



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
EFICACIA, ACEPTABILIDAD Y SEGURIDAD
DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA
GENERACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE
LA DEPRESIÓN UNIPOLAR Y BIPOLAR**

Autor: Clara Jiménez Méndez

Fecha: Julio 2020

Tutor: Juana Benedí González

Índice

1. Resumen	2
2. Introducción y antecedentes	2
2.1. Concepto de depresión unipolar y bipolar	2
2.2. Etiopatogenia.....	3
2.3. Diferencias entre depresión unipolar y bipolar	5
3. Objetivos	6
4. Metodología.....	6
5. Resultados y discusión	6
5.1. Tratamiento depresión unipolar y bipolar	6
5.1.1. Tratamiento depresión unipolar	7
5.1.2. Tratamiento trastorno bipolar	8
6. Conclusiones.....	16
7. Bibliografía	17

1. RESUMEN

La depresión unipolar y bipolar tienen gran prevalencia en la población, constituyendo un problema de salud pública mundial. A pesar de que ambos trastornos mentales comparten una etiopatogenia multifactorial, existen características que nos permiten establecer un correcto diagnóstico diferencial, asegurando de esta manera un tratamiento adecuado. Los antipsicóticos atípicos: olanzapina, risperidona, aripiprazol y quetiapina, o el uso de brexpiprazol en monoterapia constituyen una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes con depresión unipolar resistente o con sintomatología psicótica. De la misma manera quetiapina, lurasidona, cariprazina, en monoterapia o como coadyuvantes a litio o ácido valproico, o la combinación de olanzapina con fluoxetina, han mostrado eficacia como tratamiento del episodio agudo del trastorno bipolar. Aunque en este caso, la polaridad del episodio índice juega un papel fundamental para la elección del tratamiento. Aquellos que reúnen mayor evidencia para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar son: olanzapina, aripiprazol, lurasidona y quetiapina. Los antipsicóticos atípicos no están exentos de efectos adversos, por lo que durante todo su uso se debe tener en cuenta la posibilidad de que su aparición pueda producir una disminución de la seguridad del tratamiento, llevando a una baja aceptabilidad al tratamiento. La introducción de antipsicóticos en formas de liberación prolongada, constituyen una de las estrategias para aumentar la adherencia al tratamiento con la finalidad de conseguir el éxito terapéutico.

Palabras clave: “antipsicóticos atípicos”, “etiopatogenia”, “depresión bipolar”, “depresión unipolar”, “tratamiento agudo”, “tratamiento de mantenimiento”

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. CONCEPTO DE DEPRESIÓN UNIPOLAR Y BIPOLAR

Trastorno bipolar

El trastorno bipolar (TB) o enfermedad maniaco-depresiva es un trastorno mental, crónico, recurrente e incapacitante. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2019, aproximadamente 60 millones de personas en el mundo padecen enfermedad bipolar. En los estudios llevados a cabo por la OMS sobre la morbilidad mundial de las enfermedades, el TB ocupa el sexto puesto entre todos los trastornos médicos.

Este trastorno se caracteriza por una alteración cíclica y recurrente del estado del ánimo, entre episodios de depresión, de manía o hipomanía y mixtos (1) aunque también el paciente puede estar durante determinados periodos, eutímico. Durante los episodios de manía, el paciente presenta un estado de ánimo exaltado o irritable, hiperactividad, verborrea, autoestima elevada (OMS). Mientras que, durante los episodios depresivos, pueden mostrar o no síntomas atípicos o síntomas de melancolía, siendo además estos episodios más frecuentes que los maníacos (2). Las personas que presentan solamente episodios maníacos y no sufren fases depresivas también se clasifican dentro del diagnóstico de trastorno bipolar (OMS).

