

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MANÍA EN EL TRASTORNO
BIPOLAR DEL ADULTO**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Gabriel Giorgis Pineda

Julio José Mejía Capilla

Médico y Cirujano

Ciudad de Guatemala, Guatemala, septiembre 2020

Dedicatoria

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por ser una fuente de aprendizaje para toda Guatemala.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por compartir el conocimiento a través de sus docentes y darnos la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos día a día.

Agradecimientos

A todos los que de alguna manera hicieron posible este trabajo de graduación, en especial a:

Nuestras familias

Nuestros compañeros

A la Dra. Ortiz quien fue nuestra asesora y a la Dra. Morales nuestra revisora

ÍNDICE

PRÓLOGO.....	
INTRODUCCIÓN.....	i
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	iii
OBJETIVOS.....	v
MÉTODOS Y TÉCNICAS	vi
Contenido Temático	
Capítulo 1. TRATAMIENTO AGUDO DE LA MANÍA.....	1
Capítulo 2. FARMACOLOGÍA DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA MANÍA EN EL TRASTORNO BIPOLAR.....	10
Capítulo 3. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DE LA MANÍA AGUDA Y DE MANTENIMIENTO.....	14
Capítulo 4. CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN EL TRASTORNO BIPOLAR	18
Capítulo 5. ANÁLISIS.....	22
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
ANEXOS.....	33

PRÓLOGO

La manía es una alteración del estado de ánimo que junto con la depresión constituyen los síntomas principales del Trastorno Bipolar. La primera implica una grave alteración para la vida del paciente generando serias limitaciones para el desarrollo de una vida plena y productiva, con consecuencias a largo plazo.

Diversos fármacos se han aprobado para el tratamiento de la fase de manía en el Trastorno Bipolar, sin embargo, no todos los pacientes responden a estos de manera adecuada. Este trabajo, realizado por estudiantes de medicina, es importante dado que permite realizar una revisión completa del tratamiento agudo y a largo plazo de los cuadros de manía, así como los efectos adversos que éstos producen.

Abordar estos temas permite una discusión más amplia con relación a los trastornos psiquiátricos. Esto se verá reflejado en una mejora en la atención de estos pacientes, así como en su diagnóstico y manejo terapéutico. Por otro lado, esta revisión será útil para que estudiantes de medicina, médicos y personal de salud en general amplíen su conocimiento con relación a la identificación, diagnóstico y tratamiento de la manía y del Trastorno Bipolar.

Dra. Virginia María Ortiz Paredes
Maestro en ciencias médicas con especialidad en psiquiatría
Colegiado: 10824

INTRODUCCIÓN

Se define como trastorno bipolar a un trastorno crónico y recurrente que se caracteriza por variaciones patológicas del estado de ánimo, en donde el estado de ánimo se ve afectado por las siguientes fases de manía, hipomanía o mixtas que generalmente se alternan con episodios depresivos.¹ La manía puede llevar a una persona a diferentes estados, ya sea un estado de hiper sexualidad, que puede poner en riesgo sus relaciones tanto laborales como personales, además el estado maniaco predispone a las personas al aumento de sustancias que pueden perpetuar dicho estado.²

A nivel mundial según la Organización mundial de la salud (OMS) el trastorno bipolar tiene un alto impacto en la vida ocupacional y social por lo que se ha catalogado como una de las enfermedades de mayor discapacidad del mundo, ocupando el 6to lugar entre los trastornos médicos. Guatemala no se ve exento a esta patología ya que se estima que el 1.6% de la población se ve afectada, esto quiere decir que de una población de 14 millones aproximadamente, 224,000 padecen dicho trastorno.^{1,3,4}

En la actualidad existen dos tipos principales de trastorno bipolar, siendo estos el tipo I y tipo II. El tipo I se caracteriza por episodios tanto de manía como de depresión, con una duración por lo general de siete días. El tipo II por su parte está compuesto por episodios de hipomanía y depresión, la principal diferencia entre ambos tipos es la severidad de los síntomas maniacos. El TB tipo I presenta una prevalencia a lo largo de la vida entre el 0,5 y 1,6% según los distintos estudios, mientras que la del TB tipo II oscila entre el 0,9 y 1,6%.³

El principal objetivo del tratamiento es llevar al paciente con manía o depresión a la eutimia, esto puede ser sumamente complejo ya que los mismos tratamientos para la depresión pueden causar manía, hipomanía o ciclado rápido, y los tratamientos que reducen la manía pueden causar episodios de rebote depresivo.⁵

El pilar fundamental del tratamiento de la manía aguda lo constituyen los fármacos antipsicóticos y los estabilizadores del humor, litio y valproato, aunque la eficacia de ambas en monoterapia está comprobada, con su combinación se ha demostrado una mayor tasa de respuesta, especialmente en los casos más graves de manía aguda.⁶

La presente monografía describe ampliamente los tratamientos farmacológicos para manía ya sea para un estado agudo o de mantenimiento, los posibles efectos adversos que

estos pueden provocar y las causas de abandono a dicho tratamiento ya que esto juega un rol importante para llegar alcanzar el objetivo final de dichos tratamientos.

Con base en un amplio análisis de estudios se consideraron los siguientes objetivos para la elaboración de la monografía: 1) Determinar cuál es el tratamiento de elección para la manía en el trastorno bipolar, 2) Identificar los principales efectos adversos de los fármacos para la manía, 3) Identificar las causas principales del abandono del tratamiento farmacológico.

Se elabora una monografía de compilación basada en un diseño de tipo exploratorio en donde serán utilizados artículos en los idiomas de inglés y español, que sean referencias publicadas abarcando de enero de 2014 hasta abril de 2020, en donde se utilizara la base de datos de los siguientes motores de búsqueda: Hinari, Pubmed, Google Scholar, Cochrane, enfocándose en la búsqueda de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de manía, con seguimiento mínimo de tres semanas.

Esta monografía puede ser utilizada como una referencia de investigaciones futuras que pretendan realizar estudios de los temas tratados que se centran en el ámbito de Guatemala, además puede servir como una referencia al personal de salud para el tratamiento basado en la evidencia sobre salud mental o bipolaridad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se define como trastorno bipolar (TB) a un trastorno crónico y recurrente que se caracteriza por variaciones patológicas del estado de ánimo, en donde el estado de ánimo se ve afectado por las siguientes fases de manía, hipomanía o mixtas que generalmente se alternan con episodios depresivos.¹

El impacto que tiene este trastorno sobre la vida ocupacional y social ha llevado a calificarla como una de las enfermedades de mayor discapacidad a nivel global, ya que según la Organización mundial de la salud (OMS) esta ocupa el 6to lugar entre todos los trastornos médicos¹. Siendo la prevalencia del trastorno afectivo bipolar en Guatemala similar a las cifras mundiales, es decir 1.6%, se deduce que en una población de 14 millones aproximadamente de habitantes, 224,000 padecen de dicho trastorno.^{1,3,4}

Existen dos tipos principales, estos son el trastorno bipolar tipo I y el tipo II. El tipo I se caracteriza por episodios de manía y depresión que por lo general tienen una duración de siete días, y el tipo II presenta episodios de hipomanía y depresión, la principal diferencia entre el tipo I y II radica en la severidad de los síntomas maniacos. El TB tipo I presenta una prevalencia a lo largo de la vida entre el 0.5 y 1.6% según los distintos estudios, mientras que la del TB tipo II oscila entre el 0.9 y 1.6%.³

El inicio del trastorno bipolar tiene lugar entre la adolescencia tardía y la adultez joven, alrededor de los 25 años en promedio por lo que el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar es complejo y a menudo es un desafío clínico para lograr el éxito del tratamiento. Esto se debe al hecho de que el tratamiento depende del estado mental del paciente (manía, depresión, mixta), y también porque la mayoría de los pacientes requieren más de un tipo de medicamento para reducir sus síntomas.⁷

Hay diferentes tipos de tratamiento entre los que se encuentran el de tipo medicamentoso, psicoterapia, en estos nos centraremos primordialmente, en el de la psicofarmacología.

El objetivo primordial es llevar a un paciente con manía o depresión a la eutimia, el tratamiento de ambas fases suele ser sumamente compleja ya que los mismos tratamientos para la depresión pueden causar manía, hipomanía o ciclado rápido, y los tratamientos que reducen la manía pueden causar rebote depresivo episodios.⁵

La manía en muchas formas es lo opuesto a la depresión, que se caracteriza por un estado de euforia, hiperactividad sin la necesidad de dormir con un aumento excesivo de optimismo que lleva a los pacientes a que su juicio sea nublado. El estado maniaco de un paciente lo puede llevar a un estado de híper sexualidad, que puede poner en riesgo sus relaciones tanto laborales como personales, además el estado maniaco predispone a las personas en el aumento de sustancias que pueden perpetuar dicho estado.² El pilar fundamental del tratamiento de la manía aguda lo constituyen los fármacos antipsicóticos y los estabilizadores del humor, litio y valproato, aunque la eficacia de ambas en monoterapia está comprobada, con su combinación se ha demostrado una mayor tasa de respuesta, especialmente en los casos más graves de manía aguda.⁶

El estado maniaco repercute con la calidad de vida de los pacientes, ya que puede destruir la vida laboral y personal. Se tiene que tomar en cuenta que si se disminuye la calidad de vida de una persona se vuelve un factor de suma importancia para que dicho paciente desarrolle un estado depresivo. Por lo que el estado maniaco es una emergencia psiquiátrica.^{2,6,8} Y necesita el tratamiento oportuno ya que como se sabe es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial que repercute a nivel social.²

Preguntas de investigación

¿Cuál es el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar en el adulto?, ¿Cuáles son los principales efectos adversos del uso de fármacos para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar?, ¿Cuáles son las principales causas del abandono del tratamiento?

OBJETIVOS

General

- Determinar cuál es el tratamiento de elección para la manía en el trastorno bipolar.

Específicos

1. Identificar los principales efectos adversos de los fármacos para la manía.
2. Identificar los principales efectos adversos de los medicamentos.
3. Identificar las causas principales del abandono del tratamiento farmacológico.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

El presente documento consistirá en una monografía de compilación basada en un diseño de tipo exploratorio.

