antisocial[All Fields] OR disorders/anxiety[All Fields] OR disorders/apnea[All Fields] OR disorders/autism[All Fields] OR disorders/autistic[All Fields] OR disorders/bacteriology[All Fields] OR disorders/behaviors[All Fields] OR disorders/bipolar[All Fields] OR disorders/blood[All Fields] OR disorders/cancer[All Fields] OR disorders/case[All Fields] OR disorders/cerebrospinal[All Fields] OR disorders/chemistry[All Fields] OR disorders/circadian[All Fields] OR disorders/complaints[All Fields] OR disorders/complications[All Fields] OR disorders/conditions[All Fields] OR disorders/deficiency[All Fields] OR disorders/degeneration[All Fields] OR disorders/delinquency[All Fields] OR disorders/department[All Fields] OR disorders/depression[All Fields] OR disorders/developmental[All Fields] OR disorders/diagnosis[All Fields] OR disorders/diagnostic[All Fields] OR disorders/diarrhea[All Fields] OR disorders/differential[All Fields] OR disorders/disabilities[All Fields] OR disorders/discomfort[All Fields] OR disorders/disease[All Fields] OR disorders/diseases[All Fields] OR disorders/disordered[All Fields] OR disorders/distorted[All Fields] OR disorders/disturbances[All Fields] OR disorders/drug[All Fields] OR disorders/dysphagia[All Fields] OR disorders/dyspraxia[All Fields] OR disorders/economics[All Fields] OR disorders/epidemiology[All Fields] OR disorders/epilepsy[All Fields] OR disorders/etiology[All Fields] OR disorders/experimental[All Fields] OR disorders/genetic[All Fields] OR disorders/genetics[All Fields] OR disorders/handicaps[All Fields] OR disorders/heredity[All Fields] OR disorders/history[All Fields] OR disorders/hospitals[All Fields] OR disorders/hypercholesterolemia[All Fields] OR disorders/hypothyroidism[All Fields] OR disorders/immunology[All Fields] OR disorders/in[All Fields] OR disorders/inappropriate[All Fields] OR disorders/injury[All Fields] OR disorders/ised[All Fields] OR disorders/jurisprudence[All Fields] OR disorders/learning[All Fields] OR disorders/legislation[All Fields] OR disorders/leukemia[All Fields] OR disorders/macrothrombocytopenia[All Fields] OR disorders/major[All Fields] OR disorders/malignancies[All Fields] OR disorders/manifestations[All Fields] OR disorders/mental[All Fields] OR disorders/metabolic[All Fields] OR disorders/metabolism[All Fields] OR disorders/microbiology[All Fields] OR disorders/motor[All Fields] OR disorders/myelodysplastic[All Fields] OR disorders/national[All Fields] OR disorders/neurodevelopmental[All Fields] OR disorders/neurotic[All Fields] OR disorders/nih[All Fields] OR disorders/nursing[All Fields] OR disorders/nutrition[All Fields] OR disorders/pathology[All Fields] OR disorders/pelvic[All Fields] OR disorders/personal[All Fields] OR disorders/phenomena[All Fields] OR disorders/physiology[All Fields]

OR disorders/prematurity[All Fields] OR disorders/premenstrual[All Fields] OR disorders/prevention[All Fields] OR disorders/problems[All Fields] OR disorders/psychiatric[All Fields] OR disorders/psychology[All Fields] OR disorders/pulmonary[All Fields] OR disorders/radiography[All Fields] OR disorders/raynaud[All Fields] OR disorders/rehabilitation[All Fields] OR disorders/restless[All Fields] OR disorders/results[All Fields] OR disorders/sociology[All Fields] OR disorders/spongiform[All Fields] OR disorders/statistics[All Fields] OR disorders/stress[All Fields] OR disorders/stroke[All Fields] OR disorders/subsyndromal[All Fields] OR disorders/suicidality[All Fields] OR disorders/suicide[All Fields] OR disorders/surgery[All Fields] OR disorders/symptoms[All Fields] OR disorders/syndrome[All Fields] OR disorders/syndromes[All Fields] OR disorders/tb[All Fields] OR disorders/the[All Fields] OR disorders/therapy[All Fields] OR disorders/tic[All Fields] OR disorders/traits[All Fields] OR disorders/treatment[All Fields] OR disorders/university[All Fields] OR disorders/urine[All Fields] OR disorders/veterans[All Fields] OR disorders/veterinary[All Fields] OR disorders/world[All Fields] OR disorders'[All Fields] OR disorders''[All Fields] OR disorders's[All Fields] OR disorders1[All Fields] OR disordersa[All Fields] OR disordersafter[All Fields] OR disordersand[All Fields] OR disordersas[All Fields] OR disordersin[All Fields] OR disordersit[All Fields] OR disordersmembers[All Fields] OR disordersof[All Fields] OR disorderon[All Fields] OR disorderss[All Fields] OR disordersturbances[All Fields] OR disordersuniversity[All Fields] OR disorderveterans[All Fields] OR disorderws[All Fields] OR (depress[All Fields] OR depress/anxious[All Fields] OR depress/promote[All Fields] OR depressa[All Fields] OR depressability[All Fields] OR depressan[All Fields] OR depressant[All Fields] OR depressant/anticonvulsant[All Fields] OR depressant/antidepressant[All Fields] OR depressant/convulsant[All Fields] OR depressant'[All Fields] OR depressantami[All Fields] OR depressantov[All Fields] OR depressants[All Fields] OR depressants/antagonists[All Fields] OR depressants/narcotics[All Fields] OR depressants/neurotropical[All Fields] OR depressants/pharmacology[All Fields] OR depressants/therapy[All Fields] OR depressants'[All Fields] OR depressao[All Fields] OR depressaria[All Fields] OR depresso[All Fields] OR depressed[All Fields] OR depressed/absent[All Fields] OR depressed/anxious[All Fields] OR depressed/apathetic[All Fields] OR depressed/arrest[All Fields] OR depressed/asphyxiated[All Fields] OR depressed/behavior[All Fields] OR depressed/comorbid[All Fields] OR depressed/control[All Fields] OR depressed/defective[All Fields] OR depressed/disruptive[All Fields] OR depressed/distressed[All Fields] OR depressed/dl/dt[All Fields] OR depressed/dysfunctional[All Fields] OR depressed/dysphoric[All Fields] OR depressed/dysthymic[All Fields] OR depressed/elated[All Fields] OR depressed/elevated[All Fields] OR depressed/fatigued[All Fields] OR depressed/flat[All Fields] OR depressed/inhibited[All Fields] OR depressed/interpersonally[All Fields] OR depressed/less[All Fields] OR depressed/lost[All Fields] OR depressed/manic[All Fields] OR depressed/minimal[All Fields] OR depressed/mixed[All Fields] OR depressed/negative[All Fields] OR depressed/no[All Fields] OR depressed/non[All Fields] OR depressed/nonabused[All Fields] OR depressed/nondepressed[All Fields] OR depressed/not[All Fields] OR depressed/prolonged[All Fields] OR depressed/stressed[All Fields] OR depressed/suicidal[All Fields] OR depressed/suicide[All Fields] OR depressed/type[All Fields] OR depressed/withdrawn[All Fields] OR depressed'[All Fields] OR depressoed[All Fields] OR depressoion[All Fields] OR depressent[All Fields] OR depresser[All Fields] OR depresses[All Fields] OR depressesed[All Fields] OR depressess[All Fields] OR depressoeur[All Fields] OR depressoeurs[All Fields] OR depressoieux[All Fields] OR depressi[All Fields] OR depressia[All Fields] OR depressiakh[All Fields] OR depressiami[All Fields] OR depressibilit[All Fields] OR depressibility[All Fields] OR depressible[All Fields] OR depressibles[All Fields] OR depressiceps[All Fields] OR depressicornis[All Fields] OR depressie[All Fields] OR depressie'[All Fields] OR depressiebehandeling[All Fields] OR depressief[All Fields] OR depressieherkenningschaal[All Fields] OR depressieherkenningschaal'[All Fields] OR depressie[All Fields] OR depressielijst[All Fields] OR depressies[All Fields] OR depressietoestanden[All Fields] OR depressieve[All Fields] OR depressievragenlijst[All Fields] OR depressiewe[All Fields] OR depressif[All Fields] OR depressiform[All Fields] OR depressifs[All Fields] OR depressigyra[All Fields] OR depressii[All Fields] OR depressiia[All Fields] OR depressiikh[All Fields] OR depressiiami[All Fields] OR depressiiu[All Fields] OR depressiivisen[All Fields] OR depressiiviset[All Fields] OR depressiivisyys[All Fields] OR depressil6i[All Fields] OR depressin[All Fields] OR depressina[All Fields] OR depressine[All Fields] OR depressing[All Fields] OR depressing'[All Fields] OR depressingly[All Fields] OR depressinom[All Fields] OR depressins[All Fields] OR depressio[All Fields] OR depressioalittiuden[All Fields] OR depressiogene[All Fields] OR depressiogenic[All Fields] OR depressiok[All Fields] OR depressiokrol[All Fields] OR depressiolaake[All Fields] OR depressiolaakkeet[All Fields] OR depressiolaakkeiden[All Fields] OR depressiolaakkeilla[All Fields] OR depression[All Fields] OR depression/48[All Fields] OR depression/adduction[All Fields] OR depression/adjustment[All Fields] OR depression/affective[All Fields] OR depression/anger[All Fields] OR depression/anhedonia[All Fields] OR depression/antidepressant[All Fields] OR depression/antidepressants[All Fields] OR depression/anxiety[All Fields] OR depression/anxiety/mood[All Fields] OR depression/anxiety/seasonal[All Fields] OR depression/apathy[All Fields] OR

depression/apathy/psychosomatic[All Fields] OR depression/apathy/withdrawal[All Fields] OR depression/apnea[All Fields] OR depression/asphyxia[All Fields] OR depression/attempted[All Fields] OR depression/awareness[All Fields] OR depression/behavioral[All Fields] OR depression/bipolar[All Fields] OR depression/blood[All Fields] OR depression/blues[All Fields] OR depression/cad[All Fields] OR depression/cancer[All Fields] OR depression/case[All Fields] OR depression/classification[All Fields] OR depression/cognitive[All Fields] OR depression/comparison[All Fields] OR depression/complications[All Fields] OR depression/conduct[All Fields] OR depression/crying[All Fields] OR depression/cytosolic[All Fields] OR depression/dejection[All Fields] OR depression/dementia[All Fields] OR depression/demoralization[All Fields] OR depression/dependence[All Fields] OR depression/depotiation[All Fields] OR depression/depressed[All Fields] OR depression/depression[All Fields] OR depression/depressive[All Fields] OR depression/diabetes[All Fields] OR depression/diagnosis[All Fields] OR depression/differential[All Fields] OR depression/disability[All Fields] OR depression/distress[All Fields] OR depression/dysphoria[All Fields] OR depression/dysthymia[All Fields] OR depression/dysthymia[All Fields] OR depression/dysthymic[All Fields] OR depression/economics[All Fields] OR depression/elation[All Fields] OR depression/elevation[All Fields] OR depression/emotion[All Fields] OR depression/emotional[All Fields] OR depression/enhancement[All Fields] OR depression/enzymology[All Fields] OR depression/epidemiology[All Fields] OR depression/ethnology[All Fields] OR depression/etiology[All Fields] OR depression/excessive[All Fields] OR depression/experimental[All Fields] OR depression/exposure[All Fields] OR depression/facilitation[All Fields] OR depression/fatigue[All Fields] OR depression/fear[All Fields] OR depression/fss[All Fields] OR depression/general[All Fields] OR depression/generalized[All Fields] OR depression/genetics[All Fields] OR depression/global[All Fields] OR depression/guilt/stress[All Fields] OR depression/headache[All Fields] OR depression/heart[All Fields] OR depression/helplessness[All Fields] OR depression/heterosis[All Fields] OR depression/high[All Fields] OR depression/history[All Fields] OR depression/hopelessness[All Fields] OR depression/hostility[All Fields] OR depression/immunology[All Fields] OR depression/in[All Fields] OR depression/inhibition[All Fields] OR depression/injury[All Fields] OR depression/internalizing[All Fields] OR depression/irritability[All Fields] OR depression/isolation[All Fields] OR depression/learned[All Fields] OR depression/left[All Fields] OR depression/lh[All Fields] OR depression/listlessness[All Fields] OR depression/lld[All Fields] OR depression/low[All Fields] OR depression/major[All Fields] OR depression/malaise[All Fields] OR depression/mania[All Fields] OR depression/manic[All Fields] OR depression/manifestations[All Fields] OR depression/melancholia[All Fields] OR depression/mental[All Fields] OR depression/metabolism[All Fields] OR depression/microbiology[All Fields] OR depression/misery[All Fields] OR depression/mood[All Fields] OR depression/mood/negative[All Fields] OR depression/morning[All Fields] OR depression/mortality[All Fields] OR depression/negative[All Fields] OR depression/no[All Fields] OR depression/nursing[All Fields] OR depression/or[All Fields] OR depression/other[All Fields] OR depression/pain[All Fields] OR depression/pain/dyspnea[All Fields] OR depression/panic[All Fields] OR depression/parasitology[All Fields] OR depression/parkinson[All Fields] OR depression/pathological[All Fields] OR depression/pathology[All Fields] OR depression/pessimism[All Fields] OR depression/physiology[All Fields] OR depression/physiopathology[All Fields] OR depression/potiation[All Fields] OR depression/powerlessness[All Fields] OR depression/psychology[All Fields] OR depression/psychosis[All Fields] OR depression/ptsd[All Fields] OR depression/radiography[All Fields] OR depression/rehabilitation[All Fields] OR depression/retardation[All Fields] OR depression/sadness[All Fields] OR depression/sedation[All Fields] OR depression/self[All Fields] OR depression/sickness[All Fields] OR depression/social[All Fields] OR depression/sociology[All Fields] OR depression/somatisierungsstörung[All Fields] OR depression/somatization[All Fields] OR depression/spreading[All Fields] OR depression/st[All Fields] OR depression/statistics[All Fields] OR depression/stress[All Fields] OR depression/suicidal[All Fields] OR depression/suicidality[All Fields] OR depression/suicide[All Fields] OR depression/surgery[All Fields] OR depression/susceptibility[All Fields] OR depression/symptoms[All Fields] OR depression/termination[All Fields] OR depression/therapy[All Fields] OR depression/traumatic[All Fields] OR depression/twi/lbbb[All Fields] OR depression/type[All Fields] OR depression/ultrasonography[All Fields] OR depression/unhappiness[All Fields] OR depression/unipolar[All Fields] OR depression/urine[All Fields] OR depression/vigilance[All Fields] OR depression/virology[All Fields] OR depression/vitality[All Fields] OR depression/vulnerability[All Fields] OR depression/watt[All Fields] OR depression/withdrawal[All Fields] OR depression/wrist[All Fields] OR depression'[All Fields] OR depression's[All Fields] OR depression[All Fields] OR depression[All Fields] OR depressionbipolarclinic[All Fields] OR depressione[All Fields] OR depressioner[All Fields] OR depressionens[All Fields] OR depressioner[All Fields] OR depressionevoking[All Fields] OR depressioni[All Fields] OR depressioniclotimiche[All Fields] OR depressionless[All Fields] OR depressionlike[All Fields] OR depressionnogo[All Fields] OR depressionogenic[All Fields] OR depressions[All Fields] OR depressions/holes[All Fields] OR depressions/mm2[All Fields] OR

depressions'[All Fields] OR depressionsabgrenzung[All Fields] OR depressionsaequivalent[All Fields] OR depressionsapparate[All Fields] OR depressionsbedingen[All Fields] OR depressionsbeginns[All Fields] OR depressionsbegrebet[All Fields] OR depressionsbegriffes[All Fields] OR depressionsbehandling[All Fields] OR depressionsbehandlingen[All Fields] OR depressionsbehandlung[All Fields] OR depressionsbetinget[All Fields] OR depressionsdiagnose[All Fields] OR depressionsdiagnostik[All Fields] OR depressionsersatz[All Fields] OR depressionsersienungen[All Fields] OR depressionsfall[All Fields] OR depressionsform[All Fields] OR depressionsformen[All Fields] OR depressionsforschung[All Fields] OR depressionsforschungsaftteilung[All Fields] OR depressionsforskningen[All Fields] OR depressionsgebietes[All Fields] OR depressionshaufigkeit[All Fields] OR depressionsimmunitat[All Fields] OR depressionsinventar[All Fields] OR depressionsinventars[All Fields] OR depressionskonzept[All Fields] OR depressionsmodellen[All Fields] OR depressionsneurose[All Fields] OR depressionsquotienten[All Fields] OR depressionsrecidiv[All Fields] OR depressionsrisiko[All Fields] OR depressionsrisken[All Fields] OR depressionssation[All Fields] OR depressionsscreening[All Fields] OR depressionsscreenings[All Fields] OR depressionssjukdomar[All Fields] OR depressionsskala[All Fields] OR depressionsskalen[All Fields] OR depressionsskele[All Fields] OR depressionsspezifischer[All Fields] OR depressionssstation[All Fields] OR depressionssstationen[All Fields] OR depressionssygdom[All Fields] OR depressionssygdommen[All Fields] OR depressionssymptomatik[All Fields] OR depressionssymptome[All Fields] OR depressionssymptomen[All Fields] OR depressionssymptomer[All Fields] OR depressionssyndroms[All Fields] OR depressionstecken[All Fields] OR depressionsterapie[All Fields] OR depressionstiefe[All Fields] OR depressionstillstand[All Fields] OR depressionstilstande[All Fields] OR depressionstype[All Fields] OR depressionsverlauf[All Fields] OR depressionsvorgange[All Fields] OR depressionszentrum[All Fields] OR depressionszentrum/abt[All Fields] OR depressionszustaende[All Fields] OR depressionszustanden[All Fields] OR depressionszustand[All Fields] OR depressionszustande[All Fields] OR depressionszustanden[All Fields] OR depression[All Fields] OR depressiopotilaiden[All Fields] OR depressiosn[All Fields] OR depressiot[All Fields] OR depressiota[All Fields] OR depressiotausta[All Fields] OR depressiotilojen[All Fields] OR depressirostris[All Fields] OR depressirovannykh[All Fields] OR depressirovanny[All Fields] OR depressis[All Fields] OR depressissimum[All Fields] OR depressiur[All Fields] OR depressiv[All Fields] OR depressiva[All Fields] OR depressivas[All Fields] OR depressive[All Fields] OR depressive/aggressive[All Fields] OR depressive/anxiety[All Fields] OR depressive/anxious[All Fields] OR depressive/avoidant[All Fields] OR depressive/bipolar[All Fields] OR depressive/delusional[All Fields] OR depressive/dysphoric[All Fields] OR depressive/dythymic[All Fields] OR depressive/hopeless[All Fields] OR depressive/inhibitive[All Fields] OR depressive/low[All Fields] OR depressive/manic[All Fields] OR depressive/masochistic[All Fields] OR depressive/mood[All Fields] OR depressive/negativistic[All Fields] OR depressive/neurotic[All Fields] OR depressive/paralytic[All Fields] OR depressive/psychotic[All Fields] OR depressive/risky[All Fields] OR depressive/sedative[All Fields] OR depressive/somatic[All Fields] OR depressive/suicidal[All Fields] OR depressive/withdrawn[All Fields] OR depressive'[All Fields] OR depressive's[All Fields] OR depressivedepressive[All Fields] OR depressivedisorders[All Fields] OR depressivelike[All Fields] OR depressively[All Fields] OR depressivem[All Fields] OR depressivemood[All Fields] OR depressivemood'[All Fields] OR depressiven[All Fields] OR depressiveness[All Fields] OR depressiveness/hopelessness[All Fields] OR depressivenss[All Fields] OR depressiver[All Fields] OR depressives[All Fields] OR depressives/bipolars[All Fields] OR depressives'[All Fields] OR depressivi[All Fields] OR depressivitat[All Fields] OR depressivitats[All Fields] OR depressivitatsskala[All Fields] OR depressivite[All Fields] OR depressiviteit[All Fields] OR depressivities[All Fields] OR depressivity[All Fields] OR depressivity/anxiety[All Fields] OR depressivness[All Fields] OR depressivno[All Fields] OR depressivnoe[All Fields] OR depressivnogo[All Fields] OR depressivnoi[All Fields] OR depressivnom[All Fields] OR depressivnopodobnogo[All Fields] OR depressivnopodobnye[All Fields] OR depressivnye[All Fields] OR depressivnyi[All Fields] OR depressivnykh[All Fields] OR depressivnyky[All Fields] OR depressivnym[All Fields] OR depressivnymi[All Fields] OR depressivnyye[All Fields] OR depressivo[All Fields] OR depressivos[All Fields] OR depressivus[All Fields] OR depressivvykh[All Fields] OR depresso[All Fields] OR depressoes[All Fields] OR depressogene[All Fields] OR depressogenes[All Fields] OR depressogenic[All Fields] OR depressogenic'[All Fields] OR depressogennogo[All Fields] OR depressogennom[All Fields] OR depressolytique[All Fields] OR depresson[All Fields] OR depressor[All Fields] OR depressor/pressor/depressor[All Fields] OR depressor'[All Fields] OR depressorafferes[All Fields] OR depressoras[All Fields] OR depressore[All Fields] OR depressores[All Fields] OR depressori[All Fields] OR depressoric[All Fields] OR depressorisch[All Fields] OR depressorische[All Fields] OR depressorischen[All Fields] OR depressorischer[All Fields] OR depressormoi[All Fields] OR depressormymi[All Fields] OR depressornaia[All Fields] OR depressorno[All Fields] OR depressornoe[All Fields] OR depressornog[All Fields] OR depressornogo[All Fields] OR depressornoi[All Fields] OR depressornom[All Fields] OR depressornuiui[All Fields] OR depressornye[All Fields] OR depressornykh[All Fields] OR