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V), distingue varios tipos de TB, pero en esta revisión nos centraremos en el trastorno bipolar tipo I (TB-I) y el trastorno bipolar tipo II (TB-II). Lo que caracteriza al TB-I es el episodio maniaco, durante al menos una semana, siendo frecuente que previamente hayan sufrido uno o más episodios depresivos. Mientras que lo que caracteriza al TB-II es el episodio hipomaniaco, con una duración de al menos cuatro días, y, al tiempo, sufrir uno o más

episodios depresivos mayores, con una duración de al menos dos semanas(3). La principal diferencia entre TB-I y TB-II, es la gravedad de los síntomas, así pues los episodios hipomaniacos no producen un deterioro laboral o social ni requieren de hospitalización (2).

En lo referente a la prevalencia del TB, en el metaanálisis de Adatao et al. (4) se estima que el TB-I tiene una prevalencia del 1,06% (IC_{95%} = 0,81 – 1,31) y el TB-II del 1,57% (IC_{95%} = 1,15 – 1,99). Siendo más común el TB-II en mujeres que en hombres, en cambio, no se han visto diferencias en las prevalencias del TB-I según el sexo (5). Sin embargo, son datos estimados pues pueden existir diferencias dependiendo de los criterios de diagnóstico utilizados. Además, diversos estudios (2,3) muestran que puede existir un infradiagnóstico de pacientes con TB pues es habitual que los pacientes no reconozcan los episodios maniacos o hipomaniacos, y no los consideren un estado anormal de salud, ya que se produce una exaltación del ánimo, durante el cual el paciente se encuentra “muy bien”.

Depresión unipolar

Es una enfermedad mental caracterizada por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Según datos de la OMS actualmente afecta a alrededor 300 millones de personas, lo que equivale al 4,4% de la población mundial. Y se estima que en 2030 sea la enfermedad más discapacitante del mundo.

La prevalencia de la depresión en España se sitúa en torno al 5,2% de la población, lo que supone alrededor de 2 millones de personas según la OMS. Además, se estima que el 12% de la población sufrirá al menos un episodio depresivo una vez en la vida. Un dato que resaltar en la Encuesta Nacional de Salud en España (ENSE) de 2017 es la tasa de depresión, observamos que, en mujeres, es más del doble que en hombres, 9,2% frente a 4%, lo que se podría explicar por factores biológicos, psicológicos, de ciclo de vida y hormonales propios de las mujeres, según el National Institute of Mental Health (NIMH) (6).

La depresión supone una gran carga económica para los países, por lo que numerosos estudios han tratado de cuantificar el impacto derivado no solo de los gastos directos, atención a los enfermos, hospitalizaciones, medicamentos etc., sino también de los gastos indirectos, disminución del rendimiento o la incapacidad laboral. En España los trastornos mentales suponen la segunda causa de incapacidad laboral. Además, la depresión es el trastorno del ánimo más frecuentemente asociado con suicidio y uno de los factores de riesgo más importante (7), llegando a ser el suicidio la segunda causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Por lo tanto, se puede afirmar que la enfermedad depresiva constituye en la actualidad un problema de salud pública muy importante, que no puede pasar desapercibido, pues se trata de un problema a nivel mundial.

2.2. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia aún no ha sido esclarecida, pero la OMS postula que es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción compleja de factores sociales, psicológicos y biológicos.

Entre las hipótesis postuladas encontramos la “hipótesis monoaminérgica” la cual propone que la depresión es causada por un déficit funcional de las monoaminas: noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) y dopamina (DA) en sitios claves del cerebro, y que los antidepresivos ejercían su efecto bloqueando la recaptación de estos neurotransmisores (NT), mejorando así la sintomatología emocional y vegetativa (8). Hoy en día, sabemos que estos tres sistemas están involucrados y relacionados entre sí y que esta hipótesis no puede ser considerada la única causa. Las neuronas de los núcleos del rafe son la fuente principal de 5-HT cerebral, este NT ejerce su acción en el talante, conducta, movimiento, apreciación del dolor, actividad sexual, apetito, secreciones endocrinas, funciones cardíacas y el ciclo de sueño-vigilia (9). Mientras que el *locus coeruleus* (LC) es la fuente principal de NA, un NT relacionado con la motivación, el estado de alerta y vigilia, el nivel de conciencia, la percepción de los impulsos sensitivos, la regulación del sueño, del apetito y de la conducta sexual y la neuromodulación de los mecanismos de recompensa, aprendizaje y memoria (10). Por otro lado, la DA participa en la regulación de la conducta motora, la emotividad y la afectividad, así como en la comunicación endocrina (11), se genera principalmente en el mesencéfalo y se puede subdividir en 3 vías: la vía nigroestriada, la vía mesolímbica-cortical y la vía tuberohipofisaria.