Criterios para selección de estudios para la monografía

Tipos de estudios: Serán utilizados artículos en los idiomas de inglés y español, que sean referencias publicadas abarcando de enero de 2014 hasta abril de 2020. Los estudios serán de tipo:

- Meta análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados(que utilicen Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses-prisma)
- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados aleatorizados(que utilicen Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses - prisma)
- Ensayos clínicos controlados aleatorizados (etapas III y IV)
- Estudios analíticos observacionales (estudios de cohortes y prospectivos) de ensayos clínicos
- Literatura Gris (Revisiones de literatura que detallen la metodología de búsqueda y que tengan 30 bibliografías como mínimo, opinión de expertos)

Los estudios que tengan participantes deben incluir como mínimo de 10 participantes con un seguimiento de 3 semanas.

Tipos de participantes: Revisión de casos de pacientes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar.

Tipos de tratamiento: Se estudiará los diferentes tipos de tratamiento ya sea para la manía aguda o para el mantenimiento de la misma, el cual debe ser con monoterapia farmacológica.

Tipos de efectos adversos: Se estudiará dichos factores con relación en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la manía.

Causas de adherencia y de no adherencia al tratamiento: se estudiará la relación entre los medicamentos y adherencia en el trastorno bipolar.

Los criterios de exclusión serán: a) estudios de caso único b) fuentes no confiables de información c) mujeres embarazadas diagnosticadas con manía d) pacientes pediátricos.

Estrategia para la búsqueda e identificación de estudios de interés

Se realizará una revisión bibliográfica en donde se utilizará la base de datos de los siguientes motores de búsqueda, Biblioteca y Centro de documentación “Dr. Julio De León Méndez” de Facultad de Ciencias Médicas, Hinari, PubMed y Google Scholar.

Los descriptores y palabras clave a utilizar en la búsqueda serán: manía aguda, tratamiento a largo plazo de la manía o del trastorno bipolar, litio, anticonvulsantes, antipsicóticos

Para “los efectos adversos” se buscarán los términos: efectos adversos, seguridad, complicaciones de medicamentos.

Para “adherencia de medicamentos” se buscarán los términos: falta de adherencia, eficacia, tolerabilidad, mal apego de tratamiento, abandono de tratamiento.

Métodos de revisión

Selección de estudios: Los investigadores buscarán los artículos en las diferentes bases de datos, se procederá a seleccionar artículos y estudios basándose en los títulos y resúmenes de estos donde tengan posibilidad de ser utilizados para la elaboración de la monografía. Posteriormente se hará un análisis y revisión amplia y profunda del contenido de dichos artículos para corroborar que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión planteados por los investigadores para así ser empleados en la monografía.

Evaluación de la calidad de los estudios

Se enlistarán todos los documentos buscados y los que serán utilizados para la elaboración de la monografía, clasificándolos en diferentes segmentos, de acuerdo con el nivel de evidencia científica según el Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford. (CEBM)

Capítulo 1. TRATAMIENTO AGUDO DE LA MANÍA

SUMARIO

- Farmacología de la manía aguda
- Litio
- Antipsicóticos
- Anticonvulsivantes

El estado maníaco es una emergencia psiquiátrica que debe ser atendida de forma rápida y adecuada. El tratamiento del estado maniaco tiene como pilar fundamental la farmacoterapia. En el siguiente capítulo se introduce al lector con los tipos de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la manía, siendo estos los estabilizadores del estado de ánimo como litio, antipsicóticos de primera y segunda generación y anticonvulsivantes. También se hablan de los diferentes tipos de antipsicóticos y anticonvulsivantes

1.1 Farmacología de la manía aguda

El estado maniaco se caracteriza por un estado de hiperreactividad, con comportamientos peligrosos en los que se incluye la toma de peligros innecesarios, y un estado de alerta alterado que puede alterar la vida del paciente como de las personas que lo rodean. Sus complicaciones son abundantes desde económicas hasta situaciones que ponen en riesgo la vida de la persona.⁹⁻¹¹ La farmacoterapia es el tratamiento de elección para el tratamiento de la manía aguda que tiene como objetivo el control de dicho comportamiento.⁹

Con el objetivo que la persona se pueda incorporar lo más rápido posible a la sociedad.¹⁰ Los fármacos que se utilizan en la manía aguda se dividen en estabilizadores del estado del ánimo (litio), antipsicóticos (primera y segunda generación) y los anticonvulsivantes.

1.2 Litio

El litio es considerado un estabilizador del estado del ánimo y es un fármaco ampliamente utilizado en la manía. El litio tiene una amplia variedad de vías de acción y mecanismos de acción, a nivel celular tiene efectos en múltiples receptores transmisores, como los receptores de serotonina y los adrenoreceptores en los sistemas de segundo mensajeros como el ciclo de fosoinositida, y la interferencia con la función de la glucógeno sintasa-3betaquinasa(GSK-3 β) y los sistemas de calcio-calmodulina; por tanto, modula la

neurotransmisión, facilitando así la viabilidad celular al promover defensas anti-oxidantes disminuyendo apoptosis y posiblemente aumentando proteínas neuroprotectoras.^{10,12,13}

En una revisión de las guías internacionales de tratamiento se estudiaron 13 guías sobre el uso de litio como tratamiento de la manía aguda en donde se evidenció que ha recibido un fuerte apoyo por las directrices y es respaldado como uno de los tratamientos de primera línea.¹⁴ En una revisión sistemática sugieren que hay evidencia que muestra que el litio en una dosis de 0.6-0.8mEq/L tiene beneficio en el tratamiento de la manía.^{10,15}

En un meta-análisis del tratamiento de trastorno bipolar donde se evaluaron cuatro ensayos clínicos y un meta-análisis que incluyeron 847 pacientes evidenciaron que el litio tiene una mejor respuesta en la tasa de remisiones en comparación con el placebo (IC del 95%: 2.21; 9.4).¹⁶ Una revisión sistemática sobre el uso de litio para el tratamiento de la manía aguda de la biblioteca de Cochrane en donde se evaluaron 36 estudios que incluían a 1707 pacientes, se encontró que el litio era un tratamiento efectivo para la manía aguda y era más efectivo que el placebo para el tratamiento de la manía aguda con la tasa de remisión, pero como efectos secundarios el litio aumenta el riesgo de somnolencia y temblor (OR 2.13; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1.73 a 2.63).¹⁷

En una revisión de ensayos clínicos controlados donde se estudiaron los medicamentos de litio y quetiapina se evidenció que el litio como monoterapia mejoraban los síntomas de manía, disminuían las readmisiones con resultados significativamente mejores en comparación con el placebo, además en dicho estudio se evidenció una mejoría de los síntomas a partir del séptimo día con el litio como con la quetiapina.¹⁸

En una revisión sistemática donde se revisaron 15 estudios sobre el litio en el adulto mayor se reporta que la efectividad del tratamiento con litio para pacientes adultos mayores es de un 72% para la manía aguda. Se encontró que la tolerabilidad del adulto mayor para el uso del litio era reducida debido a los cambios de la farmacocinética y farmacodinamia relacionados con la edad. Por lo que se sugiere que estos pacientes tengan unas dosis menores de litio. Se concluyó que el litio continuo siendo un tratamiento de elección para pacientes geriátricos debido a que puede tener propiedades neuroprotectoras y reducir el riesgo del desarrollo de demencia.¹⁹

Desde hace más de 65 años el litio ha sido utilizado exitosamente para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar.^{10,12,13} Es superior a los antipsicóticos de segunda generación para disminuir la frecuencia e intensidad de los síntomas, aunque la toxicidad del litio y su estrecho índice terapéutico puede llevar a los médicos a optar por otro medicamento.⁹

1.3 Antipsicóticos

En los últimos años el uso de litio como tratamiento para la manía aguda ha sido limitado debido a los efectos adversos que dicho medicamento posee y la necesidad de un monitoreo constante por laboratorios, por dichas razones la utilización de agentes como los antipsicóticos de primera generación y los de segunda generación son ampliamente utilizados en la actualidad para el tratamiento de la manía aguda.⁹

En un estudio donde se evaluaron meta-análisis del tratamiento de la manía aguda, con respecto a la eficacia de los medicamentos los antipsicóticos en general fueron significativamente más efectivos que los estabilizadores del estado del ánimo.¹¹ Se ha demostrado por una buena cantidad de investigaciones que los antipsicóticos en general tienen mejores efectos terapéuticos en comparación, que el placebo en el tratamiento de la manía.^{13,20} En general se recomienda los antipsicóticos atípicos sobre los típicos en los tratamientos en la actualidad sin embargo, en el 20% de los pacientes hospitalizados utiliza haloperidol (un antipsicótico típico) a pesar de su bajo grado de recomendación.²¹

En un meta-análisis se incluyeron ensayos aleatorios doble ciego con placebo en donde se evaluó la eficacia de los antipsicóticos vs los estabilizadores del estado del ánimo vs combinaciones en el tratamiento de la manía aguda se evidenció que tanto los antipsicóticos como la terapia combinada antipsicóticos/estabilizadores del ánimo era significativamente más efectivos en comparación con los estabilizadores del estado de ánimo solos. Según este meta-análisis se evidenció que los antipsicóticos tenía 82.6% de probabilidad de minimizar el abandono del tratamiento.²²

1.3.1 Antipsicóticos Típicos

Los antipsicóticos de primera generación o típicos, todavía se usan en algunos casos para el tratamiento de la manía aguda, pero rara vez continúan a largo plazo, a pesar de los costos relativamente bajos, esto se debe al riesgo alto de efectos adversos.¹⁵

1.3.2 Haloperidol

El haloperidol ha mostrado una acción anti-maniaca más rápida en comparación con los antipsicóticos de segunda generación (atípicos), con el costo de tener más efectos extra piramidales y enviar al paciente a un estado depresivo, por lo que no es utilizado generalmente como una droga de primera línea para la manía.^{11,20}

Un meta-análisis por Scherk y sus colegas encontraron que el haloperidol era más efectivo que la olanzapina y la quetiapina para proporcionar alivio sintomático en los pacientes con manía aguda. Sin embargo, en este meta-análisis se concluyó que la eficacia entre el haloperidol y los antipsicóticos atípicos era similar esto debido a la mayor incidencia de efectos adversos en el grupo al que se le administró haloperidol.¹³