depressorreflex[All Fields] OR depressors[All Fields] OR depressory[All Fields] OR depressoside[All Fields] OR depressosides[All Fields] OR depressotypal[All Fields] OR depressotypic[All Fields] OR depressed[All Fields] OR depresss[All Fields] OR depression[All Fields] OR depresssive[All Fields] OR depresssor[All Fields] OR depresssum[All Fields] OR deppressure[All Fields] OR depressurisation[All Fields] OR depressurise[All Fields] OR depressurised[All Fields] OR depressurising[All Fields] OR depressurising/ventilating[All Fields] OR depressurization[All Fields] OR depressurizations[All Fields] OR depressurize[All Fields] OR depressurized[All Fields] OR depressurizes[All Fields] OR depressurizing[All Fields] OR depressurs[All Fields] OR depressus[All Fields] OR depressvie[All Fields] OR depresszans[All Fields] OR depresszio[All Fields] OR depresszioban[All Fields] OR depressziok[All Fields] OR depressziora[All Fields] OR depresszios[All Fields] OR depressziv[All Fields]) AND (bipolar[All Fields] OR ("biosynthesis"[Subheading] OR "biosynthesis"[All Fields] OR "bi"[All Fields]) AND polar[All Fields])) OR (((hypomania[All Fields] OR hypomania/cyclothymia[All Fields] OR hypomania/mania[All Fields] OR hypomania/mania/mixed[All Fields] OR hypomania/mild[All Fields] OR hypomania/mixed[All Fields] OR hypomania'[All Fields] OR hypomaniac[All Fields] OR hypomaniacal[All Fields] OR hypomaniacs[All Fields] OR hypomaniaque[All Fields] OR hypomaniaques[All Fields] OR hypomanias[All Fields] OR hypomanic[All Fields] OR hypomanic/biphasic[All Fields] OR hypomanic/cyclothymic[All Fields] OR hypomanic/manic[All Fields] OR hypomanic/manic/mixed[All Fields] OR hypomanic/mild[All Fields] OR hypomanic/mixed[All Fields] OR hypomanic'[All Fields] OR hypomanics[All Fields] OR hypomanie[All Fields] OR hypomanoita[All Fields]) OR (mania[All Fields] OR mania/bipolar[All Fields] OR mania/depression[All Fields] OR mania/disinhibition[All Fields] OR mania/disorganization[All Fields] OR mania/hypomania[All Fields] OR mania/hypomania/cyclothymia[All Fields] OR mania/hypomania/mixed[All Fields] OR mania/mixed[All Fields] OR mania/psychosis[All Fields] OR mania'[All Fields] OR mania1[All Fields] OR maniabilite[All Fields] OR maniability[All Fields] OR maniable[All Fields] OR maniac[All Fields] OR maniac's[All Fields] OR maniacal[All Fields] OR maniacally[All Fields] OR maniacas[All Fields] OR maniacdepression[All Fields] OR maniace[All Fields] OR maniaci[All Fields] OR maniaco[All Fields] OR maniacodepresiva[All Fields] OR maniacodepresive[All Fields] OR maniacodepresivos[All Fields] OR maniacodepressive[All Fields] OR maniacos[All Fields] OR maniacs[All Fields] OR maniacs'[All Fields] OR maniadaki[All Fields] OR maniadakis[All Fields] OR maniadii[All Fields] OR maniadis[All Fields] OR maniafu[All Fields] OR maniafalli[All Fields] OR maniaghese[All Fields] OR maniaogo[All Fields] OR maniak[All Fields] OR maniakal'no[All Fields] OR maniakal'nykh[All Fields] OR maniakal'no[All Fields] OR maniakal'nodedpressivnykh[All Fields] OR maniakal'noi[All Fields] OR maniakal'nye[All Fields] OR maniakal'nyi[All Fields] OR maniakal'nykh[All Fields] OR maniakal'nym[All Fields] OR maniakal'nymi[All Fields] OR maniakalen[All Fields] OR maniakalna[All Fields] OR maniakalne[All Fields] OR maniakalno[All Fields] OR maniakalny[All Fields] OR maniakalnych[All Fields] OR maniakel'noi[All Fields] OR maniakhin[All Fields] OR maniakhina[All Fields] OR maniakin[All Fields] OR maniakina[All Fields] OR maniakis[All Fields] OR maniakko[All Fields] OR maniakov[All Fields] OR maniakowna[All Fields] OR maniakowski[All Fields] OR maniakyn[All Fields] OR manial[All Fields] OR manialawi[All Fields] OR manialawiy[All Fields] OR manialawy[All Fields] OR manialene[All Fields] OR manialis[All Fields] OR maniam[All Fields] OR maniammai[All Fields] OR maniamma[All Fields] OR manian[All Fields] OR manianch[All Fields] OR manianfa[All Fields] OR maniangatt[All Fields] OR maniania[All Fields] OR manianin[All Fields] OR manianin[All Fields] OR maniapoto[All Fields] OR maniaque[All Fields] OR maniaques[All Fields] OR maniar[All Fields] OR maniaral[All Fields] OR manias[All Fields] OR manias'[All Fields] OR maniasheva[All Fields] OR maniashin[All Fields] OR maniasis[All Fields] OR maniasso[All Fields] OR maniatak[All Fields] OR maniataki[All Fields] OR maniatakis[All Fields] OR maniatakou[All Fields] OR maniatas[All Fields] OR maniate[All Fields] OR maniates[All Fields] OR maniat[All Fields] OR maniat[All Fields] OR maniatoglou[All Fields] OR maniatopoulos[All Fields] OR maniatopoulou[All Fields] OR maniatopoulous[All Fields] OR maniat[All Fields] OR maniaty[All Fields] OR maniavaiheiden[All Fields] OR maniaowski[All Fields]) OR (manic[All Fields] OR manic/a[All Fields] OR manic/bipolar[All Fields] OR manic/circular[All Fields] OR manic/cyclic[All Fields] OR manic/depressed[All Fields] OR manic/depressive[All Fields] OR manic/destructive[All Fields] OR manic/hostility[All Fields] OR manic/hyperactive[All Fields] OR manic/hypomanic[All Fields] OR manic/hypomanic/mixed[All Fields] OR manic/mixed[All Fields] OR manic/mystic[All Fields] OR manic/narcissistic[All Fields] OR manic/psychotic[All Fields] OR manic'[All Fields] OR manica[All Fields] OR manicacci[All Fields] OR manicaland's[All Fields] OR manicaland[All Fields] OR manically[All Fields] OR manican[All Fields] OR manicaragua[All Fields] OR manicardi[All Fields] OR manicaretti[All Fields] OR manicaria[All Fields] OR manicassamy[All Fields] OR manicastr[All Fields] OR manicata[All Fields] OR manicatide[All Fields] OR manicatus[All Fields] OR manicavasagar[All Fields] OR manicavasager[All Fields] OR maniccia[All Fields] OR manicdepressive[All Fields] OR manicdepressives[All Fields] OR manice[All Fields] OR maniceanu[All Fields] OR maniceps[All Fields] OR manich[All Fields] OR manichae[All Fields] OR manichaeans[All Fields]

rapidlyinvoluting[All Fields] OR rapidlyprogressing[All Fields] OR rapidlysis[All Fields] OR rapidlyte[All Fields] OR rapidlythan[All Fields] OR rapidlythrough[All Fields] OR rapidlywith[All Fields] OR rapidmedicalresearch[All Fields] OR rapidmind[All Fields] OR rapidminer[All Fields] OR rapidmist[All Fields] OR rapidmor[All Fields] OR rapidmy[All Fields] OR rapidne[All Fields] OR rapidness[All Fields] OR rapidnet[All Fields] OR rapidnh[All Fields] OR rapido[All Fields] OR rapido"[All Fields] OR rapidocaine[All Fields] OR rapidograph[All Fields] OR rapidonset[All Fields] OR rapidophor[All Fields] OR rapidos[All Fields] OR rapidosept[All Fields] OR rapidosom[All Fields] OR rapidosomes[All Fields] OR rapidou[All Fields] OR rapidplate[All Fields] OR rapidpoint[All Fields] OR rapidpointcoag[All Fields] OR rapidprep[All Fields] OR rapidproduction[All Fields] OR rapidprogress[All Fields] OR rapidrate[All Fields] OR rapidreading[All Fields] OR rapidress[All Fields] OR rapidrhino[All Fields] OR rapidrise[All Fields] OR rapidrocking[All Fields] OR rapidrog[All Fields] OR rapids[All Fields] OR rapids/michigan[All Fields] OR rapids'[All Fields] OR rapidscan[All Fields] OR rapidscreen[All Fields] OR rapidseq36[All Fields] OR rapidstat[All Fields] OR rapidstrand[All Fields] OR rapidsymptom[All Fields] OR rapidt[All Fields] OR rapidteg[All Fields] OR rapidtest[All Fields] OR rapidtesta[All Fields] OR rapidtff[All Fields] OR rapidtoxkit[All Fields] OR rapidtrace[All Fields] OR rapidtracetrade[All Fields] OR rapidtransition[All Fields] OR rapidtrap[All Fields] OR rapidtw[All Fields] OR rapidtype[All Fields] OR rapidverfahren[All Fields] OR rapidvet[All Fields] OR rapidvue[All Fields] OR rapidwn[All Fields] OR rapidly[All Fields] OR (ultradian[All Fields] OR ultradian/circadian[All Fields] OR ultradian'[All Fields] OR ultradiane[All Fields] OR ultradianen[All Fields] OR ultradianer[All Fields] OR ultradiani[All Fields] OR ultradiano[All Fields] OR ultradianos[All Fields] OR ultradians[All Fields])) AND ((cycl[All Fields] OR cycl/deg[All Fields] OR cycl/sec[All Fields] OR cycla[All Fields] OR cycla/cdk2[All Fields] OR cyclabil[All Fields] OR cyclability[All Fields] OR cyclabilr[All Fields] OR cyclabilty[All Fields] OR cyclable[All Fields] OR cyclace[All Fields] OR cyclacel[All Fields] OR cyclacel's[All Fields] OR cyclacene[All Fields] OR cyclacenes[All Fields] OR cyclacenin[All Fields] OR cyclacenine[All Fields] OR cyclacet[All Fields] OR cyclachena[All Fields] OR cyclacillin[All Fields] OR cyclacillin/analysis[All Fields] OR cyclacillin/blood[All Fields] OR cyclacillin/metabolism[All Fields] OR cyclacillin/pharmacokinetics[All Fields] OR cyclacillin/pharmacology[All Fields] OR cyclacillin/toxicity[All Fields] OR cyclacillin/urine[All Fields] OR cyclacillin'takeda'[All Fields] OR cyclacoumin[All Fields] OR cyclacozine[All Fields] OR cyclacur[All Fields] OR cyclade[All Fields] OR cycladelaide[All Fields] OR cyclades[All Fields] OR cycladic[All Fields] OR cycladiene[All Fields] OR cycladine[All Fields] OR cyclae[All Fields] OR cyclaeae[All Fields] OR cyclagrasif[All Fields] OR cyclaine[All Fields] OR cyclal[All Fields] OR cyclalse[All Fields] OR cyclam[All Fields] OR cyclam/metal[All Fields] OR cyclamacetate[All Fields] OR cyclaman[All Fields] OR cyclamat[All Fields] OR cyclamate[All Fields] OR cyclamate/potassium[All Fields] OR cyclamate/saccharin[All Fields] OR cyclamate/sodium[All Fields] OR cyclamate's[All Fields] OR cyclamaten[All Fields] OR cyclamates[All Fields] OR cyclamates/analysis[All Fields] OR cyclamates/blood[All Fields] OR cyclamates/chemistry[All Fields] OR cyclamates/classification[All Fields] OR cyclamates/history[All Fields] OR cyclamates/metabolism[All Fields] OR cyclamates/pharmacokinetics[All Fields] OR cyclamates/pharmacology[All Fields] OR cyclamates/poisoning[All Fields] OR cyclamates/standards[All Fields] OR cyclamates/toxicity[All Fields] OR cyclamates/urine[All Fields] OR cyclame[All Fields] OR cyclamed[All Fields] OR cyclamen[All Fields] OR cyclamen/chemistry[All Fields] OR cyclamen/classification[All Fields] OR cyclamen/cytology[All Fields] OR cyclamen/embryology[All Fields] OR cyclamen/immunology[All Fields] OR cyclamen/metabolism[All Fields] OR cyclamen/microbiology[All Fields] OR cyclamen/physiology[All Fields] OR cyclamen/ultrastructure[All Fields] OR cyclamenol[All Fields] OR cyclamens[All Fields] OR cyclamic[All Fields] OR cyclamid[All Fields] OR cyclamide[All Fields] OR cyclamidomycin[All Fields] OR cyclamidomycine[All Fields] OR cyclamin[All Fields] OR cyclamines[All Fields] OR cyclaminis[All Fields] OR cyclamino[All Fields] OR cyclaminophenyl[All Fields] OR cyclaminorin[All Fields] OR cyclamiretin[All Fields] OR cyclamm2[All Fields] OR cyclammate[All Fields] OR cyclamp[All Fields] OR cyclams[All Fields] OR cyclamycin[All Fields] OR cyclan[All Fields] OR cyclanaemisation[All Fields] OR cyclanaemisiora[All Fields] OR cyclandelat[All Fields] OR cyclandelate[All Fields] OR cyclandelate/analysis[All Fields] OR cyclandelate/blood[All Fields] OR cyclandelate/chemistry[All Fields] OR cyclandelate/contraindications[All Fields] OR cyclandelate/metabolism[All Fields] OR cyclandelate/pharmacokinetics[All Fields] OR cyclandelate/pharmacology[All Fields] OR cyclandelate/standards[All Fields] OR cyclandelate's[All Fields] OR cyclandic[All Fields] OR cyclane[All Fields] OR cyclanemization[All Fields] OR cyclanes[All Fields] OR cyclaneusma[All Fields] OR cyclanic[All Fields] OR cyclaniques[All Fields] OR cyclanol[All Fields] OR cyclanole[All Fields] OR cyclanoline[All Fields] OR cyclanone[All Fields] OR cyclanones[All Fields] OR cyclanorbinae[All Fields] OR cyclanorbis[All Fields] OR cyclanost[All Fields] OR cyclanostane[All Fields] OR cyclanthaceae[All Fields] OR cyclanthera[All Fields] OR cyclanthura[All Fields] OR cyclapen[All Fields] OR cyclaphosphamide[All Fields] OR cyclapolin[All Fields] OR cyclaradine[All Fields] OR cyclaradines[All Fields] OR cyclarbamate[All Fields] OR cyclarc[All Fields] OR cyclarcii[All Fields] OR cyclarhis[All Fields] OR cyclarin[All Fields] OR cyclartenol[All Fields] OR cyclas[All Fields] OR cyclase[All Fields] OR