Otra de las teorías postuladas es la disfunción del eje HHS y su relación con el estrés. En pacientes con depresión, existe una hiperactividad del hipotálamo debido a un estrés crónico. Las neuronas que secretan la hormona liberadora de corticotropina (CRH), se encuentran constantemente estimuladas, esta hormona participa en procesos esenciales como la regulación del flujo sanguíneo cerebral, el cual también se ha visto modificado en la depresión. La CRH activa la hipófisis produciendo la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que es liberada al torrente sanguíneo y al llegar a la corteza suprarrenal induce la liberación de glucocorticoides (GC), cortisol (en humanos), hormona que tiene un papel fundamental en la homeostasis ejerciendo una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis. El cortisol se une a receptores glucocorticoides (GC) y mineralocorticoides (MC), distribuidos por diferentes localizaciones como hipocampo, amígdala y corteza prefrontal.

Existe una estrecha relación entre estrés, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) y alteraciones neuroanatómicas en regiones cerebrales. Este factor neurotrófico es esencial para los procesos de supervivencia, maduración y plasticidad sináptica, por lo que su ausencia, llevará a la sintomatología característica de los trastornos depresivos (12). El estrés crónico, produce una disminución de la expresión de BDNF en hipocampo de animales, produciendo una disminución de las neuronas cerebrales dependientes de BDNF y en última instancia la atrofia y muerte neuronal de estas neuronas (13). Asimismo, se ha relacionado el BDNF con el sistema serotoninérgico, donde regula la expresión de genes como el transportador de 5-HT y la triptófano hidrolasa (la enzima limitante en la síntesis de 5-HT). Por el contrario, la unión de 5-HT a sus receptores induce la expresión del gen de BDNF (12–14).

Las técnicas de neuroimagen nos han permitido avanzar en el conocimiento de las alteraciones cerebrales en diferentes regiones, en pacientes con depresión, en la revisión bibliográfica de Díaz y González (15) se concluye que en hipocampo existe una asimetría de los hemisferios y una disminución de la sustancia blanca y del volumen de la sustancia gris. Los resultados más concluyentes muestran una disminución del volumen de la amígdala en los pacientes depresivos sin tratamiento respecto a controles y los que si tienen tratamiento. En la corteza cerebral existe una reducción del tamaño de las neuronas y de la densidad glial

(esencial en la neurotransmisión y en el metabolismo de neuronas), produciendo una alteración de la función neuronal y una predisposición al trastorno depresivo. Se ha intentado relacionar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la gravedad del trastorno, pero es difícil determinar si los cambios son causas o consecuencias.

Debido a la etiología multifactorial debemos hablar de una vulnerabilidad genética pues se han detectado polimorfismos en el receptor CRH-1, así como en el gen que codifica el promotor del transporte de serotonina (SERT), en los receptores de monoaminas y en el BDNF (14,16). Estos factores genéticos predisponen a los trastornos del humor, pero son los factores ambientales los que los desencadenan (interacción genético-ambiental).