En una revisión sistemática donde se evaluaron las guías clínicas y revisiones sobre los antipsicóticos se concluyó que el haloperidol es superior a los antipsicóticos de segunda generación para el control de los síntomas maniacos al cabo de una semana de haber establecido el tratamiento, lo que le confiere al haloperidol una característica de rapidez para el control de los síntomas maniacos y menor tiempo de hospitalización, sin embargo, en el meta-análisis concluyen que la habilidad del haloperidol para controlar rápido la manía no lo hace un anti maniaco de primera opción por el riesgo de enviar a un paciente a un polo depresivo.²⁰

1.3.3 Antipsicóticos Atípicos

Se ha demostrado que los antipsicóticos atípicos tienen un efecto en la manía debido principalmente al efecto antagonista en los receptores D2 de dopamina, sin embargo, en los estudios de neuroimagen se ha demostrado que estas drogas atípicas como clozapina y la quetiapina, tienen menos afinidad por los receptores D2 y se unen por una menor cantidad de tiempo, lo que podría explicar por qué los antipsicóticos atípicos tienen menos efectos extra piramidales comparados con los típicos (primera generación).¹³

1.2.2.1 Aripiprazol

Este es un antagonista parcial de los receptores de D2, D3 de dopamina y 5-HT1A de serotonina además de poseer acciones antagonistas con los receptores de serotonina 5-HT2A y H1; y a su vez actúa como inhibidor moderado de la recaptación de serotonina al utilizar en dosis bajas.^{9,20,23} Los efectos del aripiprazol consisten en una reducción de la transmisión dopaminérgica en regiones hiperdopaminérgicas del cerebro.²⁰

Las diferencias que muestran con los antipsicóticos de primera generación podrían explicar su mejor tolerabilidad. En un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyeron 30 pacientes varones, se comparó el aripiprazol versus litio y se evidenció que con una dosis de 15-30mg/día tenía resultados comparables con el litio (IC del 95% = 0.36-0.23, p <0.6).⁹

En una revisión sistemática del tratamiento del trastorno bipolar, en donde se revisaron tres estudios con un total de 823 participantes donde se comparó el aripiprazol vs placebo se evidenció que el aripiprazol es mejor que el placebo para el tratamiento de la manía aguda en el trastorno bipolar tipo I.¹⁶ En la revisión de Sayyaparaju se concluyó que el aripiprazol se mostraba efectivo y seguro para el tratamiento de los síntomas agudos en la manía con una eficacia similar y con mejor tolerabilidad comparado con el litio y el valproato.²⁰

En un meta-análisis sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del aripiprazol, reveló que como monoterapia era significativamente superior al placebo con una dosis más alta de 20 mg/día, pero no con una dosis más baja de dicha cantidad o una duración más corta de tratamiento que cuatro semanas y los resultados revelaron que el aripiprazol era superior al placebo para el tratamiento de la manía (IC del 95%: -0.476 a -0.123).²³

1.3.2.2 Asenapina

La asenapina tiene un complejo perfil farmacológico ya que actúa como antagonista de múltiples receptores de dopamina, serotonina, histamina y receptores alfa-adrenérgicos. Tiene como característica distintiva una mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2a} con relación a los receptores D₂.⁽²⁰⁾ Se encontró evidencia baja (debido limitación e imprecisiones de los estudios) en donde mostraron que la asenapina mejoraba los síntomas de manía comparado con el placebo después de tres semanas de tratamiento. La respuesta y las tasas de remisión no fueron significativamente diferentes entre los grupos placebo y asenapina.¹⁶

1.3.2.3 Cariprazina

La cariprazina es un agonista parcial de los receptores D₂/D₃ de dopamina que está aprobada para la manía en el trastorno bipolar. Tiene además otra propiedad farmacológica que es su agonismo parcial en los receptores 5HT_{1a} y un antagonismo de 5HT_{2b} y 5HT_{2a} de serotonina. Lo que diferencia a la cariprazina de los otros antipsicóticos es que tiene una afinidad mayor por lo receptores D₃.²⁴

En una revisión sistemática se evaluaron tres estudios de cariprazina versus placebo donde se incluyeron 1047 pacientes en ellos se evidenció que la cariprazina tenía mejor respuesta al mejorar los síntomas maniacos comparado con el placebo después de las tres semanas de tratamiento. (IC del 95%: 1.84; 8-92).¹⁶ Se ha demostrado que la cariprazina es igual de efectiva que los antipsicóticos en el control de la manía, aunque presenta efectos beneficiosos adicionales en el funcionamiento cognitivo del paciente.²⁰

En un meta-análisis de 1045 pacientes donde se evaluó el tratamiento del trastorno bipolar con cariprazina se evidenció que la cariprazina era más efectiva que el placebo para el manejo de los pacientes con manía aguda asociado con el trastorno bipolar tipo I, esto según la escala YMRS (DME: -0.52; IC del 95%: -0.82 a -0.21; P = 0.018). En el mismo estudio comparado con el placebo se evidenció, que era superior en los índices de recaídas. Hay que señalar que en el mismo estudio la cariprazina está asociada a más efectos adversos en comparación con el placebo, sin embargo, esto parece estar relacionado con dosis de cariprazina en donde los efectos adversos se vuelven más evidentes con dosis más altas. Se concluyó que la cariprazina que como monoterapia es efectiva y bien tolerada como tratamiento para la manía bipolar y estados mixtos.²⁴

1.3.2.4 **Olanzapina**

En una revisión sistemática donde se incluyeron cinco estudios con un total de 1,199 pacientes tratados con olanzapina se evidenció que era mejor para el tratamiento de la manía en comparación con el placebo (OR 1.99; IC del 95%: 1.29 a 3.08).¹⁶ Se ha demostrado que la olanzapina tiene efectos anti maniacos superiores en comparación que el litio, sin la necesidad de exámenes sanguíneos regulares.¹³ En un meta-análisis del uso de antipsicóticos se evaluó el uso de la olanzapina y se concluyó que en términos de eficacia, el uso de la olanzapina no fue significativamente mejor que otros antipsicóticos, pero si obtuvo resultados significativos cuando se compara con el litio y el placebo.²⁰

En un meta-análisis en donde se evaluó individualmente a todos los resultados de los pacientes de cinco estudios con un total de 939 pacientes, se concluyó que la reducción de síntomas entre la olanzapina y el placebo aumenta significativamente, así como los síntomas severos aumentan, lo cual evidencia que para pacientes que tengan síntomas más severos de manía la olanzapina es más eficaz que el placebo. Los resultados evidenciaron que la olanzapina es una buena elección para el tratamiento de manía aguda y episodios mixtos a través de los síntomas iniciales.²⁵

1.3.2.5 **Quetiapina**

En una revisión sistemática la cual evaluó cuatro estudios que incluyeron a 699 pacientes donde se comparó el uso de quetiapina vs placebo ,se evidenció que estos mostraban mejoría de los síntomas maniacos para los participantes que recibieron quetiapina (IC: 0.31 a 9.53), sin embargo, una de las limitaciones del estudio fue que hubo pocos estudios con lo que hay un mayor riesgo de sesgo.¹⁶ En una revisión donde se estudiaron los medicamentos de litio y quetiapina se evidenció que la quetiapina y el litio como monoterapia

mejoraban los síntomas de manía, disminuían las readmisiones con resultados significativamente mejores en comparación con el placebo, además en dicho estudio se mostró una mejoría de los síntomas a partir del séptimo día con el litio como con la quetiapina. En comparación con los dos medicamentos se evidenció que la quetiapina era comparablemente mejor el que litio como monoterapia para disminuir los síntomas maniacos.¹⁸

1.3.2.6 Risperidona

La risperidona actúa como antagonista de los receptores de la dopamina y de los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina.²⁰ En una revisión sistemática se evaluaron dos estudios con un total de 584 pacientes, en donde se evaluó la risperidona vs placebo, evidenciaron que la risperidona era mejor para la manía aguda en adultos para el trastorno bipolar I, en comparación con el placebo. Sin embargo, en los estudios se evidenció que los pacientes quienes utilizaron la risperidona tenía más efectos extra piramidales en comparación con lo que utilizaron el placebo.¹⁶ La risperidona en una dosis promedio de 4.1mg tiene una respuesta de 43% en comparación con un 26% en pacientes con placebo para el tratamiento de la manía, otro estudio con una dosis de 5.6mg la risperidona tuvo una respuesta del 73% con los pacientes en comparación con 36% del placebo. La risperidona es un antipsicótico tolerable y efectivo para el tratamiento del trastorno bipolar.²⁶

1.3.2.7 Ziprasidona

La ziprasidona muestra una alta afinidad por la mayoría de los receptores de dopamina y serotonina y por lo receptores adrenérgicos alfa-1, además de mostrar una moderada afinidad por lo receptores H₁ de la histamina. Además, inhibe en parte la receptación sináptica de la serotonina y de la noradrenalina, pero no lo hace con la dopamina. Estas características le confieren una eficiencia alta y menor riesgo de efectos extra piramidales.²⁰

En un meta-análisis se evaluaron dos ensayos clínicos que incluyeron a 402 pacientes, en donde se evaluó la ziprasidona vs placebo, aunque no se logró elaborar un meta-análisis con estos estudios se evidenció que la ziprasidona era mejor para el tratamiento de la manía aguda en el trastorno bipolar tipo I en comparación con el placebo.¹⁶

1.3.2.8 Loxapina

Es un antipsicótico usado por la psiquiatría desde hace más de 40 años, la loxapina es una benzodiazepina tricíclica, un agente antipsicótico, que tiene una estructura muy parecida a la clozapina. Posee un mecanismo de acción al antagonizar con gran afinidad a los receptores D₂ de la dopamina y a 5-HT_{2A} y serotonina. La loxapina se utiliza como un medicamento de

emergencia para la manía bipolar que requiere una acción rápida. La eficiencia y tolerabilidad son similares a la de otros antipsicóticos atípicos, puesto que tiene un perfil parecido y efectos adversos. Su presentación en aerosol y absorción rápida lo hace un agente farmacológico eficaz y tolerable para presentaciones clínicas en donde hay mucha agitación psiquiátrica y se necesita un manejo rápido.²⁷