cyclase/3'5[All Fields] OR cyclase/adenosine[All Fields] OR cyclase/aequorin[All Fields] OR cyclase/aromatase[All Fields] OR cyclase/atrial[All Fields] OR cyclase/cadpr[All Fields] OR cyclase/calmodulin[All Fields] OR cyclase/camp[All Fields] OR cyclase/camp/epac[All Fields] OR cyclase/camp/extracellular[All Fields] OR cyclase/camp/pka[All Fields] OR cyclase/camp/protein[All Fields] OR cyclase/campdependent[All Fields] OR cyclase/cd38[All Fields] OR cyclase/cgmp[All Fields] OR cyclase/cgmp/pkg[All Fields] OR cyclase/cgmp/protein[All Fields] OR cyclase/cyclic[All Fields] OR cyclase/dehydrase[All Fields] OR cyclase/dioxygenase[All Fields] OR cyclase/dna[All Fields] OR cyclase/fhla[All Fields] OR cyclase/g[All Fields] OR cyclase/gbetagamma[All Fields] OR cyclase/gfp[All Fields] OR cyclase/ggdef[All Fields] OR cyclase/gj[All Fields] OR cyclase/gmp[All Fields] OR cyclase/guanosine[All Fields] OR cyclase/hemolysin[All Fields] OR cyclase/ion[All Fields] OR cyclase/kinase[All Fields] OR cyclase/lanosterol[All Fields] OR cyclase/lipase[All Fields] OR cyclase/lipolytic[All Fields] OR cyclase/nad[All Fields] OR cyclase/natriuretic[All Fields] OR cyclase/no[All Fields] OR cyclase/npra[All Fields] OR cyclase/orphan[All Fields] OR cyclase/phosphodiesterase[All Fields] OR cyclase/phosphodiesterase/protein[All Fields] OR cyclase/phosphokinase[All Fields] OR cyclase/phytoene[All Fields] OR cyclase/pka[All Fields] OR cyclase/pkg[All Fields] OR cyclase/potassium[All Fields] OR cyclase/protein[All Fields] OR cyclase/receptor[All Fields] OR cyclase/ryr[All Fields] OR cyclase's[All Fields] OR cyclase1[All Fields] OR cyclase1h[All Fields] OR cyclaseactivating[All Fields] OR cyclasealpha1[All Fields] OR cyclasecyclic[All Fields] OR cyclases[All Fields] OR cyclases/aromatases[All Fields] OR cyclases/cyclic[All Fields] OR cyclases/histidine[All Fields] OR cyclases/phosphodiesterases[All Fields] OR cyclasesystem[All Fields] OR cyclasique[All Fields] OR cyclasiques[All Fields] OR cyclaspis[All Fields] OR cyclasses[All Fields] OR cyclastics[All Fields] OR cyclast[All Fields] OR cyclasterion[All Fields] OR cyclatase[All Fields] OR cyclate[All Fields] OR cyclated[All Fields] OR cyclatic[All Fields] OR cyclating[All Fields] OR cyclation[All Fields] OR cyclative[All Fields] OR cyclator[All Fields] OR cyclator'[All Fields] OR cyclaze[All Fields] OR cyclazenin[All Fields] OR cyclazanine[All Fields] OR cyclazine[All Fields] OR cyclazines[All Fields] OR cyclazinothane[All Fields] OR cyclazocine[All Fields] OR cyclazocine/analysis[All Fields] OR cyclazocine/blood[All Fields] OR cyclazocine/chemistry[All Fields] OR cyclazocine/immunology[All Fields] OR cyclazocine/metabolism[All Fields] OR cyclazocine/pharmacokinetics[All Fields] OR cyclazocine/pharmacology[All Fields] OR cyclazocine/physiology[All Fields] OR cyclazocine/toxicity[All Fields] OR cyclazocine/urine[All Fields] OR cyclazosin[All Fields] OR cyclazosine[All Fields] OR cyclazozine[All Fields] OR cyclbat[All Fields] OR cyclc[All Fields] OR cyclcase[All Fields] OR cyclcloserine[All Fields] OR cyclcoaddition[All Fields] OR cyclcobutane[All Fields] OR cyclcooxygenase[All Fields] OR cyclcopentyladenosine[All Fields] OR cyclcrop[All Fields] OR cyclcu[All Fields] OR cycld[All Fields] OR cycld1[All Fields] OR cycle[All Fields] OR cycle/1[All Fields] OR cycle/10[All Fields] OR cycle/100[All Fields] OR cycle/12[All Fields] OR cycle/135[All Fields] OR cycle/19[All Fields] OR cycle/2[All Fields] OR cycle/20[All Fields] OR cycle/24[All Fields] OR cycle/28[All Fields] OR cycle/3[All Fields] OR cycle/30[All Fields] OR cycle/300[All Fields] OR cycle/4[All Fields] OR cycle/40[All Fields] OR cycle/5[All Fields] OR cycle/6[All Fields] OR cycle/60[All Fields] OR cycle/65[All Fields] OR cycle/8[All Fields] OR cycle/90[All Fields] OR cycle/92[All Fields] OR cycle/apoptosis[All Fields] OR cycle/apoptotic[All Fields] OR cycle/arginine[All Fields] OR cycle/attempt[All Fields] OR cycle/beat[All Fields] OR cycle/blood[All Fields] OR cycle/beat[All Fields] OR cycle/cell[All Fields] OR cycle/checkpoint[All Fields] OR cycle/chemoradiation/second[All Fields] OR cycle/cm[All Fields] OR cycle/continuous[All Fields] OR cycle/d[All Fields] OR cycle/damage[All Fields] OR cycle/day[All Fields] OR cycle/death[All Fields] OR cycle/deg[All Fields] OR cycle/degree[All Fields] OR cycle/development[All Fields] OR cycle/development/growth[All Fields] OR cycle/differentiation[All Fields] OR cycle/division[All Fields] OR cycle/dna[All Fields] OR cycle/effect[All Fields] OR cycle/electron[All Fields] OR cycle/endocycle[All Fields] OR cycle/endometrium[All Fields] OR cycle/estrogen[All Fields] OR cycle/explant[All Fields] OR cycle/food[All Fields] OR cycle/g1[All Fields] OR cycle/glycolytic[All Fields] OR cycle/glyoxylate[All Fields] OR cycle/grad[All Fields] OR cycle/grade[All Fields] OR cycle/growth[All Fields] OR cycle/h[All Fields] OR cycle/imprinted[All Fields] OR cycle/intracellular[All Fields] OR cycle/lactate[All Fields] OR cycle/luteolysis[All Fields] OR cycle/m[All Fields] OR cycle/m2[All Fields] OR cycle/marine[All Fields] OR cycle/mean[All Fields] OR cycle/mending[All Fields] OR cycle/menopause[All Fields] OR cycle/metabolism[All Fields] OR cycle/mild[All Fields] OR cycle/min[All Fields] OR cycle/minimal[All Fields] OR cycle/minute[All Fields] OR cycle/mitosis[All Fields] OR cycle/mm[All Fields] OR cycle/mo[All Fields] OR cycle/model[All Fields] OR cycle/month[All Fields] OR cycle/nascent[All Fields] OR cycle/neuronal[All Fields] OR cycle/night[All Fields] OR cycle/nucleic[All Fields] OR cycle/oppp[All Fields] OR cycle/output[All Fields] OR cycle/oxidative[All Fields] OR cycle/paddle[All Fields] OR cycle/patient[All Fields] OR cycle/per[All Fields] OR cycle/pharmacological[All Fields] OR cycle/physiology[All Fields] OR cycle/ploidy[All Fields] OR cycle/prepacing[All Fields] OR cycle/progression[All Fields] OR cycle/proliferation[All Fields] OR cycle/proliferation/apoptosis[All Fields] OR cycle/proliferative[All Fields] OR cycle/psychoses[All Fields] OR cycle/replication[All Fields] OR cycle/respiration[All Fields] OR cycle/run[All Fields] OR cycle/s[All

Fields] OR cycle/season[All Fields] OR cycle/sec[All Fields] OR cycle/second[All Fields] OR cycle/signaling[All Fields] OR cycle/size[All Fields] OR cycle/smta[All Fields] OR cycle/soft[All Fields] OR cycle/splicing[All Fields] OR cycle/stress[All Fields] OR cycle/walk[All Fields] OR cycle/survival[All Fields] OR cycle/temperature[All Fields] OR cycle/transfer[All Fields] OR cycle/walk[All Fields] OR cycle/wk[All Fields] OR cycle/year[All Fields] OR cycle'[All Fields] OR cycle's[All Fields] OR cycle1[All Fields] OR cycle16[All Fields] OR cycle2[All Fields] OR cycle3[All Fields] OR cyclea[All Fields] OR cyclea/chemistry[All Fields] OR cycleabaratine[All Fields] OR cycleability[All Fields] OR cycleactive[All Fields] OR cycleaneonine[All Fields] OR cycleanine[All Fields] OR cycleanorine[All Fields] OR cycleapeltine[All Fields] OR cyclear[All Fields] OR cyclear'[All Fields] OR cyclease[All Fields] OR cycleatjehenine[All Fields] OR cycleatjehine[All Fields] OR cycleave[All Fields] OR cyclebase[All Fields] OR cyclebeads[All Fields] OR cyclebreak[All Fields] OR cyclec[All Fields] OR cyclectomie[All Fields] OR cyclectomy[All Fields] OR cycled[All Fields] OR cycled'[All Fields] OR cycledependent[All Fields] OR cycledextrin[All Fields] OR cyclee[All Fields] OR cycleergometer[All Fields] OR cyclees[All Fields] OR cycleferrocyanide[All Fields] OR cyclehexanone[All Fields] OR cycleic[All Fields] OR cyclektomie[All Fields] OR cyclelength[All Fields] OR cyclemetabolism[All Fields] OR cyclemys[All Fields] OR cyclen[All Fields] OR cyclen/cilest[All Fields] OR cyclen/cyclam[All Fields] OR cyclen/dpa[All Fields] OR cyclencephalia[All Fields] OR cyclencephalie[All Fields] OR cyclencobalt[All Fields] OR cyclene[All Fields] OR cycleniques[All Fields] OR cyclenones[All Fields] OR cyclens[All Fields] OR cyclenyl[All Fields] OR cycleof[All Fields] OR cycleops[All Fields] OR cyclepentane[All Fields] OR cycleperiod[All Fields] OR cyclephase[All Fields] OR cyclepro[All Fields] OR cycleptinae[All Fields] OR cycleptus[All Fields] OR cycler[All Fields] OR cycler/detector[All Fields] OR cycler/intermittent[All Fields] OR cycler/reader[All Fields] OR cyclerasisted[All Fields] OR cyclereLATED[All Fields] OR cyclergometer[All Fields] OR cyclergometre[All Fields] OR cyclergometrie[All Fields] OR cyclergometry[All Fields] OR cyclerrickshaw[All Fields] OR cyclers[All Fields] OR cyclers'[All Fields] OR cycles[All Fields] OR cycles/10[All Fields] OR cycles/15[All Fields] OR cycles/2[All Fields] OR cycles/20[All Fields] OR cycles/24[All Fields] OR cycles/3[All Fields] OR cycles/30[All Fields] OR cycles/300[All Fields] OR cycles/360[All Fields] OR cycles/42[All Fields] OR cycles/5[All Fields] OR cycles/50[All Fields] OR cycles/7[All Fields] OR cycles/90[All Fields] OR cycles/beat[All Fields] OR cycles/bout[All Fields] OR cycles/breath[All Fields] OR cycles/burst[All Fields] OR cycles/character[All Fields] OR cycles/cm[All Fields] OR cycles/conception[All Fields] OR cycles/course[All Fields] OR cycles/d[All Fields] OR cycles/day[All Fields] OR cycles/deg[All Fields] OR cycles/deg9[All Fields] OR cycles/degree[All Fields] OR cycles/degrees[All Fields] OR cycles/directions[All Fields] OR cycles/donations[All Fields] OR cycles/ecological[All Fields] OR cycles/face[All Fields] OR cycles/flow[All Fields] OR cycles/g[All Fields] OR cycles/gonadal[All Fields] OR cycles/grad[All Fields] OR cycles/group[All Fields] OR cycles/h[All Fields] OR cycles/heifer[All Fields] OR cycles/horse[All Fields] OR cycles/hour[All Fields] OR cycles/hr[All Fields] OR cycles/image[All Fields] OR cycles/khz[All Fields] OR cycles/letter[All Fields] OR cycles/liter/minute[All Fields] OR cycles/mare[All Fields] OR cycles/min[All Fields] OR cycles/minute[All Fields] OR cycles/minutes[All Fields] OR cycles/mm[All Fields] OR cycles/mn[All Fields] OR cycles/module[All Fields] OR cycles/month[All Fields] OR cycles/nucleotide[All Fields] OR cycles/oct[All Fields] OR cycles/octave[All Fields] OR cycles/patient[All Fields] OR cycles/patients[All Fields] OR cycles/person[All Fields] OR cycles/pi[All Fields] OR cycles/pixel[All Fields] OR cycles/pregnancy[All Fields] OR cycles/ps[All Fields] OR cycles/s[All Fields] OR cycles/sec[All Fields] OR cycles/second[All Fields] OR cycles/seconde[All Fields] OR cycles/subsequent[All Fields] OR cycles/success[All Fields] OR cycles/trial[All Fields] OR cycles/two[All Fields] OR cycles/weekly[All Fields] OR cycles/woman[All Fields] OR cycles/y[All Fields] OR cycles/year[All Fields] OR cycles'[All Fields] OR cycles8[All Fields] OR cyclese[All Fields] OR cyclesoctave[All Fields] OR cyclesonde[All Fields] OR cyclesondes[All Fields] OR cycless[All Fields] OR cyclessa[All Fields] OR cyclestate[All Fields] OR cyclestheria[All Fields] OR cyclestherida[All Fields] OR cyclestheriids[All Fields] OR cycleswere[All Fields] OR cycletanide[All Fields] OR cycletanine[All Fields] OR cycletest[All Fields] OR cyclethrin[All Fields] OR cycletime[All Fields] OR cycletransfer[All Fields] OR cyclette[All Fields] OR cyclewide[All Fields] OR cyclewise[All Fields] OR cyclex[All Fields] OR cyclexlayerxtime[All Fields] OR cyclexmin[All Fields] OR cycli[All Fields] OR cycliacyarylation[All Fields] OR cycliacylation[All Fields] OR cyclial[All Fields] OR cyclialkylamino[All Fields] OR cyclialkylat[i]on[All Fields] OR cyclialkylations[All Fields] OR cycliarylation[All Fields] OR cycliaue[All Fields] OR cyclic[All Fields] OR cyclic/acyclic[All Fields] OR cyclic/branched[All Fields] OR cyclic/cage[All Fields] OR cyclic/cdk2[All Fields] OR cyclic/chlororespiratory[All Fields] OR cyclic/differential[All Fields] OR cyclic/linear[All Fields] OR cyclic/polycyclic[All Fields] OR cyclic/pseudocyclic[All Fields] OR cyclic'[All Fields] OR cyclic16k[All Fields] OR cyclic3[All Fields] OR cyclic3'[All Fields] OR cyclica[All Fields] OR cyclicadenosine[All Fields] OR cyclicadenylic[All Fields] OR cyclicadp[All Fields] OR cyclical[All Fields] OR cyclical/intermittent[All Fields] OR cyclical/unpredictable[All Fields] OR cyclical'[All Fields] OR cyclicity[All Fields] OR cyclically[All Fields] OR cyclically'[All Fields] OR cyclicamino[All Fields] OR cyclicamp[All Fields] OR cyclicamp/cyclicgmp[All Fields] OR cyclicanalogue[All Fields] OR cyclication[All Fields] OR cyclicdepsipeptide[All Fields] OR cyclicdiamine[All Fields] OR

cyclice[All Fields] OR cyclicgmp[All Fields] OR cyclicgmps[All Fields] OR cyclichpn[All Fields] OR cyclichthys[All Fields] OR cyclicimide[All Fields] OR cycliciminomitomycins[All Fields] OR cyclinchlorid[All Fields] OR cyclicine[All Fields] OR cyclicit'e[All Fields] OR cyclicite[All Fields] OR cyclin[All Fields] OR cyclin/cdc[All Fields] OR cyclin/cdc13[All Fields] OR cyclin/cdc2[All Fields] OR cyclin/cdc28[All Fields] OR cyclin/cdc28p[All Fields] OR cyclin/cdk[All Fields] OR cyclin/cdk/cki[All Fields] OR cyclin/cdk/inhibitor[All Fields] OR cyclin/cdk/p21[All Fields] OR cyclin/cdk/prb[All Fields] OR cyclin/cdk1[All Fields] OR cyclin/cdk2[All Fields] OR cyclin/cdk4[All Fields] OR cyclin/cdk6[All Fields] OR cyclin/cdk9[All Fields] OR cyclin/cdka[All Fields] OR cyclin/cdks[All Fields] OR cyclin/crks[All Fields] OR cyclin/cyclin[All Fields] OR cyclin/d2[All Fields] OR cyclin/dna[All Fields] OR cyclin/inhibitors[All Fields] OR cyclin/kinase[All Fields] OR cyclin/kinases[All Fields] OR cyclin/luc[All Fields] OR cyclin/mpf[All Fields] OR cyclin/orf72[All Fields] OR cyclin/p34cdc2[All Fields] OR cyclin/p34cdc28[All Fields] OR cyclin/p53[All Fields] OR cyclin/pcna[All Fields] OR cyclin/proliferating[All Fields] OR cyclin/proliferation[All Fields] OR cyclin/rb[All Fields] OR cyclin/retinoblastoma[All Fields] OR cyclin/retinoblastoma/e2f[All Fields] OR cyclin'[All Fields] OR cyclin's[All Fields] OR cyclin1at[All Fields] OR cyclina[All Fields] OR cyclina/cdk[All Fields] OR cyclina/cdk2[All Fields] OR cyclina/roscovitine[All Fields] OR cyclina/substrate[All Fields] OR cyclina1[All Fields] OR cyclina2[All Fields] OR cyclina3[All Fields] OR cyclinb[All Fields] OR cyclinb/cdc2[All Fields] OR cyclinb/cdk1[All Fields] OR cyclinb/p34cdc2[All Fields] OR cyclinb1[All Fields] OR cyclinb1/cdc2[All Fields] OR cyclinb1/cdk1[All Fields] OR cyclinb2[All Fields] OR cyclinc[All Fields] OR cyclincal[All Fields] OR cyclincdc13[All Fields] OR cyclind[All Fields] OR cyclind/cdk4[All Fields] OR cyclind/cdk4/6[All Fields] OR cyclind/rb/e2f[All Fields] OR cyclind/retinoblastoma[All Fields] OR cyclind1[All Fields] OR cyclind1/cd23[All Fields] OR cyclind1/cdk4[All Fields] OR cyclind1/cdk4/cdk6[All Fields] OR cyclind1/cdk4/p16ink4a/prb[All Fields] OR cyclind1/cyclind3[All Fields] OR cyclind1/igh[All Fields] OR cyclind1/p16[All Fields] OR cyclind1mrna[All Fields] OR cyclind1protein[All Fields] OR cyclind2[All Fields] OR cyclind2/cdk4[All Fields] OR cyclind2/cdkn1a[All Fields] OR cyclind3[All Fields] OR cyclind3/cdk4[All Fields] OR cyclindependent[All Fields] OR cyclinder[All Fields] OR cyclinders[All Fields] OR cyclindl[All Fields] OR cyclindole[All Fields] OR cyclindracea[All Fields] OR cyclindre[All Fields] OR cyclindric[All Fields] OR cyclindrica[All Fields] OR cyclindrical[All Fields] OR cyclindrically[All Fields] OR cyclindricum[All Fields] OR cyclindricus[All Fields] OR cyclindrique[All Fields] OR cyclindroma[All Fields] OR cyclindromas[All Fields] OR cyclindrospermopsin[All Fields] OR cyclindrosporum[All Fields] OR cycline[All Fields] OR cycline/cdk[All Fields] OR cycline/cdk2[All Fields] OR cycline/d1[All Fields] OR cycline1[All Fields] OR cyclinee[All Fields] OR cyclines[All Fields] OR cyclines/cdk[All Fields] OR cyclinex[All Fields] OR cycling[All Fields] OR cycling/alkylating[All Fields] OR cycling/amplification[All Fields] OR cycling/apoptotic[All Fields] OR cycling/bussing[All Fields] OR cycling/d[All Fields] OR cycling/driving[All Fields] OR cycling/in[All Fields] OR cycling/lambing[All Fields] OR cycling/mixed[All Fields] OR cycling/overload[All Fields] OR cycling/proliferating[All Fields] OR cycling/proliferation[All Fields] OR cycling/proliferative[All Fields] OR cycling/quiescence[All Fields] OR cycling/running/canoe[All Fields] OR cycling/speed[All Fields] OR cycling/triathlon[All Fields] OR cycling/walking[All Fields] OR cycling/wk[All Fields] OR cycling'[All Fields] OR cycling's[All Fields] OR cycling1[All Fields] OR cycling2[All Fields] OR cyclingm[All Fields] OR cyclingmixed[All Fields] OR cyclings[All Fields] OR cyclinh[All Fields] OR cyclinic[All Fields] OR cyclink[All Fields] OR cyclinms2[All Fields] OR cyclinpred[All Fields] OR cyclins[All Fields] OR cyclins/agonists[All Fields] OR cyclins/analysis[All Fields] OR cyclins/biosynthesis[All Fields] OR cyclins/blood[All Fields] OR cyclins/cdk[All Fields] OR cyclins/cdks[All Fields] OR cyclins/chemistry[All Fields] OR cyclins/classification[All Fields] OR cyclins/deficiency[All Fields] OR cyclins/dna[All Fields] OR cyclins/genetics[All Fields] OR cyclins/history[All Fields] OR cyclins/immunology[All Fields] OR cyclins/metabolism[All Fields] OR cyclins/pharmacokinetics[All Fields] OR cyclins/pharmacology[All Fields] OR cyclins/physiology[All Fields] OR cyclins/toxicity[All Fields] OR cyclins/ultrastructure[All Fields] OR cyclins/urine[All Fields] OR cyclins'[All Fields] OR cyclint[All Fields] OR cyclint/cdk9[All Fields] OR cyclint1[All Fields] OR cyclint1/cdk9[All Fields] OR cyclint2[All Fields] OR cyclinx[All Fields] OR cycling[All Fields]) OR RCBD[All Fields])) OR ("bipolar disorder"[MeSH Terms] OR ("bipolar"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "bipolar disorder"[All Fields])

Anexo 12. Cuestionario de revisión de la GPC y resumen de las revisiones externas efectuadas.