Los niveles altos de citoquinas proinflamatorias en pacientes con depresión, llevó a acuñar la hipótesis inflamatoria, pero ¿es en verdad la inflamación, causa o consecuencia de la depresión? Actualmente aún no se puede responder a esta pregunta, aunque si podemos afirmar que la inflamación juega un papel fundamental, diversos metaanálisis muestran que existen altos niveles de citocinas inflamatorias: interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 13 (IL-13), interleucina 12 (IL-12) (17,18). Las cuales pueden producir alteraciones en los mecanismos intracelulares impidiendo la señalización de receptores de GC, bloqueando la unión del cortisol e inhibiendo la retroalimentación negativa del eje HHS. Produciendo en última instancia la situación de estrés crónico que contribuye al aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias y a la supresión de la liberación de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 (18). Otro de los mecanismos por el que las citoquinas pueden participar en el desarrollo de la depresión está asociado con la hipótesis monoaminérgica. El interferón alfa (INF- α), IL-6 e IL-11, activan la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) enzima encargada de la degradación del triptófano, precursor de la 5-HT, produciendo un déficit del NT, que dará lugar a un déficit de BDNF y a un efecto neurotóxico (16,19). Además, la degradación del triptófano produce ácido quinolínico, metabolito activo que produce la liberación de glutámico, llevando a un estado de neuroexcitación. Del mismo modo, los niveles elevados de GC activan la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO) que también activa la IDO (20).

2.3. DIFERENCIAS ENTRE DEPRESIÓN UNIPOLAR Y BIPOLAR.

El diagnóstico diferencial es esencial para evitar el riesgo de mortalidad prematura o por suicidio (21). Existen evidencias de un subregistro en el TB, pues el 40% de los pacientes bipolares son diagnosticados inicialmente de depresión unipolar (22), produciendo un retraso de 5 a 10 años entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico correcto (23), lo que se deriva a peores resultados en estos pacientes, con un aumento de las tasas de virajes y de suicidio derivados de un tratamiento inadecuado (24).

La dificultad en la diferenciación de depresión unipolar y bipolar radica en que los criterios de diagnóstico DSM-V para episodios depresivos mayores en el contexto de la depresión unipolar y bipolar son iguales (22). Por ello necesitamos utilizar características clínicas o marcadores biológicos que nos puedan facilitar el diagnóstico.

Las alteraciones del eje HHS y de los sistemas de neurotransmisión son similares en ambos trastornos (25), sin embargo, existen diferencias en algunas citocinas proinflamatorias, aunque en ambos trastornos existen niveles elevados, estudios como el de Bai et al. (26) muestran que existen diferencias significativas en los niveles de IL-6 y del receptor soluble de

TNF- α , siendo estos más elevados en pacientes con depresión bipolar respecto a los que padecen depresión unipolar.

El trastorno bipolar se inicia a edad más temprana y se caracteriza por sufrir episodios más frecuentes, pero de duración más corta (27), además los signos de hipersomnia, hiperfagia y mayor grado de retardo psicomotor, junto con síntomas atípicos son más prevalentes (22,27). Otro factor predictivo de bipolaridad en pacientes con depresión es la historia familiar, el riesgo en el curso de la vida de la población de sufrir depresión unipolar es del 8%; si uno de los padres de una persona sufre depresión unipolar, el riesgo es el doble, es decir 16%. En cambio, en el caso del trastorno bipolar, si uno de los padres lo padece, el riesgo de que los hijos puedan padecerlo aumenta nueve veces (28). Por otro lado, la depresión unipolar es más frecuente en mujeres y entre su sintomatología más típica aparece gran ansiedad y agitación junto con manifestaciones somáticas (25,27).

3. OBJETIVOS

Con la presente revisión bibliográfica se pretende examinar las publicaciones más relevantes y actuales sobre el uso de los antipsicóticos atípicos, para analizar su uso clínico y los posibles efectos adversos derivados, lo que define la aceptabilidad del tratamiento.