1.4 Anticonvulsivantes

Desde los años 70s algunos de los medicamentos utilizados como anticonvulsivantes de primera línea, han demostrado ser útiles para el tratamiento del trastorno bipolar.⁽¹⁵⁾ Los anticonvulsivantes se han usado comúnmente para el tratamiento del trastorno bipolar, esto se debe a que comparten un mecanismo de acción común que inhibe la señalización de sodio en las neuronas del sistema nervioso central, con lo que globalmente amortiguan la neurotransmisión.¹³

1.4.1 Divalproex/Valproato

En 1995 la FDA aprobó al valproato como el primer anticonvulsivante para el tratamiento de la manía.²⁸ En un meta-análisis del tratamiento del trastorno bipolar, en donde se evaluaron dos estudios que evaluaban al divalproex contra el placebo se concluyó que la evidencia de esos dos estudios con un total de 670 participantes era insuficiente para determinar si el divalproex era mejor que el placebo para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar.¹⁶

En una revisión sistemática por la biblioteca de Cochrane se evaluaron 25 estudios comparando el valproato con placebo, en el tratamiento de la manía aguda se evidenció que el valproato tenía ligeramente mejor respuesta comparado con el placebo. Además, se encontró con evidencia de calidad moderada que el valproato tenía poca o ninguna diferencia en la respuesta de la manía aguda en comparación con el litio.²⁹

En un ensayo clínico aleatorizado donde se evaluó litio versus divalproex en el tratamiento de la manía en pacientes mayores, se evidenció que en términos de tolerabilidad y eficacia el litio y divalproex fueron comparablemente similares.³⁰ El valproato parece ser una opción razonablemente segura y eficiente para el tratamiento a corto plazo de la manía.²⁸

1.4.2 Lamotrigina

La lamotrigina está aprobada por la FDA solo para profilaxis a largo plazo del trastorno bipolar, con efectividad contra las recurrencias de depresión del trastorno bipolar, pero con un efecto limitado contra la manía aguda.^{13,15} En una revisión sistemática del tratamiento del trastorno bipolar, se evaluó un estudio de lamotrigina versus litio en donde se concluyó que hay

poca evidencia para poder evaluar que medicamento es mejor para el tratamiento de la manía aguda.¹⁶

1.4.3 Carbamazepina

En una revisión sistemática se identificaron tres estudios controlados aleatorizados versus placebo con una población de 443, sin embargo no se logró concluir si la carbamazepina era mejor que el placebo debido a que dos ensayos clínicos presentaron sesgos debido a las limitaciones del estudio e imprecisiones, aun así los pacientes presentaron mejoría en los síntomas maniacos según la escala *Young Mania Rating Scale (YMRS)*.¹⁶

Habiendo presentado los fármacos más comunes que se utilizan para el tratamiento agudo de la manía en el trastorno bipolar, el litio, antipsicóticos y anticonvulsivantes evaluando su nivel de eficacia comparado con placebo, se procede con el tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar.

Capítulo 2. FARMACOLOGÍA DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA MANÍA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

SUMARIO

- Litio
- Antipsicóticos
- Anticonvulsivantes

Una vez establecido el diagnóstico del estado maniaco y logrando controlar la crisis se prosigue al mantenimiento del estado eutímico, ya que este es el objetivo principal del tratamiento de la manía, en el siguiente capítulo se presentarán los fármacos utilizados para el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar, siendo estos el litio, antipsicóticos sobre todo los de segunda generación y los anticonvulsivantes.

En un análisis de costos hecho en los Estados Unidos de Norte América en el 2015 se evidenció que los gastos médicos de la población que padece del trastorno bipolar son de 25.2 billones de dólares americanos. En el tratamiento a largo plazo (o de mantenimiento) la adherencia de los pacientes es baja y los pacientes con mala adherencia son los que tienen tasas de hospitalización más altas y peores pronósticos, esto hace evidenciar la importancia de un adecuado tratamiento médico.³¹ El objetivo principal del tratamiento de mantenimiento es prevenir la recurrencia de síntomas, lograr una recuperación funcional y prevenir las recaídas.¹⁴ El tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar es requerido para prevenir los síntomas y las recurrencias de las recaídas.^{32,33} La naturaleza crónica del trastorno bipolar y las consecuencias negativas que el trastorno bipolar posee, muestran la importancia del tratamiento a largo plazo.³² Tanto el tratamiento psicológico como el psicosocial son sumamente importantes; sin embargo, el tratamiento primario para la manía y sus recurrencias es el farmacológico.³³

2.1 Litio

Por más de 40 años el litio ha sido el estándar de oro para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.³⁴⁻³⁶ El litio se ha demostrado sumamente eficaz para el tratamiento de la manía a largo plazo como se evidencia en muchas guías internacionales.^{10,13,14}

En una revisión literaria de la eficacia y efectividad del tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar se evaluaron dos meta-análisis, uno de ellos en línea y otro sobre ensayos clínicos controlados aleatorizados, se concluyó que el litio era superior al placebo para prevenir episodios de cambio de polos bipolar.³⁴

Un meta-análisis de eficacia y seguridad del litio y lamotrigina para el tratamiento de mantenimiento de pacientes estables con trastorno bipolar se evidenció que el litio era superior al placebo para reducir el riesgo de recaídas o episodios bipolares. [RR = 0.52, 95%CI = 0.41-0.66, P < 0.00001, I² = 0%, NNT = 2.3 (1.6-4.2).³⁷

La conclusión de un estudio prospectivo donde se evaluó el litio para tratamiento a largo plazo por un período de 18 meses con un total de 234 pacientes, entre las edades de 18 a 65 años, fue que el rol principal del litio es prevenir y disminuir complicaciones del trastorno bipolar sobre todo en pacientes que tengan historial de recaídas mixtas en el trastorno bipolar.³⁵ Se ha demostrado en múltiples estudios que el litio disminuye el riesgo de comportamiento suicida como el de los suicidios.^{10,15}

2.2 Antipsicóticos

Los antipsicóticos de primera generación o típicos son raramente utilizados en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar esto se debe a los efectos adversos neurológicos que poseen; actualmente algunos de los antipsicóticos de segunda generación, han empezado a ser utilizados para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.¹⁵

1.2.1 Aripiprazol

En julio de 2017 el Aripiprazol fue aprobado por la FDA para el tratamiento de mantenimiento como monoterapia para el trastorno bipolar tipo I.³⁸ Aripiprazol es un medicamento que tiene inyecciones de acción prolongada, la inyección tiene la cualidad de poder mejorar la adherencia del tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar.³²

En un estudio multicéntrico a doble ciego controlado aleatorizado con duración de 52 semanas con pacientes de 18-65 años, con un total de 266 pacientes en el estudio, en donde se utilizó YMRS, MADRS, CGI-BB-S como escalas de valoración, se evidenció que 400 mg de aripiprazol inyectado una vez al mes reducía el riesgo a la mitad de la recurrencia de un episodio bipolar o de síntomas del trastorno en comparación con el placebo. (HR=0.45;95%; IC: 0.60 a 0.68).³²

Se evaluó la efectividad y seguridad del aripiprazol en un meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios observacionales en donde se evaluaron un total de 18 estudios para el tratamiento de mantenimiento, se evidenció que el aripiprazol tenía una respuesta mayor cuando se comparaba con el placebo para reducir los síntomas del trastorno bipolar (RP1.28, 95%;IC: 1.09,1.50).³⁹

La seguridad y tolerabilidad del aripiprazol una vez al mes para el mantenimiento del trastorno bipolar tipo I fue evaluada en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado en donde se demostró que era más eficaz en comparación con el placebo (HR,0.14;95%;IC: 0.04-0.47).^{40,41}

En una revisión literaria del costo efectividad en comparación con diferentes terapias de mantenimiento se concluyó que el aripiprazol en una dosis de 400 mg inyectado una vez al mes en lo que se refiere a costo efectividad era un medicamento que se podía utilizar como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento.³¹

2.2.1 Quetiapina

En una revisión donde se estudiaron los medicamentos de litio y quetiapina se evidenció que la quetiapina y el litio durante 104 semanas redujeron la recurrencia de cualquier episodio bipolar en un 71% y 54% respectivamente versus placebo. En comparación con el placebo y litio la quetiapina fue significativamente superior al retrasar el tiempo de la recurrencia de cualquier tipo de manifestación bipolar.¹⁸

2.3 Anticonvulsivantes

En los años 1990s se aprobaron dos medicamentos para el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar estos son el valproato y carbamazepina.³⁵

2.3.1 Lamotrigina

La lamotrigina es una opción terapéutica, ya que se ha evidenciado que mantiene a los pacientes en eutimia, además de ser una opción terapéutica en el embarazo, ya que tiene mínimos efectos teratógenos, en comparación con el ácido valproico.¹³

La lamotrigina fue aprobada por la FDA para la profilaxis del trastorno bipolar, ya que ha demostrado ser beneficioso en reducir los síntomas del mismo.¹⁵

Un meta-análisis de eficacia y seguridad del litio y lamotrigina para el tratamiento de mantenimiento de pacientes estables con trastorno se evidenció que la lamotrigina era superior

al placebo para reducir el tiempo de recaída a causa de cualquier alteración del estado eutímico. [RR = 0.81, 95%; IC = 0.70-0.93, P = 0.004, I² = 0%, NNT = 8.3 (5.0-25.0).³⁷

Se ha evidenciado que la lamotrigina es efectiva para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar de edad avanzada.³⁶

Una vez descritos los diferentes medicamentos que se pueden utilizar para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, su eficacia en comparación con él placebo, se procederá a describir los diferentes efectos adversos de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la manía, y como estos afectan la vida cotidiana de las personas implicadas.

Capítulo 3. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DE LA MANÍA AGUDA Y DE MANTENIMIENTO

SUMARIO

- Litio
- Antipsicóticos
- Anticonvulsivantes

Luego de haber presentado los diferentes medicamentos para el trastorno bipolar ya sea en fase aguda o de mantenimiento se procede a exponer los efectos adversos de los mismos ya que para lograr comprender mejor un fármaco además de su eficiencia se necesita comprender los posibles efectos adversos, por lo que en el siguiente capítulo se expondrán los efectos adversos de las diferentes familias de fármacos que se utilizan en la manía y en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.