La Guía de Práctica Clínica ha sido revisada por los siguientes profesionales o instituciones, siguiendo los puntos que indica el formulario recogido al final de este Anexo

Colaboración experta

Celso Arango López. Psiquiatra. Jefe de la Unidad de Adolescentes. HGU Gregorio Marañón. Profesor Titular UCM. Director del CIBERSAM (Madrid)

Francesc Colom Victoriano. Psicólogo Clínico. Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. CIBERSAM (Barcelona)

Manuel Gómez Beneyto. Psiquiatra. Catedrático de Psiquiatría. Coordinador Científico de la Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. CIBERSAM (Valencia)

Ana González Pinto. Psiquiatra. Jefa Clínica y de Investigación del Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Santiago Apóstol. Profesora Titular UPV. CIBERSAM (Vitoria)

Mariano Hernández Monsalve. Psiquiatra. Jefe de los Servicios de Salud Mental del Distrito de Tetuán (Madrid)

Abelardo Rodríguez González. Psicólogo Clínico. Coordinador del Plan de Atención Social a Personas con Enfermedad Mental Grave y Crónica (Madrid)

Francisco Rodríguez Pulido. Psiquiatra. Profesor Titular de Psiquiatría ULL. Coordinador del CIRPAC y de los Equipos Comunitarios de Atención (Tenerife)

Eduard Vieta Pascual. Psiquiatra. Director de la Unidad de Trastorno Bipolar. Hospital Clínic. Profesor Titular UB. CIBERSAM (Barcelona)

Revisión externa

Rafael Casquero Ruiz
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

M^a Jesús Cerecedo Pérez
Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)

Eva María Garcés Trullenque
Asociación Española de Trabajo Social y Salud (AETSS)

Lourdes Gómez De Pedro
Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP)

Enrique Echeburúa Odrizola

Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología (AEPCP)

Encarna Mollejo Aparicio

Federación Española de Asociaciones de Psicoterapeutas (FEAP)

Iñaki Zorrilla Martínez

Sociedad Española de Psiquiatría (SEP)

Aurora Sanchez González

Asociación Nacional de Enfermería de Salud Mental (ANESM)

Eduard Vieta Pascual

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

Maria Jesús San Pio Tendero

Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental (FEAFES)

José Juan Uriarte Uriarte

Federación de Asociaciones de Rehabilitación Psicosocial (FEARP)

Celso Arango López

Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB)

CUESTIONARIO DE REVISION DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TRASTORNO BIPOLAR

Datos del revisor

Nombre:

Apellidos:

Centro de trabajo:

Puesto de trabajo:

Dirección:

Teléfono de contacto:

Comentarios del revisor

1. Comentarios generales sobre la Guía

2. Alcance y objetivos. Metodología

3. Comentarios generales sobre las recomendaciones

- 3.1. ¿Considera que las recomendaciones son claras y específicas?
- 3.2. ¿Se presentan adecuadamente las opciones de manejo del trastorno bipolar?
- 3.3. Señale las posibles barreras e impedimentos para que se implementen las recomendaciones de esta Guía.
- 3.4. Otros comentarios.

4. Líneas generales del manejo del trastorno bipolar

- 4.1. Diagnóstico y evaluación
- 4.2. Manejo clínico
- 4.3. Desarrollo del plan terapéutico

5. Tipos y ámbitos de intervención

- 5.1. Intervención farmacológica
- 5.2. Terapia Electroconvulsiva y Estimulación Magnética Transcraneal
- 5.3. Intervenciones psicosociales
- 5.4. Cuidados de enfermería en el trastorno bipolar

5.5. Red asistencial para la atención a los pacientes con trastorno bipolar, dispositivos, programas y servicios

6. Tratamiento del trastorno bipolar en situaciones especiales

6.1. Tratamiento del trastorno bipolar en la infancia y adolescencia

6.2. Embarazo y lactancia

7. Visión de las personas afectadas y sus familias

8. Difusión e implementación

9. Recomendación de investigación futura

Anexo 13. Tablas de evidencia Osteba.

Los documentos de trabajo que resumen la evidencia de los estudios analizados para la elaboración de esta Guía están disponibles previa petición a la dirección de correo aen@aen.es

Para su elaboración se ha seguido el esquema propuesto por el Programa Osteba.

REFERENCIA ESTUDIO POBLACION /	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Cita abreviada ObjetivosDiseño Periodo de realización Número/grupo de participantes Características de los participantes	Intervención experimental grupo Intervención grupo control Periodo de seguimiento Pérdidas post aleatorización	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p) Efectos adversos Efectos adversos	Conclusiones	Calidad de la evidencia Comentarios

Bibliografía

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care The British Psychological Society and Gaskell; 2006.
2. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008; 47 (1): 9-20.
3. Bland RC. Psychiatric epidemiology. *Can J Psychiatry*, 1988; 33 (7): 618-625.
4. Canino GJ, Bird HR, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bravo M, Martinez R, Sesman M y Guevara LM. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry*, 1987; 44 (8): 727-735.
5. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM y Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*, 1997; 27 (5): 1079-1089.
6. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC y Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1992; 241 (4): 247-258.
7. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR y Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62 (6): 617-627.
8. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Hofler M, Pfister H, Muller N y Lieb R. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 2004; 34 (4): 597-611.
9. Kringlen E, Torgersen S y Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psychiatry*, 2001; 158 (7): 1091-1098.
10. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H y Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 1996; 276 (4): 293-299.
11. Kohn R, Levav I, Caldas de Almeida J, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga J, Saxena S y B. S. Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: Asunto Prioritario Para La Salud Pública. *Rev Panam Salud Publica*, 2005; 18 (4/5): 229-240.
12. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M y Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64 (5): 543-552.
13. Murray C y Lopez A. *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health; 1996.
14. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP y Wagner KD. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64 (4): 425-432.
15. MacQueen GM, Young LT y Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2001; 103 (3): 163-170.
16. Wang P, Demler O y Kessler RC. Adequacy of Treatment for Serious Mental Illness in the United States *American Journal of Public Health* 2002; 92: 92-98.
17. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association. *American Journal of Psychiatry*, 1994; 151 (Suppl. 12): 1-36.

18. American Psychiatric Association. Treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition (revision): American Psychiatry Association; 2002.
19. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K y Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (3): 225-255.
20. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. The treatment of bipolar disorder: review of the literature, guidelines, and options. *Can J Psychiatry*, 1997; 42 (Suppl 2): 67-100.
21. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP y Canadian Network for Mood and Anxiety T. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar disorders*, 2005; 7 Suppl 3: 5-69.
22. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, Vieta E y Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*, 2002; 3 (3): 115-124.
23. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, Vieta E y Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry*, 2003; 4 (1): 5-13.
24. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C y Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry*, 2004; 5 (3): 120-135.
25. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ y Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*, 2010; 11 (2): 81-109.
26. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ y Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*, 2009; 10 (2): 85-116.
27. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 2009; 23 (4): 346-388.
28. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2004; 38: 280-305.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bipolar Affective Disorder. A national clinical guideline: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2005.
30. Agree Collaboration. Instrumento AGREE, manual de formación. 2003.
31. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de practica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud - I+CS; 2007. Guías de practica clínica en el SNS: I+CS, núm. 2006/1.
32. Maina G, Albert U, Bellodi L, Colombo C, Faravelli C, Monteleone P, Bogetto F, Cassano GB y Maj M. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68 (2): 207-212.

33. Morselli PL, Elgie R y Cesana BM. GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disord*, 2004; 6 (6): 487-497.
34. Simpson SG y Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60 Suppl 2: 53-56; discussion 75-56, 113-116.
35. Angst J. Bipolar disorder--a seriously underestimated health burden. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2004; 254 (2): 59-60.
36. Woods SW. The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61 Supp 13: 38-41.
37. Vieta E, Pacchiarotti I, Scott J, Sanchez-Moreno J, Di Marzo S y Colom F. Evidence-based research on the efficacy of psychologic interventions in bipolar disorders: a critical review. *Current psychiatry reports*, 2005; 7 (6): 449-455.
38. De Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, Soler B y Vieta E. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. *J Affect Disord*, 2010; 125 (74-81).
39. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA y Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59 (6): 530-537.
40. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Frye MA, Keck PE, Jr., McElroy SL, Grunze H y Post RM. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*, 2007; 9 (5): 531-535.
41. Angst J, Felder W y Lohmeyer B. Schizoaffective disorders. Results of a genetic investigation, I. *J Affect Disord*, 1979; 1 (2): 139-153.
42. Winokur G y Kadrmas A. A polyepisodic course in bipolar illness: possible clinical relationships. *Compr Psychiatry*, 1989; 30 (2): 121-127.
43. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL y Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1995; 152 (11): 1635-1640.
44. Chengappa KN, Baker RW, Shao L, Yatham LN, Tohen M, Gershon S y Kupfer D. Rates of response, euthymia and remission in two placebo-controlled olanzapine trials for bipolar mania. *Bipolar Disorders*, 2003; 5: 1-5.
45. Perlick DA, Hohenstein JM, Clarkin JF, Kaczynski R y Rosenheck RA. Use of mental health and primary care services by caregivers of patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Bipolar Disord*, 2005; 7 (2): 126-135.
46. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M y Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*, 2001; 67 (1-3): 45-59.
47. Swann AC, Petty F, Bowden CL, Dilsaver SC, Calabrese JR y Morris DD. Mania: gender, transmitter function, and response to treatment. *Psychiatry research*, 1999; 88: 55-61.
48. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E y Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*, 2009; 78 (5): 285-297.
49. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C y Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*, 2004; 184: 386-392.
50. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourne ML y Haggard P. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*, 1998; 155 (5): 646-652.
51. Pope M, Dudley R y Scott J. Determinants of social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2007; 9 (1-2): 38-44.

52. Ruggero CJ, Chelminski I, Young D y Zimmerman M. Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *J Affect Disord*, 2007; 104 (1-3): 53-60.
53. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, Ryan ND, Strober MA, Hunt J y Keller M. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord*, 2009; 114 (1-3): 174-183.
54. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M y Vieta E. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord*, 2007; 9 (1-2): 45-52.
55. Huxley N y Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*, 2007; 9 (1-2): 183-196.
56. Rosa AR, Franco C, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F y Vieta E. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom*, 2008; 77 (6): 390-392.
57. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE y Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*, 2007; 164 (4): 582-590.
58. Sierra P, Livianos L y Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord*, 2005; 7 (2): 159-165.
59. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A y Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58 (9): 844-850.
60. Harris EC y Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 1997; 170: 205-228.
61. Tondo L, Isacson G y Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs*, 2003; 17 (7): 491-511.
62. Angst J. [Epidemiology of the bipolar spectrum]. *Encephale*, 1995; 21 Spec No 6: 37-42.
63. Baldessarini RJ, Tondo L y Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60 Suppl 2: 77-84; discussion 111-116.
64. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM y Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry*, 1994; 151 (9): 1312-1315.
65. Isometsa ET, Aro HM, Henriksson MM, Heikkinen ME y Lonnqvist JK. Suicide in major depression in different treatment settings. *J Clin Psychiatry*, 1994; 55 (12): 523-527.
66. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, Jr. y West SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1996; 153 (5): 674-676.
67. Bidzinska EJ. Stress factors in affective diseases. *Br J Psychiatry*, 1984; 144: 161-166.
68. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG y Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord*, 1997; 45 (1-2): 19-30.
69. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL y Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 1990; 264 (19): 2511-2518.
70. Fogarty F, Russell JM, Newman SC y Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1994; 376: 16-23.
71. Mueser KT, Yarnold PR y Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 1992; 85 (1): 48-55.
72. Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovasznay B y Schwartz JE. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med*, 1998; 28 (6): 1411-1419.

73. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Florez G, Bascaran MT, Diaz EM, Bousoño M y Bobes J. Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2008; 121 (6): 437-445.
74. Agrawal A, Nurnberger JI, Jr. y Lynskey MT. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 2011; 185 (3): 459-461.
75. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, Jr., Arnold LM y Amicone J. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64 (1): 57-64.
76. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO y Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2005; 85 (3): 301-315.
77. Cassidy F, Ahearn EP y Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2001; 3 (4): 181-188.
78. Chengappa KN, Levine J, Gershon S y Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord*, 2000; 2 (3 Pt 1): 191-195.
79. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr., Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ y Post RM. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2001; 158 (3): 420-426.
80. Bobes J, Sáiz Ruiz J, Montes J, Mostaza J, Rico-Villademoros F y Vieta E. Consenso Español de Salud Física del Paciente con Trastorno Bipolar. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 2008; 1 (1): 26-37.
81. Regeer EJ, ten Have M, Rosso ML, Hakkaart-van Roijen L, Vollebergh W y Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand*, 2004; 110 (5): 374-382.
82. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*, 1998; 50 (2-3): 143-151.
83. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD y Keller MB. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62 (12): 1322-1330.
84. Sherazi R, McKeon P, McDonough M, Daly I y Kennedy N. What's new? The clinical epidemiology of bipolar I disorder. *HarvRevPsychiatry*, 2006; 14 (6): 273-284.
85. Kennedy N, Everitt B, Boydell J, Van Os J, Jones PB y Murray RM. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychol Med*, 2005; 35 (6): 855-863.
86. Lloyd T, Kennedy N, Fearon P, Kirkbride J, Mallett R, Leff J, Holloway J, Harrison G, Dazzan P, Morgan K, Murray RM y Jones PB. Incidence of bipolar affective disorder in three UK cities: results from the AESOP study. *Br J Psychiatry*, 2005; 186: 126-131.
87. Scully PJ, Owens JM, Kinsella A y Waddington JL. Dimensions of psychopathology in bipolar disorder versus other affective and non-affective psychoses among an epidemiologically complete population. *Bipolar Disord*, 2002; 4 Suppl 1: 43-44.
88. Goodwin F y Jamison K. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
89. Viguera AC, Baldessarini RJ y Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord*, 2001; 3 (5): 245-252.
90. Robb AS. Bipolar disorder in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*, 1999; 11 (4): 317-322.
91. Roy-Byrne PP, Joffe RT, Uhde TW y Post RM. Approaches to the evaluation and treatment of rapid-cycling affective illness. *Br J Psychiatry*, 1984; 145: 543-550.

92. Burt VK y Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord*, 2004; 6 (1): 2-13.
93. Leff JP, Fischer M y Bertelsen A. A cross-national epidemiological study of mania. *Br J Psychiatry*, 1976; 129: 428-442.
94. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D y Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*, 2003; 73 (1-2): 133-146.
95. Berk M y Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord*, 2005; 7 (1): 11-21.
96. Benazzi F y Akiskal HS. Refining the evaluation of bipolar II: beyond the strict SCID-CV guidelines for hypomania. *J Affect Disord*, 2003; 73 (1-2): 33-38.
97. Hadjipavlou G, Mok H y Yatham LN. Bipolar II disorder: an overview of recent developments. *Can J Psychiatry*, 2004; 49 (12): 802-812.
98. Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, Frye MA, Keck P, McElroy S, Lewis L, Tierce J, Wagner KD y Hazard E. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry*, 2003; 160 (1): 178-180.
99. de Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, Montes JM, Avedillo C y Soler B. Usefulness of the Spanish version of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder in routine clinical practice in outpatients with major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2008; 4: 14.
100. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr., Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russell JM, Sachs GS y Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*, 2000; 157 (11): 1873-1875.
101. Sanchez-Moreno J, Villagran JM, Gutierrez JR, Camacho M, Ocio S, Palao D, Querejeta I, Gascon J, Sanchez G y Vieta E. Adaptation and validation of the Spanish version of the Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2008; 10 (3): 400-412.
102. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, Skeppar P, Vieta E y Scott J. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*, 2005; 88 (2): 217-233.
103. Vieta E, Sanchez-Moreno J, Bulbena A, Chamorro L, Ramos JL, Artal J, Perez F, Oliveras MA, Valle J, Lahuerta J y Angst J. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *J Affect Disord*, 2007; 101 (1-3): 43-55.
104. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A y Young AH. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*, 2011; 68 (8): 791-798.
105. Leyton F y Barrera A. [Bipolar depression and unipolar depression: differential diagnosis in clinical practice]. *Rev Med Chil*, 2010; 138 (6): 773-779.
106. Hasin DS, Schuckit MA, Martin CS, Grant BF, Bucholz KK y Helzer JE. The validity of DSM-IV alcohol dependence: what do we know and what do we need to know? *Alcohol Clin Exp Res*, 2003; 27 (2): 244-252.
107. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*, 2005; 67 (1): 1-8.
108. Cornelius J, Salloum I, Ehler J, Jarrett P, Cornelius M, Perel J, Thase M y Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54 (8): 700-705.
109. López-Ortiz C, Roncero C, Miquel L y Casas M. Fumar en las psicosis afectivas: revisión sobre el consumo de nicotina en el trastorno bipolar y esquizoafectivo. *Adicciones*, 2011; 23 (1): 65-76.
110. Robins LN PR. Adult disorders predicted by childhood conduct problems: results from the NIMH Epidemiologic Catchment Area project. *Psychiatry*, 1991; 54 (2): 116-132.

111. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT y MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65 (8): 1106-1113.
112. Freeman M, Freeman S y McElroy S. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord*, 2002; 68 (1): 1-23.
113. Kay JH, Altshuler LL, Ventura J y Mintz J. Prevalence of axis II comorbidity in bipolar patients with and without alcohol use disorders. *Ann Clin Psychiatry*, 1999; 11 (4): 187-195.
114. Turley B, Bates GW, Edwards J y Jackson HJ. MCMI-II personality disorders in recent-onset bipolar disorders. *J Clin Psychol*, 1992; 48 (3): 320-329.
115. Deltito J, Martin L, Riefkohl J, Austria B, Kissilenko A, Corless C y P. M. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord*, 2001; 67 (1-3): 221-228.
116. Baldassano CF. Assessment tools for screening and monitoring bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2005; 7 Suppl 1: 8-15.
117. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE, Jr. y Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *Journal of affective disorders*, 2005; 86 (2-3): 107-127.
118. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Re R, Ballesteros J y Ibarra N. [A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*, 2003; 120 (18): 693-700.
119. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús S y Salamero M. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*, 2002; 119 (10): 336-371.
120. Livianos L, Rojo L, Guillem JL, Villavicencio D, Pino A, Mora R, Vila ML y Dominguez A. [Adaptation of the clinician-administered rating scale for mania]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2000; 28 (3): 169-177.
121. Vieta E, Bobes J, Ballesteros J, González-Pinto A, Luque A y Ibarra N. Validity and reliability of the Spanish versions of the Bech-Rafaelsen's mania and melancholia scales for bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 2008; 117 (3): 207-215.
122. García-Portilla M. Banco de Instrumentos Básicos para la Práctica de la Psiquiatría Clínica Barcelona: Ars Médica; 2008.
123. Vieta E, Torrent C, Martínez-Arán A, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Comes M y Goikolea J. Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M. *Actas Esp Psiquiatr*, 2002; 30: 301-304.
124. Puig-Antich J y Ryan N. The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (Kiddie-SADS). Pittsburgh, PA.; 1986.
125. Poznanski EO, Cook SC y Carroll BJ. A depression rating scale for children. *Pediatrics*, 1979; 64 (4): 442-450.
126. Gracious BL, Youngstrom EA, Findling RL y Calabrese JR. Discriminative validity of a parent version of the Young Mania Rating Scale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002; 41 (11): 1350-1359.
127. Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, Watson S, Geddes J y Young AH. Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; (12): CD004857.
128. Bobes J, González MP, Vallejo J, Sáiz J, Gibert J, Ayuso JL y Rico F. Oviedo Sleep Questionnaire (OSQ): A new semistructured interview for sleep disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 2000; 8 (2).
129. García-Portilla M, Sáiz PA, Díaz-Mesa E, Fonseca E, Arrojo M, Sierra P, Sarramea F, Sánchez E, Goikolea J, Balanzá V, Benabarre A y Bobes J. Rendimiento psicométrico del Cuestionario Oviedo de Sueño en pacientes con trastorno mental grave. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 2009; 2 (4): 169-177.

130. Torrent C, Vieta E, Crespo J, González-Pinto Arrillaga A, del Valle J, Olivares A, Rodríguez A, de Arce C, Sánchez Planell L y Colom F. Una escala autoaplicada para las alteraciones de la conducta alimentaria en el trastorno bipolar: Bipolar Eating Disorder Scale (BEDS) de Barcelona. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2004; 32 (3): 127-131.
131. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Fonseca E, Al-Halabi S, Bobes-Bascaran MT, Arrojo M, Benabarre A, Goikolea JM, Sanchez E, Sarramea F y Bobes J. Psychometric properties of the Spanish version of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form (CSFQ-14) in patients with severe mental disorders. *J Sex Med*, 2011; 8 (5): 1371-1382.
132. Alonso J, Prieto L y Anto JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*, 1995; 104 (20): 771-776.
133. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F y Vieta E. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2007; 3: 5.
134. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL y Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48 (12): 1082-1088.
135. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A y Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61 (8): 549-555.
136. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, Bennett JA, Tugrul KC y West SA. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57 (7): 292-297.
137. Jamison K, Gerner R y Goodwin F. Patient and physician attitudes toward lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 866-869.
138. Vieta E y Colom F. Trastornos bipolares. In: Cañas F, Roca M, editors. *Adherencia terapéutica en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Ars Medica; 2007
139. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*, 1949; 2 (10): 349-352.
140. Goodwin FK, Murphy DL y Bunney WE, Jr. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry*, 1969; 21 (4): 486-496.
141. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E y Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1954; 17 (4): 250-260.
142. Allen M, Hirschfeld R, Wozniak P, Baker J y Bowden C. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry*, 2006; 163: 272-275.
143. Salas-Puig J. Farmacología del Valproato sódico. *Emergencias*, 2005; 17: 79-82.
144. Chinchilla Moreno A. *Guía terapéutica de las esquizofrenias*. Barcelona: Masson; 2000.
145. Prieto E, Micó J, Meana J y Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38 (1): 22-32.
146. Cruz N y Vieta E. Asenapina: un nuevo enfoque para el tratamiento de la manía. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 2011; 4 (2): 101-108.
147. Agencia Española del Medicamento. *Guía de Prescripción Terapéutica*. Barcelona: Pharma Editores; 2006.
148. Berk M, Ichim L y Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: A double-blind randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 1999; 14 (6): 343.

149. Bowden C, Gö ü A, Grunze H, Häggström L, Rybakowski J y Vieta E. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *International clinical psychopharmacology*, 2008; 23 (5): 254-262.
150. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG y Petty F. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania The Depakote Mania Study Group. *JAMA*, 1994; 271: 918-924.
151. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vagero M y Szensson K. A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety study of Quetiapine or Lithium as monotherapy for mania in Bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005; 66 (1): 111-121.
152. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD y Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania *American Journal of Psychiatry*, 1992; 149: 108-111.
153. Garfinkel PE, Stancer HC y Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *Journal of affective disorders*, 1980; 2: 279-288.
154. Ichim L, Berk M y Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2000; 12: 5-10.
155. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR y Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1987; 48: 89-93.
156. Segal J, Berk M y Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clinical Neuropharmacology*, 1998; 21: 176-180.
157. Shopsin B, Gershon S, Thompson H y Collins P. Psychoactive drugs in mania A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Archives of General Psychiatry*, 1975; 32: 34-42.
158. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD y Small I. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Archives of General Psychiatry*, 1991; 48: 915-921.
159. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J y Williams M. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1998; 37: 171-178.
160. Keck P, Orsulak P, Cutler A, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R, McQuade R y Carson W. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized double-blind placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*, 2009; 112 (36-49).
161. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spineli LM, Goodwin GM y Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2011; 378 (9799): 1306-1315.
162. Yildiz A, Vieta E, Leucht S y Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 2011; 36 (2): 375-389.
163. Luszkat RM, Murphy DP y Nunn CM. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *British Journal of Psychiatry*, 1988; 153: 198-204.
164. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL y Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. *Bipolar Disorders*, 2000; 2: 249-255.
165. Weisler RH, Kalali AH y Ketter TA. A multicenter, randomised, double-blind placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar patients with manic or mixed episodes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004; 65: 478-484.
166. Weisler RH, Keck PE, Swann AC, Cutler AJ, Jetter TA y Kalali AH. Extended -Release Carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar: A multicenter,

- randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005; 66: 323-330.
167. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P y Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002; 63: 1148-1155.
 168. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, Abi-Saab W, Saltarelli M y Depakote Er Mania SG. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006; 67 (10): 1501-1510.
 169. Roy Chengappa K, Schwarzman L, Hulihan J, Xiang J y Rosenthal N. Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67 (11): 1698-1706.
 170. Tohen M, Baker R, Altshuler L, Zarate C, Suppes T, Ketter T, Milton D, Risser R, Gilmore J, Breier A y Tollefson G. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1011-1017.
 171. Rosa AR, Fountoulakis KN, Siamouli M, Gonda X y Vieta E. Is Anticonvulsant Treatment of Mania a Class Effect? Data from Randomized Clinical Trials. *CNS Neurosci Ther*, 2009; 17 (3): 167-177.
 172. Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, Wang WV, Oliff HS, Martenyi F, Kryzhanovskaya LA y Greil W. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 2008; 192 (2): 135-143.
 173. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA y Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (7): 673-686.
 174. Adler CM, Fleck DE, Brecher M y Strakowski SM. Safety and tolerability of quetiapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder. *JAffectDisord*, 2007; 100 (SUPPL. 1): S15-S22.
 175. Buckley PF, Paulsson B y Brecher M. Treatment of agitation and aggression in bipolar mania: Efficacy of quetiapine. *JAffectDisord*, 2007; 100 (SUPPL. 1): S33-S43.
 176. Ketter TA, Jones M y Paulsson B. Rates of remission/euthymia with quetiapine monotherapy compared with placebo in patients with acute mania. *JAffectDisord*, 2007; 100 (SUPPL. 1): S45-S53.
 177. McIntyre RS, Konarski JZ, Jones M y Paulsson B. Quetiapine in the treatment of acute bipolar mania: Efficacy across a broad range of symptoms. *JAffectDisord*, 2007; 100 (SUPPL. 1): S5-S14.
 178. Namjoshi M, Risser R, Shi L, Tohen M y Breier A. Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *Journal of affective disorders*, 2004; 81: 223-229.
 179. Shi L, Namjoshi MA, Zhang F, Gandhi G, Edgell ET, Tohen M, Breier A y Haro J. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status. *International Clinical Psychopharmacology*, 2002; 17: 227-237.
 180. Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S y Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World J Biol Psychiatry*, 2008; 9 (3): 198-211.
 181. Sussman N, Mullen J, Paulsson B y Vagero M. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *JAffectDisord*, 2007; 100 (SUPPL. 1): S55-S63.
 182. Tamayo JM, Mazzotti G, Tohen M, Gattaz WF, Zapata R, Castillo JJ, Fahrner RD, González-Pinto AM, Vieta E, Azorin JM, Brown E, Brunner E, Rovner J, Bonett-Perrin E y Baker RW. Outcomes for Latin American versus White patients suffering from acute mania in a randomized, double-blind trial comparing olanzapine and haloperidol. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2007; 27 (2): 126-134.

183. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W y Bolder SG. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*, 2007; 9 (4): 413-425.
184. Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gomez-Acebo I y Llorca J. Aripiprazole in major depression and mania: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*, 2009; 31 (5): 478-483.
185. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*, 2009; 63 (12): 1762-1784.
186. Fountoulakis KN y Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*, 2009; 8: 16.
187. Kinghorn WA y McEvoy JP. Aripiprazole: Pharmacology, efficacy, safety and tolerability. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2005; 5 (3): 297-307.
188. Keck PE, Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A y Saha A. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *American Journal of Psychiatry*, 2003; 160: 1651-1658.
189. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Impellizzeri C, Kaplita S, Rollin L, Iwamoto T y Aripiprazole Study Group. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3 week placebo controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 2006; 20 (4): 229-234.
190. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, Spiller NH, Torbeyns AF y Sanchez R. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 2009; 194 (1): 40-48.
191. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A y Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *Journal of affective disorders*, 2008; 107 (1-3): 145-154.
192. Vieta E, Owen R, Baudalet C, McQuade RD, Sanchez R y Marcus RN. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. *Curr Med Res Opin*, 2010; 26 (6): 1485-1496.
193. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R y Iwamoto T. Effectiveness of Aripiprazole v haloperidol in acute bipolar mania: Double blind, randomised, comparative 12 week trial. *British Journal of Psychiatry*, 2005; 187: 235-242.
194. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, McQuade RD, Auby P y Oren DA. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2007; 27 (2): 171-176.
195. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CAJ, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Kupfer D, Baker R, Risser R, Keeter E, Feldman P, Tollefson G y A. B. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 2002; 59: 62-69.
196. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson G y Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 2000; 59 (1): 91.
197. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN y Daniel DG. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania Olanzapine HGEH Study Group. *American Journal of Psychiatry*, 1999; (156).
198. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH y Tohen M. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I

- disorder: a randomized, double-blind trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006; 67 (11): 1747-1753.
199. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E y Baker RW. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*, 2003; 160 (7): 1263-1271.
 200. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR y Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60 (12): 1218-1226.
 201. Hirschfeld R, Keck P, Kramer P, Karcher M, Canuso C, Eerdekens y Grossman F. Rapid Antimanic effect of Risperidone Monotherapy: A 3 week Multicenter, Double-Blind Placebo Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161: 1057-1065.
 202. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M y Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: Double-blind, placebo controlled study. *British Journal of Psychiatry*, 2005; 187: 229-234.
 203. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M y Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3 week placebo controlled trial followed by a 9 week double blind trial of risperidone and haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*, 2005; 15: 75-84.
 204. Sachs G, Grossman F, Ghaemi S, Okamoto A y Bowden C. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*, 2002; 159 (1146-54).
 205. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E y Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania International, double-blind, randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 2003; 182: 141-147.
 206. McIntyrer R, Brecher M, Paulsson B, Huizar K y Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12 weeks double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 2005; 15 (5): 573-585.
 207. Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, Mullen J, Brecher M, Devine NA y Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind Placebo-controlled study. *Bipolar Disorders*, 2004; 6: 213-233.
 208. Yatham L, Paulsoon B, Mullen J y Vagero M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2004; 24 (6): 599-606.
 209. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL y Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2002; 41: 1216-1223.
 210. Cutler A, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L y Darko D. Extended-Release Quetiapine as Monotherapy for the Treatment of Adults With Acute Mania: A Randomized, Double-Blind, 3-Week Trial. *Clin Ther*, 2011; 33 (11): 1643-1658.
 211. Vieta E, Goldberg J, Mullen J, Vågerö M y Paulsson B. Quetiapine in the treatment of acute mania: target dose for efficacious treatment. *J Affect Disord*, 2007; 100 (Suppl 1): 23-31.
 212. Keck PE, Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K y Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *American Journal of Psychiatry*, 2003; 160 (4): 741-748.
 213. Potkin S, Keck P, Segal S, Ice K y English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2005; 25: 301-310.

214. Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD y Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol*, 2010; 24 (4): 547-558.
215. Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP y Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*, 2010; 71 (2): 130-137.
216. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA y Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*, 2010; 126 (3): 358-365.
217. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA y Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*, 2010; 122 (1-2): 27-38.
218. Calabrese J, Stet L, Kotari H, Zhao J, Kouassi A, Szegedi A y Panagides J. Asenapine as adjunctive treatment for bipolar mania: a placebo-controlled 12-week study and 40-week extension. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 2010; 25: 1447.
219. Calabrese J, Cohen M, Zhao J y Panagides J. Efficacy and safety of asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder. *Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; 2008; Whashington DC; 2008.
220. Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B y Hough DW. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 2011; 129 (1-3): 252-260.
221. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, Yuen EC, Palumbo JM, Hough DW y Berwaerts J. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*, 2010; 12 (3): 230-243.
222. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G y Davis JM. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 1998; 155: 972-973.
223. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D y Renshaw PF. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Archives of General Psychiatry*, 2008; 65 (3): 255-263.
224. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, Cunha A, Souza DO, Zarate CA, Jr. y Kapczinski F. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69 (8): 1237-1245.
225. Zarate C, Singh J, Carlson P, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh D y HK M. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 561-570.
226. Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR, Naderi M, Ghebleh F, Ahmadi-Abhari SA, Sadeghi M, Tabrizi M y Akhondzadeh S. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord*, 2011; 129 (1-3): 327-331.
227. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, Taylor CC, Palmer R, Dossenbach M, Kiesler G, Brook S y Wright P. A double-blind, placebo-controlled doseresponse comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59 (5): 441-448.
228. Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA y Gharabawi G. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004; 65: 386-394.

229. Foster S, Kessel J, Berman ME y Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *International Clinical Psychopharmacology*, 1997; 12: 175-179.
230. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P y Breier A. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2001; 21: 389-397.
231. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, Saunders JC, Krueger J, Bradley P, San L, Bernardo M, Reinstein M y Breier A. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2001; 158 (7): 1149-1151.
232. Amsterdam JD y Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression - Lack of manic induction. *Journal of affective disorders*, 2005; 87: 121-130.
233. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E y Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 2005; 162 (7): 1351-1360.
234. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell P, Centorrino F, Risser R, Baker R, Evans A, Beymer K, Dube S, Tollefson G y Breier A. Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine Combination in the Treatment of Bipolar I Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60 (11): 1079-1088.
235. Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Deldar A, Adams DH, Tohen M y Williamson DJ. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006; 67 (7): 1025-1033.
236. Cookson J, Keck PE, Ketter TA y Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 2007; 22 (2): 93-100.
237. Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, H. S y Hassan M. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *Journal of affective disorders*, 2008; 111 (2-3): 306-319.
238. Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W y for the Bolder SG. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006; 67 (3): 355-362.
239. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A y Young AH. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*, 2010; 71 (2): 163-174.
240. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C y Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord*, 2010; 121 (1-2): 106-115.
241. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN y Owen R. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2008; 28 (1): 13-20.
242. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR y Bolder Ii SG. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*, 2006; 26 (6): 600-609.
243. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B y Suppes T. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I

- disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69 (5): 769-782.
244. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B y Brecher M. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*, 2010; 71 (2): 150-162.
 245. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valenti M y Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010; 13 (1): 5-14.
 246. Deeks ED y Keating GM. Olanzapine/fluoxetine: a review of its use in the treatment of acute bipolar depression. *Drugs*, 2008; 68 (8): 1115-1137.
 247. Tamayo JM, Zarate CA, Jr., Vieta E, Vazquez G y Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010; 13 (6): 813-832.
 248. Vieta E, Locklear J, Gunther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Astrom M y Paulsson B. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*, 2010; 30 (5): 579-590.
 249. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG y Kasuba B. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2011; 72 (10): 1413-1422.
 250. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, Wagner K, Findling R, Lin D, Robertson-Plouch C, Xu W, Dittmann RW y Biederman J. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *The American Journal of Psychiatry*, 2007; 164 (10): 1547-1556.
 251. Tondo L, Baldessarini RJ y Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *British Journal of Psychiatry*, 2001; Suppl 41: s184-s190.
 252. Cipriani A, Pretty H, Hawton K y Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 2005; 162 (10): 1805-1819.
 253. Ahrens B y Muller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*, 2001; 34 (132-136).
 254. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R y Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res*, 2005; 9 (3): 279-300.
 255. Kessing LV y Andersen PK. Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders. *Current psychiatry reports*, 2005; 7 (6): 413-420.
 256. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK y Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders*, 2006; 8 (5 Pt 2): 625-639.
 257. Collins JC y McFarland BH. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2008; 107 (1-3): 23-28.
 258. Oquendo M, Galfalvy H, Currier D, Grunebaum M, Sher L, Sullivan G, Burke A, Harkavy-Friedman J, Sublette M, Parsey R y Mann J. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *Am J Psychiatry*, 2011; 68 (10): 1050-1056.
 259. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E y Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60 (2): 79-88.
 260. Davis LL, Bartolucci A y Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: A placebo controlled trial. *Journal of affective disorders*, 2005; 85: 259-266.