Para alcanzar este objetivo principal, se describirán los conceptos de depresión unipolar y bipolar; se analizarán las hipótesis con mayor relevancia que tratan de esclarecer la etiopatogenia de la enfermedad; se diferenciarán marcadores y características más prevalentes de cada trastorno que puedan ayudar a establecer un diagnóstico diferencial; se tratará de identificar las evidencias más actuales sobre qué antipsicóticos atípicos son los más utilizados en ambas patologías, así como cuáles constituyen el tratamiento de primera elección y que efectos adversos derivan de su uso tanto a corto plazo como en el tratamiento de mantenimiento. A su vez, se tratará de analizar si las formas farmacéuticas de liberación prolongada constituyen una buena estrategia para mejorar la adherencia al tratamiento.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica con los siguientes términos: “atypical antipsychotics”, “mechanism”, “bipolar depression”, “unipolar depression”, “pharmacological treatment”, “quetiapine”, “olanzapine”, “risperidone” ... etc. Combinando estos términos con los diferentes operadores booleanos “AND”, “OR”, “NOT”. De la misma manera, se han buscado artículos publicados por autores con gran experiencia en la investigación de los temas tratados como “Eduart Vieta” y “Calabresse”. Utilizando como bases de datos: “PubMed”, “Cochrane library”, “Google Scholar”. Así como la utilización de libros con gran relevancia para el tratamiento clínico de estas enfermedades.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. TRATAMIENTO DEPRESION UNIPOLAR Y BIPOLAR

Los antipsicóticos son medicamentos utilizados para el tratamiento de las diversas psicosis como la esquizofrenia o el trastorno bipolar entre otras. Se clasifican en dos grupos: los antipsicóticos típicos y los atípicos. Es en estos últimos en los que nos centraremos en esta revisión, veremos cuáles son, sus posibles indicaciones terapéuticas dentro de las depresiones unipolares y bipolares y si son eficaces y seguros. Los antipsicóticos atípicos supusieron un gran avance en la terapéutica de estas enfermedades, ya que se caracterizan por presentar menor riesgo de efectos adversos, como los síntomas extrapiramidales (SEP), en comparación

con los antipsicóticos típicos. Sin embargo, los antipsicóticos atípicos no están exentos de efectos adversos tal y como veremos más adelante.

El tratamiento farmacológico de la depresión tiene como objetivos terapéuticos la respuesta, entendiéndose como algún grado de modificación favorable en el escenario clínico como consecuencia de una intervención terapéutica; la remisión, que se trata de una reducción sintomática lo suficientemente significativa como para que el paciente no presente criterios diagnósticos mínimos de un episodio depresivo, la remisión puede ser *parcial* (si persisten síntomas residuales) o *total*, cuando el restablecimiento de la salud es completo; y la recuperación, vuelta a un estado normal de salud después de una fase negativa. Por otro lado, hablamos de recaída cuando durante el tratamiento, o inmediatamente después de su suspensión se observan de nuevo síntomas. Por último, en el caso de que los síntomas reaparezcan tras una remisión total o parcial de al menos 2 meses de duración se habla de recurrencia (28). Debemos conocer el significado de estos términos para poder valorar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos en su uso terapéutico.

5.1.1. TRATAMIENTO DEPRESION UNIPOLAR

Lo primero que debemos tener en cuenta es que dentro de la depresión unipolar los antipsicóticos no han demostrado ningún beneficio terapéutico, ya que el tratamiento de elección son los antidepresivos. Aun así, los antipsicóticos atípicos si han demostrado ser útiles en la depresión unipolar resistente y en la depresión con síntomas psicóticos. La aparición de una depresión con síntomas psicóticos puede estar más relacionada con un trastorno bipolar, por lo que habría que considerar si el paciente ha sido diagnosticado correctamente y el tratamiento de elección consistiría en la combinación de antidepresivos, como la fluoxetina junto con antipsicóticos atípicos como risperidona y olanzapina (29).