3.3 Litio

El litio es un medicamento con un índice terapéutico estrecho, debido a sus efectos adversos y toxicidad. Probablemente por estas razones es que en la práctica clínica moderna el litio no se utiliza con tanta regularidad.^{10,42,42}

El litio es asociado con una variedad de efectos adversos como náuseas, temblores, fatiga, aumento en el apetito, diarrea, disfunción sexual, aumento del recuento de los glóbulos blancos, polidipsia y poliuria.^{3,10,13,42}

Los efectos adversos más comunes del uso al largo plazo del litio incluyen efectos en la fisiología de la glándula tiroidea, la más importante de ellas es la inhibición de la síntesis y la liberación de las hormonas tiroideas (T3 y T4) y disfunción renal, ya que su uso puede provocar diabetes insípida nefrogénica o insuficiencia renal crónica.^{10,13,15,42}

En un estudio retrospectivo de cohorte donde se evaluaron los efectos a largo plazo del uso de litio a nivel renal, tiroideo y paratiroideo donde se utilizaron datos del *laboratorio National Health Service Trust* de los hospitales de la universidad de Oxford, los sujetos de estudio fueron pacientes mayores de 18 años que usaron litio y se comparó con los pacientes que no usaron litio, los resultados se asociaron a un aumento de riesgo de enfermedad renal crónica (HR1.93,95%; IC:1.76-2.12; P<0.0001) y de hipotiroidismo (2.31,2.05-2.60;p<0.0001). Se evidenció que las mujeres jóvenes tenían más riesgo de desarrollar estos efectos adversos.⁴³

3.2 Antipsicóticos

3.2.1 Típicos

Los antipsicóticos de primera generación o típicos son raramente utilizados en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar esto se debe a los efectos adversos neurológicos que poseen sobre todo a los efectos extra piramidales que poseen.¹⁵

3.2.2 Atípicos

Los antipsicóticos atípicos causan una desregulación metabólica mayor comparada con los antipsicóticos típicos.^{13,15} Los antipsicóticos atípicos son altamente contraindicados en los pacientes que tienen alteraciones en la conducción cardiaca, esto se debe a que alargan el intervalo QT.¹³

3.2.2.1 Aripiprazol

Los efectos adversos que se evidenciaron en un estudio multicentricos a doble ciego controlado aleatorizado con una duración de 52 semanas, en donde se utilizó 400 mg de aripiprazol inyectado una vez al mes el 78.5% de 265 pacientes evidenció algún efecto adverso, de los cuales la acatisia predominó en el 5%, la ganancia de peso 11.1%, insomnio 9.6%, ansiedad 7.1%, inquietud 5.6%, fatiga 5.2% y nasofaringitis en 5.2%.³²

3.2.2.2 Asenapina

La asenapina al igual que otros antipsicóticos de segunda generación posee como efectos adversos el aumento de peso, acatisia, mareos, síntomas extra piramidales y la somnolencia. Sin embargo, parece que los efectos son menores cuando se compara con otros antipsicóticos y dependientes de dosis del medicamento.²⁰

3.2.2.3 Cariprazina

En términos generales la cariprazina es bien tolerada para uso corto en el trastorno bipolar. Los efectos secundarios que en general se producen son efectos anticolinérgicos y anti adrenérgicos. Los efectos adversos más comunes son la acatasia y otros efectos extra piramidales. También se han reportado cefalea, constipación, náuseas, vómitos dispepsia y desórdenes extra piramidales. En cuanto a cambios metabólicos se reporta aumento de la glucosa en ayuno y aumento de triglicéridos.¹¹

3.2.2.4 Olanzapina

La olanzapina se asocia con un mayor aumento de peso, mayor incidencia de alteraciones metabólicas y menor presencia de síntomas extra piramidales en comparación con otros antipsicóticos.²⁰

En un estudio de longitudinal de cohorte donde se utilizó la base de datos de *Health Improvement Network* de Inglaterra se evaluaron los efectos adversos de los estabilizadores del estado del ánimo en el trastorno bipolar, el estudio fue realizado durante 1995-2013, con pacientes adultos en el estudio se concluyó que los pacientes que utilizaban olanzapina tenían mayor riesgo de aumentar de peso (HR 1.84;95% IC:1.47-2.30;p<0.001) y desarrollar hipertensión (HR1.41; 95% IC 1.06-1.87 p=0.017) es importante mencionar que la recolección fue con base en datos web, por lo que no se pudo extraer datos socio demográficos de los pacientes.⁴⁴

3.3 Anticonvulsivantes

3.3.1 Divalproex/Valproato

En un estudio donde se evaluó la seguridad y tolerabilidad de los anticonvulsivantes para el trastorno bipolar se concluyó que el valproato cuando se usa para el tratamiento de la manía algunos de los efectos adversos que se observaron son la somnolencia, náuseas, dispepsia, cefalea, mareos, diarrea, dolor abdominal y faringitis. En el tratamiento de mantenimiento por lo general el valproato es bien tolerado, algunos de los efectos adversos más comunes son temblores, aumento de peso, alopecia, aumento asintomático de las transaminasas. En general a los pacientes se les debería monitorear la función hepática y pancreática, aumentos de peso, hiperamonemia y trombocitopenia.²⁸

Un efecto adverso del valproato es la ganancia de peso excesiva que es un factor importante en la adherencia del mismo, aunque la causa de la ganancia de peso es desconocida se ha planteado una hipótesis que involucra un aumento en la secreción de insulina, que altera el metabolismo de los ácidos grasos.^{3, 13} El valproato tiene efecto teratógeno por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas.^{13,28}

3.3.2 Lamotrigina

La lamotrigina por lo general es bien tolerada la mayoría de los efectos adversos más severos son a nivel cutáneo como exantema, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica toxica. Se ha asociado con un pequeño riesgo de ganancia de peso y sedación.²⁸

3.1 Carbamazepina

Algunos efectos adversos observados con la carbamazepina son visión borrosa, mareos, temblores, síntomas gastrointestinales, anomalías dermatológicas y en algunos casos raras agranulocitosis.¹⁵

En un estudio en cual se evaluó la seguridad y tolerabilidad de los anticonvulsivantes en el trastorno bipolar se observó que los efectos adversos fueron náuseas, prurito y somnolencia. En los peores casos se puede ver el síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica toxica, hematotoxicidad, hepatotoxicidad e hiponatremia.²⁸ La carbamazepina es un potente inductor de los citocromos hepáticos y es metabolizada por CYP3A4, por lo que presenta importantes interacciones farmacológicas.³

Luego de haber explicado los principales efectos adversos de los diferentes medicamentos que se utilizan en la manía y en la etapa de mantenimiento del trastorno bipolar y como estos afectan la vida de la persona, se sabe que los efectos adversos son una de las principales causas de abandono del tratamiento o falla de adherencia, por lo que en el siguiente capítulo se trataran las causas de abandono del tratamiento.

Capítulo 4. CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN EL TRASTORNO BIPOLAR

SUMARIO

- Factores sociodemográficos y económicos
- Curso de la enfermedad o enfermedades asociadas
- Actitud hacia el medicamento
- Factores del tratamiento del trastorno bipolar

La causa principal de la falla terapéutica es el abandono del tratamiento farmacológico, esto implica grandes complicaciones tanto a nivel salud como económico por lo que en el siguiente capítulo se presentan las causas principales del abandono terapéutico en el trastorno bipolar.

El *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* del Reino Unido define la adherencia como el comportamiento del paciente que acepta las recomendaciones del terapeuta. La adherencia es un proceso dinámico que puede mutar durante el tiempo, un paciente con buena adherencia en algún momento puede tener mala adherencia al tratamiento en otro momento.⁴⁵

La falta de adherencia puede llegar hacer hasta en un 79%.³² La falta de adherencia del tratamiento es un problema significativo en el trastorno bipolar, teniendo como consecuencia resultados sub óptimos y los pacientes con mala adherencia son los que tienen las tasas de rehospitalización más alta y peores pronósticos.^{31,32}

4.1 Factores sociodemográficos y económicos

Tanto los factores sociodemográficos como los socioeconómicos no parecen tener un efecto mayor en la adherencia de los pacientes.⁴⁵ Sin embargo, otros estudios reportan que la edad, estado marital, raza, etnicidad, sexo y un nivel de educación bajo tiene efectos negativos en algunos casos sobre la adherencia. Se reporta que pacientes en edades jóvenes sobre todo en menores de 45 años está asociado a peores resultados en la adherencia.^{46,47}

En el caso del estado marital se reporta que los pacientes solteros o que viven solos tiene peores resultado con la adherencia. En algunos casos factores culturales pueden afectar la adherencia al tratamiento.^{46,48}

Los factores económicos son extremadamente importantes para la adherencia del paciente, se sabe que los precios de los medicamentos son demasiado altos, por lo que esto

repercutirá con la adherencia de estos.^{45,46} Hay factores externos al factor económico y estos son los de las políticas de los gobiernos o los sistemas de salud que también pueden afectar de manera negativa la adherencia de los pacientes con trastorno bipolar.^{46,48}

4.2 Curso de la enfermedad o enfermedad asociadas

El conocimiento de los pacientes de su enfermedad tiene un impacto importante en la adherencia.⁴⁵ La negación de enfermedad o su severidad pueden afectar la adherencia hacia el tratamiento.⁴⁶ El abuso de sustancias, dependencia de las mismas, otros trastornos psiquiátricos o morbilidades pueden tener impacto negativo sobre la adherencia de los pacientes.^{45-47,49}

4.3 Factores del tratamiento del trastorno bipolar

4.3.1 Efectos adversos

Los efectos adversos es uno de los factores más importantes para la falta de adherencia del paciente.^{45,46,50} Sin embargo, la percepción de los efectos adversos del paciente tiene un factor determinante en la adherencia del mismo.^{45,46}

Los efectos adversos del litio son una de las mayores causas de la no adherencia al tratamiento. La baja adherencia se ha reportado en múltiples estudios.⁽¹⁰⁾