261. Schaffer A, Zuker P y Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 2006; 96 (1-2): 95-99.
262. Geddes JR, Calabrese JR y Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 2009; 194 (1): 4-9.
263. Smith L, Cornelius V, Azorin J, Perugi G, Vieta E, Young A y Bowden C. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 2010; 122 (1-2): 1-9.
264. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyzer HJ, Notten PJ, Luteijn ML, Timmermans MA, Vieta E y Nolen WA. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (2): 223-231.
265. Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE, Frye MA, Kupka R, McElroy SL, Grunze H, Kitchen CM y Post R. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *The American Journal of Psychiatry*, 2006; 163 (2): 313-315.
266. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M y Del Zompo M. A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 1993; 88: 434-439.
267. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E y Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 1989; 4: 313-322.
268. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, Jr., Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM y Suppes T. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2009; 166 (2): 164-172.
269. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS y Thase ME. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*, 2007; 164: 1348-1355.
270. Grossman F, Potter WZ, Brown EA y Maislin G. A double-blind study comparing idazoxan and bupropion in bipolar depressed patients. *Journal of affective disorders*, 1999; 56: 237-243.
271. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG y Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 1991; 148: 910-916.
272. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI y Post RM. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *The American Journal of Psychiatry*, 2006; 163 (2): 232-239.
273. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R y Pitts C. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 2001; 158: 906-912.
274. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB y Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *The New England journal of medicine*, 2007; 356 (17): 1711-1722.
275. Silverstone T. Moclobemide vs imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 2001; 104: 104-109.

276. Tohen M, Calabrese J, Vieta E, Bowden C, Gonzalez-Pinto A, Lin D, Xu W y Corya S. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 2007; 104 (1-3): 137-146.
277. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M y Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 2000; 157: 124-126.
278. Azorin JM y Kaladjian A. An update on the treatment of bipolar depression. *Expert OpinPharmacother*, 2009.
279. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA y Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2008; 118 (5): 337-346.
280. Van Lieshout RJ y MacQueen GM. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry*, 2010; 196: 266-273.
281. Frangou S, Lewis M y McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study,. *British Journal of Psychiatry*, 2006; 188: 46-50.
282. Frangou S, Lewis M, Wollard J y Simmons A. Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentanoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 2007; 21 (4): 435-439.
283. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN y Sanchez R. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67 (4): 626-637.
284. Muskiet FA y Kemperman RF. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acids in psychiatric disease. *JNutrBiochem*, 2006.
285. Ross BM, Seguin J y Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids in health and disease*, 2007; 6: 21-40.
286. Keck PE, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, Altshuler LL, Kupka R, Nolen WA, Leverich GS, Denicoff KD, Grunze H, Duan N y Post RM. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2006; 60 (9): 1020-1022.
287. Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferrier IN y Mackin P. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2008; 1 (1): CD005168.
288. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Walden J, Leverich GS, Altshuler LL, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J y Post RM. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *The American Journal of Psychiatry*, 2007; 164 (8): 1242-1249.
289. Calabrese J, Ketter T, Youakim J, Tiller J, Yang R y Frye M. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*, 2010; 71 (10): 1363-1370.
290. Furey ML y Drevets WC. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Archives of General Psychiatry*, 2006; 63 (10): 1121-1129.
291. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, Bowden CL y Soares JC. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Human psychopharmacology*, 2008; 23 (2): 87-94.
292. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Miyahara S, Bauer MS, Thase ME, Wisniewski SR y Sachs GS. Treatment-resistant

- bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *The American Journal of Psychiatry*, 2006; 163 (2): 210-216.
293. Bowden CL. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2000 57: 481-489.
 294. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham L N, Asghar S A, M H, Montgomery P, Earl N, Smoot T, DeVeaugh-Geiss J y Group LS. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60: 392-400.
 295. Calabrese JR, Bowden C, Sachs G, Yatham L, Behnke K, Mehtonen O, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeaugh-Geiss J y Group. LS. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003; 64: 1013-1024.
 296. Dunner DL, Stallone F y Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*, 1976; 33: 117-120.
 297. Prien RF, Caffey EMJ y Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Archives of General Psychiatry*, 1973; 28: 337-341.
 298. Prien RF, Klett CJ y Caffey EM. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *American Journal of Psychiatry*, 1974; 131: 198-203.
 299. Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J y Fieve RR. The use of lithium in affective disorders 3 A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *American Journal of Psychiatry*, 1973; 130: 1006-1010.
 300. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S y Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol*, 2009; 23 (5): 574-591.
 301. Berky M, Wolf C y Kovacs G. Carbamazepine versus lithium in bipolar affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 174-175.
 302. Calabrese J, Shelton M, Rapport D, Youngstrom E, Jackson K, Bilali S, Ganocy S y Findling RL. A 20-month double blind, maintenance trial of Lithium versus divalproex in rapid cycling bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2005; 161 (11): 2152-2161.
 303. Coxhead N. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 1992; 85: 114-118.
 304. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stanbrey R, Gracious BL, Reed M y Calabrese JR. Double-blind 18 month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2005; 44 (5): 409-417.
 305. Kleindienst N y Greil W. Lithium in the long-term treatment of bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 2003; 253 (3): 120-125.
 306. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA y Group L. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003; 64: 144-151.
 307. Revicki D, Paramore L, Sommerville K, Swann A y Zajecka J. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003; 64 (3): 288-294.
 308. Simhandl C, Denk E y Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord*, 1993; 28 (4): 221-231.
 309. Kleindienst N y Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology*, 2000; 42 Suppl 1: 2-10.

310. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J y de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Human psychopharmacology*, 2009; 24 (1): 19-28.
311. Kessing L, Hellmund G, Geddes J y Goodwin GM. Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *Br J Psychiatry*, 2011; 199 (1): 57-63.
312. Vieta E, Gunther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Astrom M y Paulsson B. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011; 14 (8): 1029-1049.
313. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K y J L. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, 1989; 321 (1489-1493).
314. Jensen HV, Plenge P, Mellerup ET, Davidsen K, Toftegaard L, Aggernaes H y Bjørum N. Lithium prophylaxis of manic-depressive disorder: daily lithium dosing schedule versus every second day. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 1995; 92: 69-74.
315. Johnstone E, Owens D, Lambert M, Crow T, Frith C y Done D. Combination tricyclic antidepressant and lithium maintenance medication in unipolar and bipolar depressed patients. *J Affect Disord*, 1990; 20 (4): 225-233.
316. Kane J, Quitkin F y Rifkin A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness. A prospective placebo controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 1982; 39: 1065-1069.
317. Kane J, Quitkin F, Rifkin A, Ramos-Lorenzi J, Saraf K y Howard A. Prophylactic lithium with and without imipramine for bipolar I patients: a double-blind study [proceedings]. *Psychopharmacology Bulletin*, 1981; 17: 144-145.
318. Prien RF. NIMH report Five-center study clarifies use of lithium, imipramine for recurrent affective disorders. *Hospital & Community Psychiatry*, 1984; (35): 1097-1098.
319. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, R R-LJ y Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients A double-blind study. *Archives of General Psychiatry*, 1981; 38: 902-907.
320. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N y Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010; 375 (9712): 385-395.
321. Revicki DA, Hirschfeld RM, Ahearn EP, Weisler RH, Palmer C y Keck PE, Jr. Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *J Affect Disord*, 2005; 86 (2-3): 183-193.
322. Frankenburg FR y Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002; 63: 442-446.
323. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, Ascher J, Earl N, Greene P y Monaghan E. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder Lamictal 614 Study Group. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000; 61: 841-850.
324. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J y Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 2005; 353 (12): 1209-1223.
325. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA y Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (2): 92-100.
326. Cipriani A, Rendell J y Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 2009; 24 (12): 1729-1738.

327. Altamura AC, Russo M, Vismara S y Mundo E. Comparative evaluation of olanzapine efficacy in the maintenance treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2004; 24 (4): 454-456.
328. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate C, Bowden C, Sachs G, Kupfer D, Ghaemi S, Feldman P, Risser R, Evans A y JR C. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18 month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *British Journal of Psychiatry*, 2004; 184: 337-345.
329. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou J, C y Bowden CL. Randomized, placebo controlled trial of Olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*, 2006; 163: 247-256.
330. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR y Bowden CL. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*, 2005; 162 (7): 1281-1290.
331. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, Shekhar A, Aaronson ST, Bardenstein L, Grecu-Gabos I, Tochilov V, Prelipceanu D, Oliff HS, Kryzhanovskaya L y Bowden C. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69 (11): 1776-1789.
332. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M y Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry*, 2009; 166 (4): 476-488.
333. Vieta E, Suppes T, Eggers I, Persson I, Paulsson B y Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *Journal of affective disorders*, 2008; 109 (3): 251-263.
334. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN y Sanchez R. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68 (10): 1480-1491.
335. Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM, Pikalov A, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R y Carlson BX. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *International journal of clinical practice*, 2008; 62 (5): 679-687.
336. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson WH y Sanchez R. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord*, 2011; 13: 133-144.
337. Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, Kujawa M y Mahmoud R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (8): 827-839.
338. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S y Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*, 2010; 68 (2): 156-162.
339. Fountoulakis KN y Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 2008; 11 (7): 999-1029.
340. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I y Lim P. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord*, 2012; 138 (3): 247-258.

341. Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, Keck PE, Jr., Kupka RW, Grunze H, McElroy SL, Sugar CA y Suppes T. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (4): 450-457.
342. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, Filkowski MM, Hennen J, Sachs GS, Goodwin FK y Baldessarini RJ. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry*, 2010; 71 (4): 372-380.
343. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M y Bush AI. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biological psychiatry*, 2008; 64 (6): 468-475.
344. Vieta E, Manuel GJ, Martínez-Arán A, Comes M, Verger K, Masramon X, Sanchez-Moreno J y Colom F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006; 67 (3): 473-477.
345. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C y Guarneri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1994; 151 (7): 1015-1019.
346. Dunner DL y Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry*, 1974; 30 (2): 229-233.
347. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, Findling RL y Calabrese JR. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (1): 113-121.
348. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET y Leadbetter RA. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar disorders*, 2008; 10 (2): 323-333.
349. Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, Born C, Sasse J, Bauer H, Walden J, Bauer M y Grunze H. Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2008; 28 (5): 555-560.
350. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE y Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol*, 1992; 12 (1 Suppl): 53S-56S.
351. Sharma V, Persad E, Mazmanian D y Karunaratne K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry*, 1993; 38 (2): 137-139.
352. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS y Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 1997; 58 (11): 470-478.
353. Loo C, Katalinic N, Mitchell PB y Greenberg B. Physical treatments for bipolar disorder: A review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord*, 2010.
354. Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, Molina O, Bernardo M y Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 2008; 23 (1): 53-56.
355. Versiani M, Cheniaux E y Landeira-Fernandez J. Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *J Ect*, 2010.
356. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, McClintock SM, Tobias KG, Martino C, Mueller M, Bailine SH, Fink M y Petrides G. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry*, 2010; 196: 226-234.

357. Hiremani RM, Thirthalli J, Tharayil BS y Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bifrontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. *Bipolar Disord*, 2008; 10 (6): 701-707.
358. Mohan TS, Tharyan P, Alexander J y Raveendran NS. Effects of stimulus intensity on the efficacy and safety of twice-weekly, bilateral electroconvulsive therapy (ECT) combined with antipsychotics in acute mania: a randomised controlled trial. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (2): 126-134.
359. Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A y Singh H. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *British Journal of Psychiatry*, 1994; 164: 806-810.
360. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V y Sharpley PH. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Archives of General Psychiatry*, 1988; 45: 727-732.
361. Petrides G, Tobias KG, Kellner CH y Rudorfer MV. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology*, 2011; 64 (3): 129-140.
362. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S y Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord*, 2002; 4 Suppl 1: 94-95.
363. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B y George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation TMS treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disorders*, 2003; 5: 40-47.
364. Tamas RL, Menkes D y El-Mallakh RS. Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2007; 19 (2): 198-199.
365. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y y Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 1998; 155: 1608-1610.
366. Kapsan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH y Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord*, 2003; 5 (1): 36-39.
367. Praharaj SK, Ram D y Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord*, 2009; 117 (3): 146-150.
368. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S y Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 2008; 64 (6): 455-460.
369. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, Sureddi S y Allen JC. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69 (2): 183-189.
370. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE y Tam EM. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 2006; 163 (5): 805-812.
371. Thalen BE, Kjellman BF, Morkrid L, Wibom R y Wetterberg L. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatr Scand*, 1995; 91 (5): 352-360.
372. Even C, Schroder CM, Friedman S y Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord*, 2008; 108 (1-2): 11-23.
373. Lam DH, Burbeck R, Wright K y Pilling S. Psychological therapies in bipolar disorder: the effect of illness history on relapse prevention - a systematic review. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (5): 474-482.
374. Miklowitz DJ y Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord*, 2009; 11 Suppl 2: 110-122.

375. Scott J, Colom F y Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 2007; 10 (1): 123-129.
376. Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M y Malhi GS. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006; 67 (2): 277-286.
377. Cochran SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 1984; 52: 873-878.
378. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G y Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60: 402-407.
379. Frank E, Swartz HA, Mallinger AG, Thase ME, Weaver EV y Kupfer DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: effects of changing treatment modality. *Journal of Abnormal Psychology*, 1999; 108: 579-587.
380. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K y Kerr N. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60: 145-152.
381. Lam DH, Bright J, Jones S, Hayward P, Schuck N, Chisholm D y Sham P. Cognitive therapy for bipolar illness - A pilot study of relapse prevention. *Cognitive Therapy & Research*, 2000; 24 (5): 503-520.
382. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N y Suddath R. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 2000; 48: 582-592.
383. Miller IW, Soloman DA, Ryan C y Keitner G. Does Adjunctive Family Therapy Enhance Recovery from Bipolar I Mood episodes? *Journal of Affective Disorder*, 2004; 82: 431-436.
384. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E y Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *British Medical Journal*, 1999; 318: 149-153.
385. Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S y Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 2003; 71: 482-492.
386. Schmitz JM. Cognitive-behavioral treatment of bipolar disorder and substance abuse: A preliminary randomized study. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 2003; 1: 2002-2024.
387. Scott J. Psychotherapy for bipolar disorders - efficacy and effectiveness. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 2006; 20 (2 Suppl): 46-50.
388. Scott J, Garland A y Moorhead S. A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. *Psychological Medicine*, 2001; 31: 459-467.
389. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martinez-Aran A, Torrent C, Goikolea JM y Gastó C. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: Beyond compliance enhancement. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003; 64: 01.
390. Castle D, White C, Chamberlain J, Berk M, Berk L, Lauder S, Murray G, Schweitzer I, Piterman L y Gilbert M. Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2010; 196 (5): 383-383.
391. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A y Martinez-Aran A. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 2009; 194 (3): 260-265.
392. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz H, Fagiolini A, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W y Monk T. Two-year outcomes for interpersonal and

- social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2005; 62 9: 996-1104.
393. González Isasi A, Echeburúa E, Limiñana J y González Pinto A. How effective is a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder? A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 2010; 126: 80-87.
 394. Gonzalez-Isasi A, Echeburua E, Mosquera F, Ibanez B, Aizpuru F y Gonzalez-Pinto A. Long-term efficacy of a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res*, 2010; 176 (2-3): 161-165.
 395. Lam DH, McCrone P, Wright K y Kerr N. Cost-effectiveness of relapse prevention cognitive therapy for Bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2005; 186: 500-506.
 396. Lobban F, Taylor L, Chandler C, Tyler E, Kinderman P, Kolamunnage-Dona R, Gamble C, Peters S, Pontin E, Sellwood W y Morriss RK. Enhanced relapse prevention for bipolar disorder by community mental health teams: cluster feasibility randomised trial. *Br J Psychiatry*, 2010; 196 (1): 59-63.
 397. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL y Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60: 904-912.
 398. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzalez JM, Shirley ER, Thase ME y Sachs GS. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64 (4): 419-426.
 399. Miller IW, Keitner GI, Ryan CE, Uebelacker LA, Johnson SL y Solomon DA. Family treatment for bipolar disorder: family impairment by treatment interactions. *The Journal of clinical psychiatry*, 2008; 69 (5): 732-740.
 400. Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Salamero M y Vieta E. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*, 2008; 10 (4): 511-519.
 401. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Kelley J y Miller IW. Preventing recurrence of bipolar I mood episodes and hospitalizations: family psychotherapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone. *Bipolar Disord*, 2008; 10 (7): 798-805.
 402. Weiss RD, Griffin ML, Jaffee WB, Bender RE, Graff FS, Gallop RJ y Fitzmaurice GM. A "community-friendly" version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*, 2009; 104 (3): 212-219.
 403. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, Greenfield SF, Najavits LM, Daley DC, Doreau HR y Hennen JA. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *American Journal of Psychiatry*, 2007; 164 (1): 100-107.
 404. Williamas J, Alatiq Y, Crane C, Barnhofer T, Fennell M, Duggan D, Hepburn S y Goodwin GM. Mindfulness-based cognitive Therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *J Affect Disord*, 2008; 107 (1-3): 275-279.
 405. Zaretsky A, Lancee W, Miller C, Harris A y Parikh SV. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Canadian journal of psychiatry/Revue canadienne de psychiatrie*, 2008; 53 (7): 441-448.
 406. Lynch D, Laws KR y McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med*, 2010; 40 (1): 9-24.
 407. Morriss RK, Faizal MA, Jones AP, Williamson PR, Bolton C y McCarthy JP. Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2007; 1 (1): CD004854.