En lo relativo a la depresión unipolar resistente al tratamiento numerosos metaanálisis han evaluado la eficacia de la combinación de diferentes antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS), inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA (IRSN), antidepresivos atípicos o los antidepresivos tricíclicos, junto con antipsicóticos atípicos, en el caso de pacientes con una respuesta parcial al tratamiento inicial antidepresivo y una buena tolerabilidad a él (30). La eficacia de esta combinación terapéutica se basa en que olanzapina, risperidona, aripiprazol y quetiapina bloquean de forma preferente el receptor 5-HT_{1a} en lugar del receptor D₂, a la vez que inhiben otros receptores como α_1 , α_2 y H₁, llevando a un aumento de los niveles de DA y NA en la corteza prefrontal, que junto con la combinación de antidepresivos producen un aumento de los niveles de 5-HT, favoreciendo así sus efectos antidepresivos (31).

Diversos metaanálisis evidencian la eficacia de la combinación de olanzapina, concretamente su asociación con fluoxetina (OFC), quetiapina, risperidona y aripiprazol junto con ISRS/IRSN, en el tratamiento de la depresión unipolar resistente (31,32) en ambos estudios existen diferencias significativas al añadir al tratamiento un antipsicótico atípico en comparación con placebo. Pero no se muestran diferencias significativas entre los diferentes tipos de antipsicóticos, solo en el estudio de Zhou et al. (32) se atribuye un mejor perfil en cuanto a efectividad, tolerabilidad y calidad de vida a la risperidona, aunque estos datos están limitados por el número de estudios. Por otro parte, también demostraron una mayor tasa de

discontinuación del tratamiento, por el uso estos antipsicóticos, afectando por tanto a su aceptabilidad, debido a que estos fármacos producen efectos adversos como: acatisia, sedación, somnolencia, alteraciones metabólicas y aumento de peso.

Por otro lado, se han realizado estudios comparando la eficacia y seguridad de brexpiprazol, placebo y quetiapina en combinación con antidepresivos (Figura 1). Demostrando diferencias significativas en cuanto a la eficacia de brexpiprazol con respecto a placebo, en cambio el uso de quetiapina solo demostró eficacia respecto a placebo en las primeras dos semanas del estudio, pero no al finalizar las seis semanas. Además, el brexpiprazol demostró menor % de efectos adversos (acatisia, sedación, alteraciones metabólicas y aumento de peso), lo que contribuye a una mejor tolerabilidad por parte del paciente, llevando así a una mejor adherencia al tratamiento (33). Sin embargo, en el estudio de Bauer et al. (34), no se encontraron diferencias significativas al administrarlo junto con antidepresivos en comparación con placebo, por lo que serán necesarios más estudios en el futuro para esclarecer la eficacia del brexpiprazol.

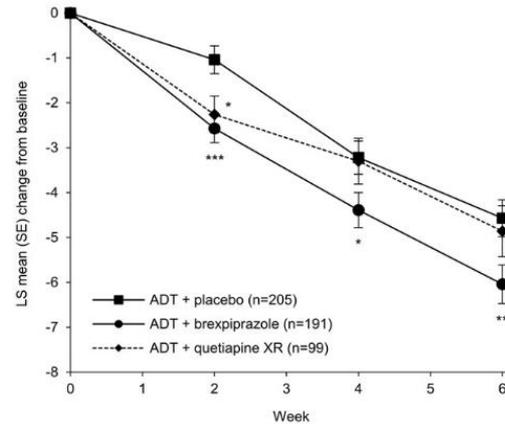


Figura 1. Efectos de brexpiprazol, placebo y quetiapina junto con antidepresivos en la escala MADRS. Fuente: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1430220>

5.1.2. TRATAMIENTO TRASTORNO BIPOLAR

El objetivo general del tratamiento es disminuir la frecuencia, la severidad y las consecuencias psicosociales de los episodios (35). Además, los pacientes bipolares suelen requerir tratamiento farmacológico durante un episodio agudo ya sea de manía, o más comúnmente depresivo. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento inicial es reducir la gravedad y acortar la duración del episodio agudo hasta alcanzar su remisión (28). Por otro lado, el tratamiento a largo plazo tiene como objetivo optimizar la protección contra las recurrencias, ya sean de manía, de depresión o de episodios mixtos (36).