En un estudio retrospectivo de cohorte realizado en Suecia donde se evaluaron todas las causas de la interrupción del tratamiento con el litio, el estudio tuvo un total de 1566 participantes de los cuales 873 recibió litio, todos mayores de edad. Se concluyó que el 54% de los participantes interrumpió el tratamiento con litio lo que corresponde a 561 pacientes de los cuales 62% interrumpieron su tratamiento por efectos adversos, el 44% por causas psiquiátricas y el 12% por causas físicas que interferían con el litio. Sin embargo, una de las limitaciones del estudio es que dependen de la información recopilada por los médicos por lo que información que los doctores no consideraran importante, puede que se haya perdido.⁵¹

En una revisión sistemática de la aceptabilidad del tratamiento del trastorno bipolar en donde se evaluó el riesgo de interrupción del tratamiento debido a los efectos adversos, se evaluaron un total de 61 estudios, todos de ensayos clínicos aleatorizados controlados. Se evidenció que los medicamentos con mayor abandono debido a efectos adversos eran la carbamazepina, divalproex y cariprazina en comparación con el placebo. Los medicamentos divalproex, azipina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona están más asociados a un aumento del 7% de peso. Sin embargo, el medicamento que se asocia a un mayor aumento de

peso es la olanzapina en comparación con el placebo. Para el tratamiento de mantenimiento los medicamentos con mayor abandono debido a efectos adversos fueron el litio y la olanzapina. Algunas de las limitaciones del estudio se debieron al empleo de artículos en el idioma inglés y que debido a diferente información de los ensayos clínicos no se pudieron comparar datos sociodemográficos.⁵²

En un meta-análisis de la comparación de la eficacia y todas las causas de interrupción del tratamiento en donde se evaluaron un total de 15 ensayos clínicos doble ciego aleatorizados con un total de 14,256 pacientes en el estudio, en el cual 64% de las comparaciones fueron contra el placebo y la mayoría de los estudios tuvo una duración de tres semanas. El porcentaje de los pacientes que terminaron el estudio con el medicamento fue de 64% comparado con el placebo que fue 72%. Se evidenció que 13 medicamentos eran mejor que el placebo, siendo el aripiprazol, azipina, carbamazepina, cariprazina, haloperidol, litio, olanzapina, quetiapina, paliperidona, risperidona, tamoxifeno, valproato y ziprasidona. Sin embargo, solo cinco drogas tenían una baja tasa de interrupción de tratamiento comparado con el placebo: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y valproato, lo que indica que estas drogas son bien toleradas al inicio del tratamiento. Se evidenció que la olanzapina tenía mejores tasas de interrupción comparación con otros medicamentos, sin embargo, su uso prolongado trae efectos adversos como síndrome metabólico y ganancia de peso.⁵³

Algunos medicamentos son muy efectivos para el tratamiento de la manía aguda o para su mantenimiento. Sin embargo, la eficacia puede verse alterada por los efectos adversos y la intolerancia hacia ellos. El paciente con trastorno bipolar necesita un tratamiento a través del tiempo. La medicación tiene que ser balanceada entre el tratamiento, respecto a la tolerabilidad y la seguridad, esto para aumentar la adherencia al tratamiento y disminuir las recaídas.⁽⁵²⁾

4.3.2 Actitud hacia el medicamento.

Las preconcepciones del paciente hacia algún medicamento pueden afectar su adherencia al mismo, vergüenza de tomar el mismo, el miedo a crear dependencia, la creencia que la medicina no es sana o antinatural o simplemente la creencia que no necesita del medicamento afectan de una manera negativa la adherencia al tratamiento.⁴⁶

4.3.3 Complejidad de los regímenes terapéuticos

Esquemas terapéuticos complejos, en donde existan más dosis, ya sea por el trastorno bipolar o por otras enfermedades pueden tener un efecto negativo en la adherencia del mismo.⁴⁶

Luego de haberse presentado las causas principales de abandono al tratamiento farmacológico, que van desde factores sociodemográficos hasta causa de los propios medicamentos. El factor más importante de la falta de adherencia son los efectos adversos esto hace que algunos medicamentos presenten mayor riesgo de ser abandonado ya que repercuten en la calidad de vida de las personas.

Se procede a realizar el análisis correspondiente de acuerdo a los objetivos metodológicos establecidos.

Capítulo 5. ANÁLISIS

La manía en el trastorno bipolar es una emergencia psiquiátrica.^{2,6,8} Sus complicaciones son abundantes desde económicas hasta situaciones que ponen en riesgo la vida de la persona.⁹⁻¹¹

El costo en gastos médicos de la población que padece del trastorno bipolar llega a billones de dólares americanos.³¹ La farmacoterapia es la piedra angular en el tratamiento de la manía aguda, así como para el de mantenimiento.^{9,33} El objetivo principal del tratamiento es llevar a la eutimia al paciente y que pueda incorporarse lo más rápido posible a la sociedad si eso fuera posible.¹⁰

Por más de 65 años el litio ha sido utilizado exitosamente para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar 1. El litio modula la neurotransmisión, facilitando así la viabilidad celular al promover defensas anti-oxidantes disminuyendo apoptosis y posiblemente aumenta proteínas neuroprotectoras. Es considerado un estabilizador del estado del ánimo y es un fármaco ampliamente utilizado en la manía.^{1,12,13}

El litio es respaldado como un tratamiento de primera línea para el trastorno bipolar por al menos 13 guías internacionales.¹⁴ Se ha demostrado que el litio es efectivo para el tratamiento de la manía aguda¹⁷; Como monoterapia mejora los síntomas de manía, disminuye las readmisiones hospitalarias.¹⁸

Por más de 40 años el litio ha sido el estándar de oro para el tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar.³⁴⁻³⁶ El litio es superior al placebo para reducir el riesgo de recaídas o episodios bipolares en el tratamiento de mantenimiento.³⁷ Se ha demostrado en múltiples estudios que el litio disminuye el riesgo de comportamiento suicida como el de los suicidios.^{10,15}

Debido a sus efectos adversos y toxicidad el litio tiene un índice terapéutico estrecho.^{10,42,43} El litio está asociado a una variedad de efectos adversos como náuseas, temblores, fatiga, diarrea, disfunción sexual, polidipsia, poliuria,^{3,10,13,42} Además de aumentar el riesgo de una enfermedad renal crónica y de hipotiroidismo.⁴³

En la actualidad los antipsicóticos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la manía aguda.⁹ Los antipsicóticos tienen un efecto en la manía debido al efecto antagonista de los receptores D2 de dopamina, los antipsicóticos atípicos tienen menor afinidad por los receptores D2 y se unen menor tiempo lo que explica por qué tienen menos efectos extra piramidales en comparación con los antipsicóticos típicos.¹³

El haloperidol es un antipsicótico típico que ha demostrado una acción anti-maniaca rápida en comparación con los antipsicóticos de segunda generación, con el costo de tener más efectos extra piramidales y el riesgo de llevar al paciente a un estado depresivo, por lo que no es una droga de primera línea para el tratamiento de mantenimiento de la manía.^{11,20}

Hay una amplia variedad de antipsicóticos atípicos. La cariprazina ha demostrado que es un tratamiento efectivo para el manejo de pacientes con manía aguda. Sin embargo la dosis de cariprazina se relaciona a los efectos adversos haciendo más evidentes estos a dosis más altas.²⁴

La olanzapina tiene efectos anti-maniacos superiores al litio.¹³ Es una buena elección para el tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos a través de los síntomas iniciales.²⁵ Sin embargo la olanzapina tiene un riesgo alto de aumento de peso y desarrollar hipertensión.⁴⁴

El Aripiprazol con una dosis de 15-30mg/día tiene resultados comparables con el litio y es mejor que el placebo para el tratamiento de la manía aguda en el trastorno bipolar tipo I.¹⁶

En la actualidad hay antipsicóticos de inyección de acción prolongada efectivos;³¹ En el 2017 aripiprazol fue aprobado para el tratamiento como monoterapia para el trastorno bipolar tipo I.³⁸

El aripiprazol tiene una respuesta mayor cuando se compara con el placebo para reducir los síntomas del trastorno bipolar en el tratamiento de mantenimiento.³⁹ La quetiapina en comparación con el litio es como monoterapia para disminuir los síntomas maniacos.¹⁸ La quetiapina es significativamente superior para retrasar el tiempo de recurrencia de cualquier tipo de manifestación bipolar.²³

Los efectos adversos más comunes de los antipsicóticos son la desregulaciones metabólicas, aumento de peso, acatisia, síntomas extra piramidales y somnolencia.^{13,15,20}

Los anticonvulsivantes inhiben la señalización de sodio en las neuronas del sistema nervioso central, con lo que globalmente amortiguan la neurotransmisión.¹³ El valproato es mejor que el placebo para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar,¹⁶ parece ser una opción razonablemente segura y eficiente para el tratamiento a corto plazo.²⁹

El valproato parece tener un efecto adverso que es importante para su adherencia que es el aumento de peso excesivo;^{3,13} Además tiene efecto teratogénico por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas.^{13,28}

La lamotrigina es un anticonvulsivante aprobado para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.^{13,15} Es una opción terapéutica que se puede utilizar en el embarazo.¹³ Es superior al placebo al reducir el tiempo de recaída a causa de cualquier alteración del estado eutímico.³⁷ Los efectos adversos de la lamotrigina son a nivel cutáneo y en los peores casos se manifiestan como el Síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.²⁸

La falta de adherencia del tratamiento es un problema significativo en el trastorno bipolar, teniendo como consecuencia resultados sub óptimos y los pacientes con mala adherencia son los que tienen las tasas de re hospitalización más altas y peores pronósticos.^{31,32}

Los factores que influyen en la adherencia son muy variados, hay factores sociodemográficos como el nivel de educación, edad, estado marital o cultural tienen influencia en la adherencia.⁴⁶⁻⁴⁸ El conocimiento de la enfermedad o negación de la misma son importantes⁴⁶; El abuso de sustancias u otras comorbilidades influyen en la terapéutica.^{45,46}

Los factores más importantes en la adherencia del tratamiento son los efectos adversos.^{45,46,50} Algunos medicamentos son muy efectivos para el tratamiento de la manía o para su mantenimiento sin embargo la eficacia se puede ver alterada por los efectos adversos y la intolerancia hacia ellos. El paciente con trastorno bipolar necesita un tratamiento de mantenimiento, la medicación tiene que ser balanceada entre tratamiento y tolerabilidad y la seguridad, esto para aumentar la adherencia al tratamiento y disminuir las recaídas.⁵²

Según la guías de manejo de pacientes con trastorno bipolar de *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* y *International Society for Bipolar Disorder (ISBD)* de 2018 no hay tratamiento de elección para el trastorno bipolar.⁵⁴

Para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar y su mantenimiento, hay múltiples opciones terapéuticas que se tienen que adecuar a las necesidades de los pacientes, comorbilidades y factores que puedan afectar la adherencia del mismo, las pautas terapéuticas deben ser comprensivas e integrales para la vida del paciente.

CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico de elección para la manía en el trastorno bipolar no existe, ya que hay muchas opciones terapéuticas que se deben adecuar a las necesidades del paciente, predominio de los síntomas, comorbilidades y factores que puedan afectar la adherencia del mismo, las pautas terapéuticas deben ser comprensivas e integrales para la vida del paciente.

El litio continúa siendo un tratamiento adecuado para la manía, y el estándar de oro en el mantenimiento sin embargo su bajo índice terapéutico y efectos adversos limitan su uso en el trastorno bipolar.

En la farmacoterapia de la manía y su mantenimiento en el trastorno bipolar hay múltiples efectos adversos. El litio está asociado a una variedad de efectos adversos como náuseas, temblores, fatiga, diarrea, disfunción sexual, polidipsia y poliuria además de aumentar el riesgo de una enfermedad renal crónica y de hipotiroidismo. En lo que respecta a los antipsicóticos los efectos adversos más comunes son las desregulaciones metabólicas, aumento de peso, acatisia, síntomas extra-piramidales y somnolencia. Respecto a los anticonvulsivantes más usados los efectos adversos del valproato son aumento de peso excesivo, y efectos teratógenos en mujeres embarazadas; en el caso de la lamotrigina algunas afecciones cutáneas como el Síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Entre las múltiples causas de abandono del tratamiento se encuentran las sociodemográficas, económicas, enfermedades asociadas, efectos adversos y complejidad de los regímenes terapéuticos.

RECOMENDACIONES

Considerando que el trastorno bipolar es una enfermedad en la cual su tratamiento es a lo largo plazo, se sugiere un tratamiento que se ajuste a las necesidades del paciente y sus comorbilidades

Considerando que algunos medicamentos no están disponibles en Guatemala se recomienda hacer uso del tratamiento de primera línea según las guías internacionales existentes en Guatemala.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y entidades afines de investigación promover la realización de estudios que caractericen a los pacientes con trastorno bipolar en Guatemala e investigar los factores principales de las causas de adherencia y buscar posibles soluciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Hernández O, Montalván Martínez O, Betancourt Izquierdo Y. Trastorno bipolar. Consideraciones clínicas y epidemiológicas. Rev Medica Electrónica [en línea]. 2019 [citado 2 Feb 2020]; 41 (2): 1-16 Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3157>
2. Belmarker R. Bipolar disorder. Engl J Med [en línea]. 2004 [citado 4 Mar 2020]; 351 (5): 476-486. doi: <http://doi:10.1056/nejmra035354>
3. Zarabanda Suárez M, Garica Montes G, Salcedo Jarabo D, Lahera Forteza G. Trastorno bipolar. Medicine [en línea]. 2015 [citado 25 Feb 2020]; 11 (85): 5075–5085. doi: doi.org/10.1016/j.med.2015.08.003
4. Cardona L. Factores que inciden en la adherencia al tratamiento farmacológico de pacientes bipolares [tesis de Maestría en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; Escuela de postgrado; 2016. [citado 27 Feb 2020]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10187.pdf
5. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. Lancet [en línea]. 2013 [citado 15 Feb 2020]; 381 (9878): 1672-1682. Disponible en: [10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
6. Arrieta M, Santos PM. Protocolo diagnóstico y terapéutico del paciente con trastorno bipolar. Medicine [en línea]. 2019 [citado 19 Feb 2020]; 12 (86): 5023-5088. doi: [10.1016/j.med.2019.09.017](http://doi.org/10.1016/j.med.2019.09.017)
7. Bjørklund L, Horsdal HT, Mors O, Østergaard SD, Gasse C. Trends in the psychopharmacological treatment of bipolar disorder: a nationwide register-based study. Acta Neuropsychiatr [en línea]. 2016 [citado 18 Feb 2020]; 28 (2): 75–84. Disponible en: [10.1017/neu.2015.52](http://doi.org/10.1017/neu.2015.52)
8. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. Nat Rev Dis Prim [en línea]. 2018 [citado 22 Feb 2020]; 4 (18008): 1-16. doi: [10.1038/nrdp.2018.8](http://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8)
9. Saeed Shoja S. Aripiprazole versus lithium in management of acute mania: a randomized clinical trial. East Asian Arch Psychiatry [en línea]. 2018 [citado 8 Mar 2020]; 28 (3): 80–84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30146495>
10. Sani G, Perugi G, Tondo L. Treatment of bipolar disorder in a lifetime perspective: is lithium still the best choice?. Clin Drug Investig [en línea]. 2017 [citado 14 Mayo 2020]; 37 (8): 713–727. doi: [10.1007/s40261-017-0531-2](http://doi.org/10.1007/s40261-017-0531-2)
11. Saraf G, Pinto JV, Yatham LN. Efficacy and safety of cariprazine in the treatment of bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother [en línea]. 2019 [citado 11 Mayo 2020]; 20 (17): 2063–2072. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31644326>

12. Fengli S, Fengpei C, Jianfeng Z, Zhihan G, Yin S, Zhenxin C, et al. The Role of lithium carbonate in concept of double mood stabilizer for treatment of bipolar mania. *Int J Psychiatry Res* [en línea]. 2019 [citado 15 Mayo 2020]; 2 (1): 1–6. doi: 10.33425/2641-4317.1008
13. Joshi A, Bow A, Agius M. Pharmacological therapies in bipolar disorder: a review of current treatment options. *Psychiatr Danub* [en línea]. 2019 [citado 18 Mayo 2020]; 31 (3): 595-603. Disponible en: http://www.psychiatria-danubina.com/UserDocs/Images/pdf/dnb_vol31_noSuppl%203/dnb_vol31_noSuppl%203_595.pdf
14. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord* [en línea]. 2017 [citado 8 Jul 2020]; 217: 266–280. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437764/>
15. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry* [en línea]. 2018 [citado 10 Jul 2020]; 24: 198–217. doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0044-2>
16. Butler M, Urosevic S, Priyankda D, Sponheim SR, Popp J, Nelson VA, et al. Treatment for bipolar disorder in adults: a systematic review [en línea]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. [citado 28 Mayo 2020] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30329241>
17. McKnight RF, de La Motte de Broöns de Vauvert SJGN, Chesney E, Amit BH, Geddes J, Cipriani A. Lithium for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2019 [citado 11 Mayo 2020]; 6 (6): CD004048. doi: 10.1002/14651858.CD004048.pub4
18. Ketter TA, Miller S, Dell'Osso B, Wang PW. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium. *J Affect Disord* [en línea]. 2016 [citado 11 Mayo 2020]; 191: 256–273. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688495>
19. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Pavia M, De Sarro G, Fagiolini A, et al. Lithium in late-life mania: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* [en línea]. 2017 [citado 15 Mayo 2020]; 13: 755–66. doi: 10.2147/NDT.S126708
20. González-Pinto A, Martínez-Cengotitabengoa M. Uso de antipsicóticos en manía: una revisión sistemática. *Psiquiatr Biol* [en línea]. 2015 [citado 19 Mayo 2020]; 22 Suppl 1: S3–9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(15\)30003-8](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(15)30003-8)
21. Medici CR, Kai LM, Kristensen SB, Kirkedal C, Munk-Jørgensen P, Straszek S. Typical versus atypical antipsychotics for acute mania. *Am J Ther* [en línea]. 2020 [citado 20 Mayo 2020]; 27 (3): e243-e248. doi: 10.1097/MJT.0000000000000871
22. Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: network meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* [en línea]. 2015 [citado 20 Mayo 2020]; 49 (12): 1215–1220. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546499>

23. Li DJ, Tseng PT, Stubbs B, Chu CS, Chang HY, Vieta E, et al. Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [en línea]. 2017 [citado 21 Mayo 2020]; 79 (PtB): 289–301. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.023

24. Pinto JV, Saraf G, Vigo D, Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* [en línea]. 2019 [citado 27 Mayo 2020]; 22 (4): 360–371. doi: 10.1111/bdi.12850

25. Samara MT, Goldberg Y, Levine SZ, Furukawa TA, Geddes JR, Cipriani A, et al. Initial symptom severity of bipolar I disorder and the efficacy of olanzapine: a meta-analysis of individual participant data from five placebo-controlled studies. *Lancet Psychiatry* [en línea]. 2017 [citado 11 Mayo de 2020]; 4 (11): 859–67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939419>

26. Moosavi SM, Ahmadi M, Monajemi MB. Risperidone versus risperidone plus sodium valproate for treatment of bipolar disorders: a randomized, double-blind clinical-trial. *Glob J Health Sci* [en línea]. 2014 [citado 11 Mayo 2020]; 6 (6): 163–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363101>

27. Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: A systematic review. *Ann Gen Psychiatry* [en línea]. 2015 [citado 29 Mayo 2020]; 14 (15): 15. doi: 10.1186/s12991-015-0053-3

28. Pichler EM, Hattwich G, Grunze H, Muehlbacher M. Safety and tolerability of anticonvulsant medication in bipolar disorder. *Expert Opin Drug Saf* [en línea]. 2015 [citado 2 Jul 2020]; 14 (11): 1703–1724. doi: 10.1517/14740338.2015.1088001

29. Jochim J, Rifkin-Zybutz RP, Geddes J, Cipriani A. Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2019 [citado 2 Jul 2020]; 10: 1465-1858. doi: 10.1002/14651858.CD004052.pub2

30. Young RC, Mulsant BH, Sajatovic M, Gildengers AG, Gyulai L, Al Jurdi RK, et al. GERI-bd: a randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* [en línea]. 2017 [citado 6 Jul 2020]; 174 (11): 1086–1093. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.15050657

31. Augusto M, Greene M, Touya M, Sweeney SM, Waters H. Cost-effectiveness of long-acting injectable aripiprazole once-monthly 400 mg in bipolar i disorder in the USA. *J Comp Eff Res* [en línea]. 2018 [citado 8 Jul 2020]; 7 (7): 637–650. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694244/>

32. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, 52-week randomized withdrawal study. *J Clin Psychiatry* [en línea]. 2017 [citado 8 Jul 2020]; 78 (3): 324–331. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146613/>

33. Cipriani A, Barbui C, Rendell J, Geddes JR. Clinical and regulatory implications of active run-in phases in long-term studies for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [en línea]. 2014 [citado 8 Jul 2020]; 129: 328–342. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289821/>

34. Severus E, Bauer M, Geddes J. Efficacy and effectiveness of lithium in the long-term treatment of bipolar disorders: an update 2018. *Pharmacopsychiatry* [en línea]. 2018 [citado 10 Jul 2020]; 51 (05): 173-176. Doi: 10.1055/a-0627-7489.