408. Szentagotai A y David D. The efficacy of cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a quantitative meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2010; 71 (1): 66-72.
409. Gregory V. Cognitive-behavioral therapy for depression in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Evid Based Soc Work*, 2010; 7 (4): 269-279.
410. Justo LP, Soares BG y Calil HM. Family interventions for bipolar disorder. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2007; 4 (4): CD005167.
411. Scott J, Colom F, Popova E, Benabarre A, Cruz N, Valenti M, Goikolea JM, Sanchez-Moreno J, Asenjo MA y Vieta E. Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (3): 378-386.
412. Bauer MS, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinosian B, Altshuler L, Beresford T, Kilbourne AM, Sajatovic M y Cooperative Studies Program ST. Collaborative care for bipolar disorder: part I. Intervention and implementation in a randomized effectiveness trial. *Psychiatric services (Washington, DC)*, 2006; 57 (7): 927-936.
413. Bauer MS, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinosian B, Altshuler L, Beresford T, Kilbourne AM, Sajatovic M y Cooperative Studies Program ST. Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatric services (Washington, DC)*, 2006; 57 (7): 937-945.
414. Simon G, Ludman EV, Unutzer J, Bauer M, Operskalski B y Rutter C. Randomized trial of a population-based care program for people with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 2005; 34: 13-24.
415. Justo L, Soare B y Calill H. Intervenciones familiares para el trastorno bipolar. Revisión Cochrane Traducida. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus 2008.
416. Gordon M. Manual de diagnósticos enfermeros. Barcelona: Mosby; 2003.
417. Espinosa C. NANDA-I Nursing Diagnoses: definitions & clasifications, 2009-2011. Versión española de la obra original inglesa. Barcelona: Elsevier; 2010.
418. Bircher AU. On the development and classification of diagnoses. *Nurs Forum*, 1975; 14 (1): 11-29.
419. Carpenito L. Nursing Diagnosis, application to clinical practice. Philadelphia: Lippincott; 1997.
420. McCloskey Dochterman J, Bulechek G y Butcher J. Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC). 5 ed: Elsevier Mosby 2008.
421. Morread S, John M y Maas M. Clasificación de resultados de enfermería (NOC). Proyecto de resultados Iowa. 4ª ed: Elsevier Mosby; 2008.
422. Balsera Gómez J, Rodríguez Medina C, Caba Calvet R, Vega Prada R, Ruiz Ureña H, Berruezo Ortiz L, Clusa Gironella D, Rodríguez Montes M y Haro Abad J. La implantación y evaluación del modelo de gestión de casos (case management) en Cataluña: el programa; PSI-TMS. *Actas Esp Psiquiatría*, 2002; 30 (6): 350-357.
423. De Leo D, Dello Buono M y Dwyer J. Suicide among the elderly: the long-term impact of a telephone support and assessment intervention In northern Italy. *British Journal of Psychiatry* 2002; (181): 226-229.
424. Fagiolini A, Kupfer D, Houck P y Novick D. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2003; 160 (1): 112.
425. Fera Raposo I. Intervenciones psicoeducativas en enfermos de salud mental con medicación psicotrópica enfermería clínica. Best practice. Barcelona; 2006
426. Hunkeler E, Meresman J, Hargreaves W, Fireman B, Berman W, Kirsch A, Groebe J, Hurt S, Braden P, Getzell M, Feigenbaum P, Peng T y M. S. Efficacy of nurse telehealth care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Arch Fam Med*, 2000; 9 (8): 700-708.
427. Needham I, Abderhalden C, Meer R, Dassen T, Haug H, Halfens R y Fischer J. The effectiveness of two interventions in the management of patient violence in acute mental

- inpatient settings: report on a pilot study. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 2004; 11: 595-601.
428. Pedreño Aznar M, Almela Bernal J y Pernas Barahona A. Intervenciones enfermeras en el reingresador psiquiátrico. *Metas de Enferm*, 2006; 8 (10): 64-67.
 429. Sales i Orts R. Análisis del proceso de cuidados de enfermería en una sala de psiquiatria (tesis doctoral). España; 2005.
 430. Sierra P, Belenchón M, Benavent P, Yáñez N, Pino A y Livianos L. Vivir con un trastorno bipolar ¿qué opinan los pacientes? *Archivos de psiquiatria*, 2007; 70 (1): 43-64.
 431. Vázquez C, Alcaraz F, Balsa J, Zamarrón I, Arrieta F y Botella Carretero J. Prevalencia de casos psiquiátricos en pacientes con sobrepeso u obesidad atendidos en consultas externas de un centro hospitalario. *Med Clin*, 2008; 130 (2): 41-46.
 432. Lluch M, Checa F, García F y Márquez I. Efectividad de la atención domiciliaria en enfermería administrada a pacientes con trastorno mental severo: ensayo controlado. *Enferm Clin*, 2006; 16 (4): 198-205.
 433. Ziguras SJ y Stuart GW. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv*, 2000; 51 (11): 1410-1421.
 434. Morselli PL. Present and future role of Mental Illness Advocacy Associations in the management of the mentally ill: realities, needs and hopes at the edge of the third millennium. *Bipolar Disord*, 2000; 2 (3 Pt 2): 294-300.
 435. Merson S, Tyrer P, Onyett S, Lack S, Birkett P y Johnson T. Early intervention in psychiatric emergencies: a controlled clinical trial. *Lancet* 1992; (339): 1311-1314.
 436. Tyrer P, Evans K, Gandhi N, Lamont A, Harrison-Read P y Johnson T. Randomised controlled trial of two models of care for discharged psychiatric patients. *British Medical Journal*, 1998; 316 (7125): 106-109.
 437. Malm U. Consumer satisfaction in schizophrenia: A 2-year randomized controlled study of two community-based treatment programs. *Nordic journal of psychiatry*, 2001; 55: 91-96.
 438. Highet NJ, McNair BG, Thompson M, Davenport TA y Hickie IB. Experience with treatment services for people with bipolar disorder. *Med J Aust*, 2004; 181 (7 Suppl): S47-51.
 439. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Houck PR y Brown C. African-American participants in a bipolar disorder registry: clinical and treatment characteristics. *Bipolar Disord*, 2005; 7 (1): 82-88.
 440. Creed F, Black D, Anthony P, Osborn M, Thomas P y Tomenson B. Randomised controlled trial of day patient versus inpatient psychiatric treatment. *BMJ*, 1990; 300: 1033-1037.
 441. Creed F, Mbaya P, Lancashire S, Tomenson B, Williams B y Holme S. Cost effectiveness of day and in-patient psychiatric treatment. *BMJ*, 1997; 314: 1381-1385.
 442. Dick P, Cameron L, Cohen D, Barlow M y Ince A. Day and full time psychiatric treatment: a controlled comparison. *Br J Psychiatry*, 1985; 147: 246-249.
 443. Glick ID, Fleming L, DeChillo N, Meyerkopf N, Jackson C, Muscara D y Good-Ellis M. A controlled study of transitional day care for non-chronically ill patients. *American Journal of Psychiatry*, 1986; 143: 1551-1556.
 444. Herz MI, Endicott J, Spitzer RL y Mesnikoff A. Day versus inpatient hospitalization: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 1971; 10: 1371-1382.
 445. Kris EB. Day Hospitals. *Curr Ther Res Clin Exp*, 1965; 7: 320-323.
 446. Linn MW, Caffey EM, Klett C, J, Hogarty GE y Lamb HR. Day treatment and psychotropic drugs in the aftercare of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 1979; 36: 1055-1066.
 447. Meltzoff J y Blumenthal RL. The day treatment center: principles, application and evaluation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1966.

448. Sledge WH, Tebes J, Wolff N y Helminiak TW. Day hospital crisis respite care versus inpatient care 2 Service utilization and costs. *American Journal of Psychiatry*, 1996; 153: 1074-1083.
449. Tyrer PJ y Reminton M. Controlled comparison of day-hospital and out-patient treatment for neurotic disorders. *Lancet* 1979; 12 (1(8124)): 1014-1016.
450. Weldon E, Clarkin J, Hennessy JJ y Frances A. Day hospital versus outpatient treatment: a controlled study. *Psychiatric Quarterly*, 1979; 51: 144-150.
451. Herz MI, Endicott, J, Spitzer, R L, & Mesnikoff, A. Day versus inpatient hospitalization: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 1971; 10: 1371-1382.
452. Meltzoff J y Richman AA. Therapeutic rationale of a psychiatric day center. *Psychiatr Q*, 1961; 35: 295-305.
453. Montes J, Sáiz J, De Dios C, Ezquiaga E, García A, Argudo I, Carrillo A, Cebollada A, Ramos JL y Valle J. Perfil de los pacientes ambulatorios con trastorno bipolar: un estudio transversal en la Comunidad de Madrid. *Actas Esp Psiquiatr*, 2008; 36 (5): 277-284.
454. Morselli PL y Elgie R. GAMIAN-Europe/BEAM survey I--global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord*, 2003; 5 (4): 265-278.
455. MDF - The Bipolar Organisation. Users Survey of Experiences of Health Services. Londres: Manic Depression Fellowship; 2001.
456. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR y Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62 (6): 593-602.
457. Russell SJ y Browne JL. Staying well with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 2005; 39 (3): 187-193.
458. Beard JH, Pitt MA, Fisher SH y Goertzel V. Evaluating the effectiveness of a psychiatric rehabilitation program. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1963; 33: 701-712.
459. Becker RE. An evaluation of a rehabilitation program for chronically hospitalised psychiatric patients. *Social Psychiatry*, 1967; 2: 32-38.
460. Beutel ME, Hoflich A, Kurth RA y Reimer C. Who benefits from inpatient short-term psychotherapy in the long run? Patients' evaluations, outpatient after-care and determinants of outcome. *Psychol Psychother*, 2005; 78 (Pt 2): 219-234.
461. Blankertz LR, S. Adding a vocational focus to mental health rehabilitation. *Psychiatric Services*, 1996; 47: 1216-1222.
462. Bond GR y Dincin J. Accelerating entry into transitional employment in a psychosocial rehabilitation agency. *Rehabilitation Psychology*, 1986; 31: 143-155.
463. Dincin J y Witherbridge TF. Psychiatric rehabilitation as a deterrent to recidivism. *Hospital and Community Psychiatry*, 1982; 33: 645-650.
464. Griffiths RD. Rehabilitation of chronic psychotic patients. *Psychological Medicine*, 1974; 4: 316-325.
465. Okapku SO, Anderson KH, Sibulkin AE, Butler JS y Bickman L. The effectiveness of a multidisciplinary case management intervention on the employment of SSDI applicants and beneficiaries. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 1997; 20: 34-41.
466. Vauth R, Corrigan PW, Clauss M, Dietl M, Dreher-Rudolph M, Stieglitz R y Vater R. Cognitive strategies versus self-management skills as adjunct to vocational rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*, 2005; 31 (1): 55-66.
467. Wolkon GH, Karmen M y Tanaka HT. Evaluation of a social rehabilitation program for recently released psychiatric patients. *Community Mental Health Journal*, 1971; 7: 312-322.
468. Kline MN y Hoisington V. Placing the psychiatrically disabled: a look at work values. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, 1981; x: 366-369.

469. Bell MD, Milstein RM y Lysaker PH. Pay as an incentive in work participation by patients with severe mental illness. *Hospital and Community Psychiatry*, 1993; 44, : 684-686.
470. Brien A, Price C, Burns T y Perkins R. Improving the vocational status of patients with long-term mental illness: a randomised controlled trial of staff training. *Community Mental Health Journal*, 2003; 39: 333-347.
471. Bond GR, Dietzen LL, Volger K, Katuin CH, McGrew JH y Miller D. Toward a framework for evaluating cost and benefits of psychiatric rehabilitation: three case examples. *Journal of Vocational Rehabilitation*, 1995; 5: 75-88.
472. Chandler D, Meisel J, McGowen M, Mintz J y Madison K. Client outcomes in two model capitated integrated service agencies. *Psychiatric Services*, 1996; 47: 175-180.
473. Cook J, Leff H, Blyler C, Gold PB, Goldberg RW, Mueser KT, Toprac MG, McFarlane WR, Shafer MS, Blankertz LE, Dudek K, Razzano L, Grey DD y Burke-Miller J. Results of a multisite randomized trial of supported employment interventions for individuals with severe mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 2005; 62: 505-512.
474. Drake RE, Becker DR, Biesanz JC, Torrey WC, McHugo GJ y Wyzik PF. Rehabilitative day treatment vs supported employment I Vocational Outcomes. *Community Mental Health*, 1994; 30 (5): 519-532.
475. Drake RE, McHugo GJ, Bebout RR, Becker DR, Harris M y Bond GR. A randomized controlled trial of supported employment for inner-city patients with severe mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 1999; 56: 627-633.
476. Gervery R y Bedell JR. Psychological assessment and treatment of persons with severe mental disorders In Bedell, J R Eds *Supported employment in vocational rehabilitation*. Washington DC: Taylor & Francis; 1994.
477. McFarlane WR, Dushay RA, Deakins SM, Stasny P, Lukens EP, Toran J y Link B. Employment outcomes in family-aided assertive community treatment. *Journal of Orthopsychiatry*, 2000; 70 (2): 203-214.
478. Mueser KT, Becker DR y Wolfe R. Supported employment, job preferences, job tenure and satisfaction *Journal of Mental Health*, 2001; 10: 411-417.
479. Lehman AF, Goldberg R, Dixon LB, McNary S, Postrado L, Hackman A y McDonnell K. Improving employment outcomes for persons with severe mental illnesses. *Archives of General Psychiatry*, 2002; 59 (2): 165-172.
480. Walker R, Winick W, Frost ES y Lieberman JM. Social restoration of hospitalised psychiatric patients through a program of special employment in industry. *Rehabilitation Literature*, 1969; 30: 297-303.
481. Stephen H, Chow C, Pepin R, Conley J, Allen I y Seaman C. Does One Size Fit All? What We Can and Can't Learn From a Meta-analysis of Housing Models for Persons With Mental Illness. *Psychoatric Services*, 2009; 60 (4): 473-482.
482. Johnson S, Nolan F, Pilling S, Snador A, Hault J, McKenzie N, White IR, Thompson M y Bebbington P. Randomised controlled trial of acute mental health care by a crisis resolution team: the north Islington crisis study. *BMJ*, 2005; 331 (7517): 599.
483. Muijen M, Marks IM, Connolly J y Audini B. Home based care and standard hospital care for patients with severe mental illness: a randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 1992; 304: 749-754.
484. Pasamanick B, Scarpitti FR, Lefton M, Dinitz S, Wernert JJ y McPheeters H. Home Vs Hospital Care for Schizophrenics. *JAMA*, 1964; 187: 177-181.
485. Stein L y Test M. Alternative to mental hospital treatment I Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Archives of General Psychiatry*, 1980; 37: 392-397.
486. Fenton WS, Tessier L y Stuenkel EL. A comparative trial of home and hospital psychiatric care: one-year follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 1979; 36: 1073-1079.

487. Fenton WS, Mosher, L R, Herrell, J M, & Blyer, C R. Randomized trial of general hospital and residential alternative care for patients with severe and persistent mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 1998; 155 (4): 516-522.
488. Hoult J, Reynolds I, Charbonneau PM, Cole P y Briggs J. A controlled study of psychiatric hospital versus community treatment: the effect on relatives. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 1981; 15: 323-328.
489. Ministerio de Sanidad y Consumo M. Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. 2006.
490. Bond GR, Miller LD, Krumwied RD y Ward RS. Assertive case management in three CMHCs: a controlled study *Hospital and Community Psychiatry*, 1988; 39 (411-418).
491. Bond GR, Witheridge TF, Dincin J, Wasmer D y Webb JDG-KR. Assertive community treatment for frequent users of psychiatric hospitals in a large city: a controlled study. *American Journal of Community Psychology*, 1990; 18: 865-891.
492. Fekete DM, Bond GR, McDonel EC, Salyers M, Chen A y Miller L. Rural assertive community treatment: a field experiment. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 1998; 21: 371-379.
493. Hampton B, Korr W, Mayes J y Havis P. Intergration services system approach to avert homelessness, CSP homeless prevention project for HMI adults. State of Illinois NIMH Demonstration Grant program, Final report, 1992.
494. Herinckx HA, Kinney RF, Clarke GN y Paulson RI. Assertive community treatment versus usual care in engaging and retaining clients with severe mental illness. *Psychiatric services*, 1997; 48: 1297-1306.
495. Morse GA, Calsyn RJ, Allen G, Templehoff B y Smith R. Experimental comparison of the effects of three treatment programs for homeless mentally ill people. *Hospital and Community Psychiatry*, 1992; 3: 1005-1010.
496. Quinlivan R, Hough R, Crowell A, Beach C, Hofstetter R y Kenworthy K. Service utilization and costs of care for severely mentally ill clients in an intensive case management program. *Psychiatric Services*, 1995; 46: 365-371.
497. Rosenheck R, Neale M y Gallup P. Community-oriented mental health care: assessing diversity in clinical practice. *Psychosocial Rehabilitation Journal*, 1993; 16: 39-50.
498. Test MA, Knoedler WH, Allness DJ, Burke SS, Brown RL y Wallisch LS. Long term community care through an assertive continuous treatment team Tamminga, A Volume 1: Schizophrenia Research Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology. In: C A And Schulz SC, editor. *Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology*. New York: Raven; 1991.
499. Audini B, Marks IM, Lawrence RE, Connolly J y Watts V. Home-based versus out-patient/in-patient care for people with serious mental illness Phase II of a controlled study. *British Journal of Psychiatry*, 1994; 165: 204-210.
500. Aberg A, Cresswell T, Lidberg Y, Liljeborg B y Osby U. Two-year outcome of team-based intensive case management for patients with schizophrenia. *Psychiatric services*, 1995; 46: 1263-1266.
501. Dekker J, Wijdenes W, Koning YA, Gardien R, Hermendes WL y Nusselder H. Assertive community treatment in Amsterdam. *Community Mental Health Journal*, 2002; 38: 425-434.
502. Marshall M y Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders: *Cochrane Collaboration*; 1998.
503. Syttema S, Wunderink L, Bloemers W, Roorda L y Wiersma D. Assertive community treatment in the Netherlands: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007; 116 (2): 105-112.
504. Burns T, Catty J, Dash M, Roberts C, Lockwood A y Marshall M. Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. *British Medical Journal*, 2007; 335 (7615): 336.

505. Dieterich M, Irving C, Park B y Marshall M. Tratamiento intensivo de las enfermedades mentales graves. CD007906: Cochrane Database of Systematic Reviews; 2011.
506. Killaspy H, Bebbington P, Blizard R, Johnson S, Nolan F, Pilling S y King M. The REACT study: randomised evaluation of assertive community treatment in north London. *British Medical Journal*, 2006; 332 (7545): 815-820.
507. Chandler D, Spicer, G, Wagner, M, & Hargreaves, W. Cost-effectiveness of a capitated Assertive Community Treatment program. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 1997; 22 (4): 327-336.
508. de Cangas JP. [Assertive case management: a complete evaluation of a hospital based program]. *Sante Ment Que*, 1994; 19 (1): 75-91.
509. Lafave HG, deSouza HR y Gerber GJ. Assertive Community Treatment of severe mental illness: a Canadian experience. *Psychiatric Services*, 1996; 47: 757-759.
510. Marx A, Stein L y Test M. Extrahospital management of severe mental illness Feasibility and effects of social functioning. *Archives of General Psychiatry*, 1973; 29 (4): 505-511.
511. Bush C, Langford M, Rosen P y Gott W. Operation outreach: intensive case management for severely psychiatrically disabled adults *Hospital and Community Psychiatry*, 1990; 41: 647-649.
512. Drake RE, McHugo GJ, Clark RE, Teague GB, Xie H, Miles K y Ackerson T. Assertive community treatment for patients with co-occurring severe mental illness and substance use disorder: a clinical trial. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1998; 68: 201-215.
513. Essock SM y Kontos N. Implementing assertive community treatment teams. *Psychiatric Services*, 1995; 46: 679-683.
514. Jerrell JM. Toward managed care for persons with severe mental illness: Implications from a cost-effective study. *Health Affairs*, 1995; 14: 197-207.
515. Morse GA, Calsyn RJ, Klinkenberg WD, Trusty ML, Gerber F, Smith R, Tempelhoff B y Ahmad L. An experimental comparison of three types of case management for homeless mentally ill persons. *Psychiatr Serv*, 1997; 48 (4): 497-503.
516. Burns T, Creed F, Fahy T, Thompson S, Tyrer P y White I. Intensive versus standard case management for severe psychotic illness: A randomised trial. *Lancet*, 1999; 353: 2185-2189.
517. Lichtenberg P, Levinson D, Sharshevsky Y, Feldman D y Lachman M. Clinical case management of revolving door patients - a semi-randomized study. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117 (6): 449-454.
518. Smith L y Newton R. Systematic review of case management. *Aust N Z J Psychiatry*, 2007; 41 (1): 2-9.
519. Lehman AF, Dixon LB, Kernan E, DeForge BR y Postrado LT. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54 (11): 1038-1043.
520. Jerrell J y Ridgely M. Comparative effectiveness of three approaches to serving people with severe mental illness and substance abuse disorders *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1995; 183: 566-576.
521. Ford R, Barnes A, Davies R, Chalmers C, Hardy P y Muijen M. Maintaining contact with people with severe mental illness: 5-year follow-up of assertive outreach. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2001; 36 (9): 444-447.
522. Holloway F y Carson J. Intensive case management for the severely mentally ill Controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 1998; 172, : 19-22.
523. Marshall M, Lockwood A y Gath D. Social services case-management for long-term mental disorders: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1995; 345: 409-415.
524. Muijen M, Rooney, M, Strathdee, G, Bell, R, & Hudson, A. Community Psychiatric Nurse Teams: Intensive support versus generic care. *British Journal of Psychiatry*, 1994; 165, : 211-217.