Antes de instaurar el tratamiento se debe realizar una evaluación del tipo del TB, de forma que conozcamos: el número de episodios previos y su gravedad, la polaridad del paciente, es decir, si el paciente tiene episodios predominantemente depresivos o maníacos, la existencia de otras comorbilidades que pueden ser tanto otros trastornos psiquiátricos (ansiedad, abuso de sustancias etc.) como enfermedades no psiquiátricas (síndrome metabólico, diabetes mellitus, trastornos endocrinos y cardiovasculares) las cuales aumentan el riesgo de mortalidad prematura de estos pacientes (37). También es muy importante que conozcamos la respuesta previa a tratamientos, en el caso de haberlos tenido, así como conocer si el paciente tiene conciencia de su enfermedad y las expectativas que tiene al tratamiento lo que contribuirá de forma esencial a la adherencia al tratamiento por parte del paciente (36).

Dentro del tratamiento se puede utilizar tanto el tratamiento no farmacológico (psicológico, terapia electroconvulsiva) como el farmacológico, el cual es esencial en todas las fases de la enfermedad, con la utilización de antipsicóticos atípicos, en combinación con antidepresivos

(no recomendados en monoterapia, por el riesgo a viraje a manía), o estabilizadores del ánimo (litio o ácido valproico) (35).

5.1.2.1. TRATAMIENTO INICIAL O AGUDO

Durante el tratamiento del episodio agudo de depresión bipolar existen numerosos metaanálisis que comparan la eficacia y seguridad de los diferentes antipsicóticos, entre los que reúnen mayor evidencia científica encontramos la quetiapina, la lurasidona y la olanzapina y OFC. En la mayoría de los metaanálisis expuestos se utilizan diferentes escalas para evaluar la efectividad de los tratamientos en los síntomas depresivos, una de las más utilizadas es la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

En el metaanálisis realizado por McIntyre et al. (38), en la primera semana, tanto el tratamiento con olanzapina en monoterapia como con OFC era eficaz con diferencias significativas comparado con placebo, en cambio durante las semanas 4-8 la OFC fue superior tanto a placebo como a olanzapina monoterapia, con unas tasas de respuesta del 39% para la olanzapina y del 56% para OFC, asimismo también se vio unas mayores tasas de remisión con OFC (48,8%) frente a olanzapina (32,8%). Estos resultados se corresponden con los obtenidos en el metaanálisis de Taylor et al. (39), así OFC se sitúa con las mayores tasas de respuesta y remisión, así como el menor riesgo de abandono al tratamiento (Figura 2).

Symptom score change (effect size – highest first)	Response (highest likelihood first)	Switch to mania (lowest risk first)	Withdrawal (lowest risk first)
Olanzapine + fluoxetine	Olanzapine + fluoxetine	Ziprasidone	Olanzapine + fluoxetine
Olanzapine	Lurasidone	Quetiapine	Risperidone
Valproate	Valproate	TCA	Ziprasidone
SSRI	Quetiapine	SSRI	Olanzapine
Lurasidone	Lamotrigine	MAOI	Valproate

Figura 2. Resumen de los resultados obtenidos. Fuente: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12343>

Por otro lado, debemos tener en cuenta que no solo se tiene en cuenta la efectividad del tratamiento sino también la seguridad, valorando los efectos adversos más notificados por los diferentes grupos y las tasas de discontinuación al tratamiento, lo que nos permite hacernos una idea de la aceptabilidad del tratamiento por parte de los pacientes. Los efectos adversos como somnolencia, incremento de peso, boca seca y dolor de cabeza se produjeron en ambos grupos tanto en los tratados con olanzapina en monoterapia como el de OFC, en cambio en el grupo de OFC también se notificó diarrea (38).