35. Musetti L, Tundo A, Benedetti A, Massimetti G, Cambiali E, Pergentini I, et al. Lithium, valproate, and carbamazepine prescribing patterns for long-term treatment of bipolar I and II disorders: a prospective study. *Hum Psychopharmacol* [en línea]. 2018 [citado 10 Jul 2020]; 33 (6): e2767 doi: 10.1002/hup.2676

36. Fotso Soh J, Klil-Drori S, Rej S. Using lithium in older age bipolar disorder: special considerations. *Drugs Aging* [en línea]. 2019 [citado 11 Mayo 2020]; 36 (2): 147–154. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30613911>

37. Oya K, Sakuma K, Esumi S, Hashimoto Y, Hatano M, Matsuda Y, et al. Efficacy and safety of lithium and lamotrigine for the maintenance treatment of clinically stable patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials with an enrichment design. *Neuropsychopharmacol Rep* [en línea]. 2019 [citado 8 Jul 2020]; 39 (3): 241–246. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31026388/>

38. Vasudev A, Chaudhari S, Sethi R, Fu R, Sandieson RM, Forester BP. A Review of the pharmacological and clinical profile of newer atypical antipsychotics as treatments for bipolar disorder: considerations for use in older patients. *Drugs Aging* [en línea]. 2018 [citado 11 Mayo de 2020]; 35 (10): 887–895. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30187288>

39. Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord* [en línea]. 2016 [citado 8 Jul 2020]; 191: 187–208. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26674213/>

40. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, et al. Symptoms and functioning with aripiprazole once-monthly injection as maintenance treatment for bipolar I disorder. *J Affect Disord* [en línea]. 2018 [citado 8 Jul 2020]; 227 (0165-0327): 649–656. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174738/>

41. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, et al. The safety and tolerability of aripiprazole once-monthly as maintenance treatment for bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study. *J Affect Disord* [en línea]. 2018 [citado 8 Jul 2020]; 241: 425–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145513/>

42. Richardson T, Macaluso M. Clinically relevant treatment considerations regarding lithium use in bipolar disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [en línea]. 2017 [citado 10 Jul 2020]; 13 (11): 1105–1113. doi: 10.1080/17425255.2017.1386653

43. Shine B, Mcknight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* [en línea]. 2015 [citado 14 Jul 2020]; 386 (9992): 461–8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61842-0
44. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Adverse renal, endocrine, hepatic, and metabolic events during maintenance mood stabilizer treatment for bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS Med* [en línea]. 2016 [citado 14 Jul 2020]; 13 (8): e1002058 doi: doi.org/10.1371/journal.pmed.1002058
45. Jawad I, Watson S, Haddad PM, Talbot PS, McAllister-Williams RH. Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol* [en línea]. 2018 [citado 16 Jul 2020]; 8 (12): 349–63. doi: 10.1177/2045125318804364
46. Levin JB, Krivenko A, Howland M, Schlachet R, Sajatovic M. Medication adherence in patients with bipolar disorder: a comprehensive review. *CNS Drugs* [en línea]. 2016 [citado 16 Jul 2020]; 30 (9): 819–835. doi: 10.1007/s40263-016-0368-x
47. Greene M, Paladini L, Lemmer T, Piedade A, Touya M, Clark O. Systematic literature review on patterns of pharmacological treatment and adherence among patients with bipolar disorder type I in the USA. *Neuropsychiatr Dis Treat* [en línea]. 2018 [citado 20 Jul 2020]; 14: 1545–59. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S166730>
48. Bauer M, Glenn T, Alda M, Bauer R, Grof P, Marsh W, et al. Trajectories of adherence to mood stabilizers in patients with bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* [en línea]. 2019 [citado 20 Jul 2020]; 7 (1): 19. doi:10.1186/s40345-019-0154-z
49. Sylvia LG, Reilly-Harrington NA, Leon AC, Kansky CI, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Medication adherence in a comparative effectiveness trial for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [en línea]. 2014 [citado 14 Jul 2020]; 129 (5): 359–365. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117232/>
50. Sajatovic M, Tatsuoka C, Cassidy KA, Klein PJ, Fuentes-Casiano E, Cage J, et al. A 6-month, prospective, randomized controlled trial of customized adherence enhancement versus bipolar-specific educational control in poorly adherent individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* [en línea]. 2018 [citado 14 Jul 2020]; 79(6):17m12036. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256551/>
51. Öhlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* [en línea]. 2018 [citado 16 Jul 2020]; 18 (1): 322. doi: 10.1186/s12888-018-1622-1
52. Bai Y, Yang H, Chen G, Gao K. Acceptability of acute and maintenance pharmacotherapy of bipolar disorder: a Systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* [en línea]. 2020 [citado 16 Jul 2020]; 40(2):167-179. doi: 10.1097/JCP.0000000000001169

53. Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychol Med* [en línea]. 2015 [citado 18 Jul 2020]; 45 (2): 299–317. doi: 10.1017/S0033291714001305
54. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and international society for bipolar disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* [en línea]. 2018 [citado 20 Jul 2020]; 20 (2) :97–170. doi: 10.1111/bdi.12609

ANEXOS

Tabla 1: Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Términos utilizado	Número de artículos
----	Todos los artículos revisados	"Acute treatment" OR "therapeutics". "Bipolar disorder" OR "bipolar" AND "disorder" OR	745
----	Artículos utilizados	"bipolar disorder" OR "mania" AND "Humans". "Acute treatment" AND "mania Bipolar". "Lithium" AND "Mania treatment". "Lithium"	54
1	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados	AND "Indications". "Mood Stabilizers" AND "Acute Mania". "Lithium" AND "Acute mania". "Antipsychotic agents" OR "Mania".	11
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados aleatorizados	"Antipsychotic" AND "therapy" OR "Bipolar Disorder". "Aripiprazole" AND "Acute mania". "Aripiprazole" AND "Bipolar Disorder" AND "Acute Mania" "Anticonvulsants" AND "Bipolar Disorder OR" Mania ". "Lithium" AND	17
2	Ensayos clínicos controlados aleatorizados en etapa III y IV	"bipolar mania" AND "maintenance treatment therapy" "Antipsychotics AND "bipolar mania" AND "maintenance treatment therapy". "Mood stabilizers" AND "bipolar mania" AND	5
3	Estudios analíticos observacionales (estudios de cohortes y prospectivos) de ensayos clínicos	"maintenance treatment therapy". "Anticonvulsants" AND "bipolar mania" AND "maintenance treatment therapy". "Adverse Effects" AND "Acute Mania Treatment". "Adverse effects" AND "Lithium". "Side effect"	7
---	Literatura Gris	AND "Antipsychotics". "Side effect" AND "Mania". "Side Effects" AND "Anticonvulsants". "Non-adherence" AND "Mania treatment". "poor adherence" AND "Mania". "	14

Anexo 2 Matriz de datos de buscadores términos utilizados

Tabla II Matriz de datos de buscadores términos utilizados

BUSCADORES	Términos utilizados y operadores lógicos
Pubmed	<p>“Acute” AND “treatment” OR “therapeutics”. “Bipolar disorder” OR “bipolar” AND “disorder” OR “bipolar disorder” OR “mania” AND “Humans”. “Acute treatment “AND “mania Bipolar”. “Lithium” AND “Mania treatment”. “Lithium” AND “Indications”. “Mood Stabilizers” AND “Acute Mania”. “Lithium” AND “Acute mania”. “Antipsychotic agents” OR “Mania”. “Antipsychotic” AND “therapy” OR “Bipolar Disorder”. “Aripiprazole” AND “Acute mania”. “Aripiprazole “AND” Bipolar Disorder “AND” Acute Mania “ “Anticonvulsants” AND “Bipolar Disorder OR” Mania “. “Lithium” AND “bipolar mania” AND “maintenance treatment therapy” “Antipsychotics AND “bipolar mania” AND “maintenance treatment therapy”. “Mood stabilizers” AND</p>
Hinari	<p>“bipolar mania” AND “maintenance treatment therapy”. “Anticonvulsants” AND “bipolar mania” AND “maintenance treatment therapy”. “Adverse Effects” AND “Acute Mania Treatment”. “Adverse effects” AND “Lithium”. “Side effect” AND “Antipsychotics”. “Side effect” AND “Mania”. “Side Effects” AND “Anticonvulsants”. “Non-adherence” AND “Mania treatment”. “bad adherence” AND “Mania”. "</p>
Googl Scholar	<p>“bipolar mania” AND “maintenance treatment therapy”. “Anticonvulsants” AND “bipolar mania” AND “maintenance treatment therapy”. “Adverse Effects” AND “Acute Mania Treatment”. “Adverse effects” AND “Lithium”. “Side effect” AND “Antipsychotics”. “Side effect” AND “Mania”. “Side Effects” AND “Anticonvulsants”. “Non-adherence” AND “Mania treatment”. “bad adherence” AND “Mania”. "</p>

Fuente: Elaboración propia