525. Tyrer P, Morgan J, Van Horn E, Jayakody M, Evans K y Brummell R. A randomized controlled study of close monitoring of vulnerable psychiatric patients. *Lancet*, 1995; 345: 756-759.
526. Bjorkman T, Hannsson I y Sandlund M. Outcome of case management based on the strengths model compared to standard care: A randomised controlled trial *Society of Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2002; 37: 147-152.
527. Bruce M, Ten Have T y Reynolds C. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: A randomised controlled trial. *JAMA*, 2004; 291 (9): 1081-1091.
528. Curtis J, Millman E, Struening E y D'Ercole A. Effect of case management on rehospitalisation and utilisation of ambulatory care services *Hospital and Community Psychiatry*, 1992; 43 (895-899).
529. Franklin JL, Solovitz B, Mason M, Clemons JR y Miller GE. An evaluation of case management. *Am J Public Health*, 1987; 77 (6): 674-678.
530. Macias C, Kinney R, Farley OW, Jackson R y Vos B. The role of case management within a community support system: partnership with psychosocial rehabilitation. *Community Mental Health Journal*, 1994; 30: 323-339.
531. Solomon P y Draine J. Satisfaction with mental health treatment in a randomized trial of consumer case management. *J Nerv Ment Dis*, 1994; 182 (3): 179-184.
532. Rutter D, Tyrer P, Emmanuel J, Weaver TB, S y Hallam A. Internal vs external care management in severe mental illness: Randomized controlled trial and qualitative study. *Journal of Mental Health*, 2004; 13: 453-466.
533. Issakidis C, Sanderson K, Teesson M, Johnston S y Buhrich N. Intensive case management in Australia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 1999; 99: 360-367.
534. O'donnell M, Parker G, Proberts M, Matthews R, Fisher D, Johnson B y Hadzi-Pavlovic D. A study of client-focues case management and consumer advocacy: the community and consumer service project. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 1999; 33: 684-693.
535. Alonso Suárez M, Bravo-Ortiz M, Fernández-Liria A y González-Juárez C. Effectiveness of Continuity-of-Care Programs to reduce time in hospital in persons with schizophrenia. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2011; 20: 65-72.
536. Broome MR, Woolley JB, Johns L, Valmaggia L, Tabraham P, Gafoor R, Bramon E y McGuire P. Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur Psychiatry*, 2005 20 (5-6): 372-378.
537. Craig TKJ, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M y Dunn G. The Lambeth Early Onset LEO Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis,. *BMJ*, 2005; 329: 7474:1067.
538. Johannessen JO y Larsen TK. [Relapse as quality indicator in psychiatric treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2000; 120 (18): 2144-2147.
539. Nordentoft M, A, Thorup A, Petersen L, Ohlenschlaeger J, Melau M, Christensen T, Krarup G, Jørgensen P y Jeppesen P. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res*, 2006; 83 (1): 29-40.
540. Addington D, Addington M y Patten S. Relapse rates in an early psychosis treatment service. *Acta Psychiatr Scand*, 2007; 115 (2): 126-131.
541. Addington J y Addington D. Outcome after discharge from an early psychosis program. *Schizophr Res* 2008; 106 (2-3): 363-366.
542. Addington J, Leriger E y Addington D. Symptom outcome 1 year after admission to an early psychosis program. *Can J Psychiatry*, 2003; 48 (3): 204-207.

543. Cassidy CM, Schmitz N, Norman R, Manchanda R y Malla A. Long-term effects of a community intervention for early identification of first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 2008; 117 (6): 440-448.
544. Malla A, Schmitz N, Norman R, Archie S, Windell D, Roy P y Zipursky R. A multisite Canadian study of outcome of first-episode psychosis treated in publicly funded early intervention services. *Can J Psychiatry* 2007; 52 (9): 563-571.
545. Malla AK, Norman R, Manchanda R, McLean T, Harricharan R, Cortese L, Townsend L y Scholten D. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatr Serv*, 2002 53 (4): 458-463.
546. Jorgensen P, Nordenhoft M, Abel MB, Gouliaev G, Jeppsen P y Kassow P. Early detection and assertive community treatment of young psychotics: the Opus Study: Rationale and design of the trial. *Society of Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2000; 35: 283-287.
547. Kuipers E, Holloway F, Rabe HS y Tennakoon L. An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team COAST. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2004; 39: 358-363.
548. Linszen D, Dingeman PM, Van Der Does JW, Nugter A, Scholte P y Lenior RGMJ. Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenia and related disorders. *Psychological Medicine*, 1996; 26 (2): 333-342.
549. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S y Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59 (10): 921-928.
550. Zhang M, Wang M, Li J y Phillips MR. Randomised-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients. An 18-month study in Suzhou, Jiangsu. *Br J Psychiatry Suppl*, 1994; (24): 96-102.
551. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, Christensen T, Krarup G, Jorgensen P y Nordentoft M. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2008; 65 (7): 762-761.
552. Gafoor R, Nitsch D, McCrone P, Craig T, Garety P, Power P y McGuire P. Effect of early intervention on 5-year outcome in non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*, 2010; 196 (5): 372-376.
553. Gottdiener W y Haslam N. The benefits of individual psychotherapy for schizophrenic patients: a meta-analytical review. *Ethical Hum Sci Serv* 2002; 4: 163-187.
554. Killackey EJ, Jackson HJ, Gleeson J, Hickie I y McGorry P. Exciting career opportunity beckons! Early intervention and vocational rehabilitation in first-episode psychosis: employing cautious optimism. *Aust N Z J Psychiatry*, 2006; 40 (11-12): 951-962.
555. Marshall M y Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 4 (CD004718).
556. Olsen KA y Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand*, 2006; 113 (4): 276-282.
557. Penn DL, Waldheter EJ, Perkins D, Mueser K y Lieberman J. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (12): 2220-2232.
558. Singh SP y Grange T. Measuring pathways to care in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*, 2006; 81 (1): 75-82.
559. Araya R, Rojas G, Fritisch R, Gaeta J, Rojas G, Simon G y Peters TJ. Treating depression in primary care in low-income women in Santiago, Chile: A randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361 (9362): 995-1000.
560. Baker R. Randomised controlled trial of tailored strategies to implement guidelines for the management of patients with depression in general practice. *British Journal of General Practice*, 2001; 51 (470): 737-741.

561. Blanchard MR, Waterreus A y Mann AH. The effect of primary care nurse intervention upon older people screened as depressed. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1995; 10: 289- 298.
562. Dietrich AJ, Oxman TE, Williams JW, Schulberg HC, Bruce ML, Lee PW, Barry S, Raue P, Lefever J, Heo M, Rost K, Kroenke K, Gerrity M y Nutting P. Re-engineering systems for the treatment of depression in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 2004; x: 329, 602.
563. Finley PR, Rens HR, Pont JT, Gess SL, Louie C, Bull SA, Lee J y Bero L. Impact of a collaborative care model on depression in a primary care setting: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy*, 2003; 23: 1175-1185.
564. Katon W, Rutter C, Ludman EJ, Von Korff M, Lin E, Simon G, Bush T, Walker E y Unützer J. A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Archives of General Psychiatry*, 2001; 58: 241-247.
565. Katzelnick D. Randomized Trial of a Depression Management Program in High Utilizers of Medical Care. *Archives of Family Medicine*, 2000; 9: 345-351.
566. Mann AH, Blizard R, Murray J, Smith JA, Botega B, MacDonald E y Wilkinson G. An evaluation of practice nurses working with general practitioners to treat people with depression. *British Journal of General Practice*, 1998; 48: 875-879.
567. Rollman BL, Hanusa BH, Lowe HJ, Gilbert T, Kapoor WN y Schulberg HC. A randomized trial using computerized decision support to improve treatment of major depression in primary care. *Journal of General Internal Medicine*, 2002; 17: 493-503.
568. Rost K, Nutting P, Smith JL, Elliott CE y Dickinson M. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. *BMJ*, 2002; 325: 7370:7934.
569. Simon GE, VonKorff, M, Rutter, C, & Wagner, E. Randomised trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care. *BMJ*, 2000; 320: 550-554.
570. Unutzer J, Katon W, Callahan CM, Williams JW, Hunkeler E, Harpole L, Hoffing M, Della Penna R, Noël P, Lin E, Areán P, Hegel M, Tang L, Belin T, Oishi S, Langston C y IMPACT Investigators. Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 2836-2845.
571. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unutzer J, Miranda J, Carney M y Rubenstein L. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000; 283: 212-220.
572. Flood C, Byford S, Henderson C, Leese M, Thornicroft G, Sutherby K y Szmukler G. Joint crisis plans for people with psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*, 2006; 333 (7571): 729.
573. Ruchlewska A, Mulder C, Smulders R, Roosenschoon B, Koopmans G y Wierdsma A. The effects of crisis plans for patients with psychotic and bipolar disorders: a randomised controlled trial. *BMC* 2009; 9: 9-41.
574. Kilbourne AM, Post EP, Nossek A, Drill L, Cooley S y Bauer MS. Improving medical and psychiatric outcomes among individuals with bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Psychiatric services (Washington, DC)*, 2008; 59 (7): 760-768.
575. Bauer MS, Biswas K y Kilbourne AM. Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry*, 2009; 166 (11): 1244-1250.
576. DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, Stanford KE y Strakowski SM. A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 2007; 68 (5): 789-795.
577. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, Nelson E y Strakowski SM. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and

- divalproex for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45 (3): 305-313.
578. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, Ivanova S, Carson WH y Chang K. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (10): 1441-1451.
 579. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J y Kusumakar V. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (7): 687-700.
 580. Kafantaris V, Coletti D, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir J y Kane J. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A placebo-controlled discontinuation study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2004; 43 (8): 984-993.
 581. Lopez-Larson M y Frazier JA. Empirical evidence for the use of lithium and anticonvulsants in children with psychiatric disorders. *HarvRevPsychiatry*, 2006; 14 (6): 285-304.
 582. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, D'Souza J, Wamil A, Lehman RB, Berv D y Linden D. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *The American Journal of Psychiatry*, 2006; 163 (7): 1179-1186.
 583. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, Wozniak P, Vigna NV, Abi-Saab W y Saltarelli M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009; 48 (5): 519-532.
 584. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado SV, Sorter M y Strakowski SM. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2009; 11 (5): 483-493.
 585. Correll CU, Nyilas M y Aurang C. Long term safety and tolerability of aripiprazole in children (10—17 y/o) with bipolar I disorder. 54th annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; 2007 Jun; Boston; 2007. p. 324-338.
 586. Barzman DH, DelBello MP, Adler CM, Stanford KE y Strakowski SM. The efficacy and tolerability of quetiapine versus divalproex for the treatment of impulsivity and reactive aggression in adolescents with co-occurring bipolar disorder and disruptive behavior disorder(s). *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2006; 16 (6): 665-670.
 587. Findling RL, Short EJ, McNamara NK, Demeter CA, Stansbrey RJ, Gracious BL, Whipkey R, Manos MJ y Calabrese JR. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 46 (11): 1445-1453.
 588. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T y Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*, 2005; 162 (1): 58-64.
 589. Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J y Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (5): 756-764.
 590. Zeni CP, Tramontina S, Ketzer CR, Pheula GF y Rohde LA. Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009; 19 (5): 553-561.
 591. Fristad MA. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder. *Development and psychopathology*, 2006; 18 (4): 1289-1306.

592. Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, George EL, Taylor DO, Schneck CD, Beresford CA, Dickinson LM, Craighead WE y Brent DA. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 2008; 65 (9): 1053-1061.
593. Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, Fazzino L y Rosenthal NR. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005; 44 (6): 539-547.
594. Jones I y Craddock N. Bipolar disorder and childbirth: the importance of recognising risk. *Br J Psychiatry*, 2005; 186: 453-454.
595. Robertson E, Jones I, Haque S, Holder R y Craddock N. Risk of puerperal and non-puerperal recurrence of illness following bipolar affective puerperal (post-partum) psychosis. *Br J Psychiatry*, 2005; 186: 258-259.
596. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M y Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004; 49 (11): 726-735.
597. Howard LM. Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005; 119 (1): 3-10.
598. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C y Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*, 2005; 162 (1): 79-91.
599. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S y Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*, 2002; 159 (11): 1889-1895.
600. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, Zurick A y Cohen LS. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*, 2007; 164 (12): 1817-1824; quiz 1923.
601. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2002.
602. National Institute for Health and Clinical Excellence. Post-Traumatic Stress Disorder: The Management of PTSD in Adults and Children in Primary and Secondary Care. 2004.
603. National Institute for Health and Clinical Excellence. Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. 2004.
604. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care. Clinical Guideline 2004
605. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). 2009.
606. Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF y Kuan AJ. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry*, 2002; 47 (10): 959-965.
607. Epstein RM, Alper BS y Quill TE. Communicating evidence for participatory decision making. *JAMA*, 2004; 291 (19): 2359-2366.
608. Scialli AR. Counseling. Reprotox in a Nutshell 2005 [cited enero 2005]; Available from:
609. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR y Villeneuve A. Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J*, 1973; 2 (5859): 135-136.
610. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM y Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*, 1994; 271 (2): 146-150.
611. Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disord*, 2006; 8 (3): 207-220.

612. Eberhard-Gran M, Eskild A y Opjordsmoen S. Treating mood disorders during pregnancy: Safety considerations. *Drug Safety*, 2005; 28 (8): 695-706.
613. Ortigado A, García A y JM. K. Anomalía de Ebstein y exposición al litio en el embarazo. *An pediatr* 2006; 65: 626-642.
614. García L, Cardona X, Cuesta L, Delgado L, Grau M y Laceras M. Recomendaciones terapéuticas en el embarazo, posparto y la lactancia. In: Soler-Insa P, Gascón J, editors. *Recomendaciones terapéuticas en los Trastornos Mentales*. Barcelona: Ars Médica; 2005.
615. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM y Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*, 2001; 344 (15): 1132-1138.
616. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ y Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006; 77 (2): 193-198.
617. O'Brien MDG-W, S.K. Management of epilepsy in women. *Postgraduate Medical Journal*, 2005; 81: 278-285.
618. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR y Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*, 2005; 64 (6): 961-965.
619. Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R y Nulman I. Major malformations with valproic acid. *Can Fam Physician*, 2006; 52: 441-442, 444, 447.
620. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, Stewart PA, Gaillard HL, Sachs ES y Wladimiroff JW. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*, 1992; 42 (4 Suppl 5): 119-125.
621. Adab N, Kini U y Vinten J. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2004; 75: 1575-1583.
622. Adab N, Tudur S, Vinten J, Williamson P y Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. : *Cochrane Colaboration*; 2004.
623. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J y Baker GA. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*, 2005; 64 (6): 949-954.
624. Newport D, Fisher A, Graybeal S y Store Z. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. In: Schatzberg A, Nemeroff C, editors. *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson; 2006.
625. Lumley J, Watson L, Watson M y Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; (3): CD001056.
626. Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I, Seni MH, Benjamin A, Dubeau F, Andermann F y Andermann E. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia*, 2001; 42 (6): 750-753.
627. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I y Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 2005; 64: 1874-1878.
628. Montouris G. Importance of monotherapy in women across the reproductive cycle. *Neurology*, 2007; 69 (24 Suppl 3): S10-16.
629. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Sars-Zimmer K y Berggren E. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol*, 2000; 42 (2): 87-92.
630. Shor S, Koren G y Nulman I. Teratogenicity of lamotrigine. *Can Fam Physician*, 2007; 53 (6): 1007-1009.
631. Tomson T, Perucca E y Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia*, 2004; 45 (10): 1171-1175.

632. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa. Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales. 2006.
633. Holmes LB, Wyszynski DF y Baldwin EJ. Increased risks for nonsyndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology*, 2006; 76: 318.
634. GlaxoSmithKline. The lamotrigine pregnancy registry wilmington. 2010 [cited; Available from: <http://pregnancyregistry.gsk.com/lamotrigine.html>].
635. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G y Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Bmj*, 1998; 317 (7162): 839-843.
636. Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT y Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolom and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002; 101 (2): 147-154.
637. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*, 1994; 8 (6): 461-475.
638. Medrano J, Zardoya M y Pacheco L. Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia. EUROMEDICE.: Ediciones Médicas; 2009.
639. Pacheco L y Medrano J. Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España Barcelona: Glosa; 2005.
640. Raphael D, Ross J y Brizedine L. Treating anxiety during pregnancy. Just how to safe are SSRIs? *Current psychiatry reports*, 2008; 7: 39-52.
641. Briggs GG, Freeman RK y Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia PA, London: Lippincott Williams & Wilkins.; 2002.
642. Rumeau-Rouquette C, Breart G, Deniel M, Hennequin JF y du Mazaubrun C. [The concept of risk in perinatology. Results of epidemiologic surveys (author's transl)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1976; 24 (3-4): 253-276.
643. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW y Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol*, 1977; 128 (5): 486-488.
644. Einarson A y Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*, 2009; 15 (3): 183-192.
645. Kirchheiner J, Berghofer A y Bolk-Weisedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry*, 2000; 33 (2): 78-80.
646. Ericson A, Kallen B y Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999; 55 (7): 503-508.
647. Hemels ME, Einarson A, Koren G, Lanctot KL y Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2005; 39 (5): 803-809.
648. Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D y Altshuler L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188 (3): 812-815.
649. Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Paroxetine. 20058.
650. Gentile S y Bellantuono C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: focus on paroxetine. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70 (3): 414-422.
651. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 25; 379(9817): 721-8.