La quetiapina en monoterapia se ha utilizado a dosis de 300 mg/día o 600mg/día para episodios agudos de depresión bipolar, también se ha utilizado recientemente quetiapina de liberación prolongada. Esta mostró unas tasas significativamente mejores respecto a placebo tanto en las tasas de respuesta (65,4% vs 43,1%) como en la tasa de remisión (54.1% vs 39,4%). En cuanto a la seguridad, el 88,3% de los pacientes tratados con quetiapina notificó algún efecto adverso, comparado con el 68,3% de los pacientes que lo mostraron con placebo. Entre los producidos por quetiapina se encontró incremento de peso (8,2% vs 0,8%), aumento de la glucemia (5,8% vs 2,1%) y sedación (23,4% vs 7,1%) en comparación con placebo (40).

La eficacia de quetiapina en monoterapia ha sido ampliamente descrita en numerosos estudios, uno de los más relevantes es el estudio BOLDER II (41), en el cual se comparó la eficacia de quetiapina 300mg y 600mg durante 8 semanas. Las tasas de respuesta y de

remisión con ambas dosis de quetiapina fueron significativamente superiores a placebo (tabla 1). Por otro lado, la tasa de discontinuación del grupo de quetiapina 600mg (11,2%) fue superior a la de los otros grupos: quetiapina 300mg (8,1%), placebo (1,2%).

	Tasa de respuesta	Tasa de remisión
Quetiapina 300 mg	40%	51.6%
Quetiapina 600 mg	36%	52.3%
Placebo	23.6%	37.3%

Tabla 1. Tasas de respuesta y remisión obtenidas en el BOLDER I study. Fuente: propia

Con respecto a la seguridad y la presencia de efectos adversos, se destaca como efectos adversos más frecuentes la boca seca, la somnolencia y la sedación (38,41), pudiendo ser los responsables de las mayores tasas de discontinuación, en el grupo de quetiapina 600mg. Por lo tanto, este estudio demuestra que la quetiapina en monoterapia es un tratamiento efectivo y bien tolerado para los episodios depresivos bipolares (41).

Resultados parecidos obtuvo otro estudio de quetiapina 300mg y 600mg comparado con placebo (42). Siendo las tasas de respuesta para los grupos con quetiapina, alrededor del 58%, significativamente mejores que las del placebo (36%). Asimismo, la tasa de remisión para los grupos de quetiapina fue de un 52,9% mientras que la de placebo fue de 28,4%. Aunque la tasa de discontinuación con quetiapina 600mg (26,1%) fue superior al resto de grupos, quetiapina 300mg (16%) y placebo (8,8%), a pesar de no existir diferencias significativas entre las tasas de efectos adversos entre los grupos.

En lo relativo a la utilización de la lurasidona, se comparó su utilización en monoterapia a diferentes dosis: 20-60mg/día, 80-120mg/día comparado con placebo. Ambas dosis demostraron ser eficaces en relación con las tasas de respuesta y remisión en comparación con placebo. Además, las tasas de discontinuación se establecieron entorno al 26% en todos los grupos. No se encontraron diferencias significativas entre la utilización de lurasidona y placebo con respecto a un incremento de peso, índice de masa corporal (IMC), colesterol, triglicéridos o glucemia. Siendo los efectos adversos más comunes: náuseas, dolor de cabeza, acatisia, insomnio, somnolencia y sedación (38).

En el estudio de Selle et al. (43), también demostró que OFC, lurasidona y quetiapina, así como el valproato eran efectivos para el tratamiento agudo de la depresión bipolar. Se incluyeron 5 estudios con quetiapina, dando en los 5 mayor efectividad con respecto al placebo (Figura 3). Aunque se debe tener en cuenta que en caso de tratamientos a largo plazo con quetiapina existe un riesgo elevado de aumento de peso y síndrome metabólico, lo que produciría una disminución de la aceptabilidad del tratamiento y una pérdida de adherencia, además de los potenciales riesgos asociados a estos efectos adversos.

Del mismo modo, Shen (44) realiza un metaanálisis comparando la eficacia y seguridad de OFC, quetiapina 300 o 600mg y lurasidona. Utilizando como medida de la eficacia el NNT, el número de pacientes que es necesario tratar para que una persona se beneficie (a menor NNT mayor efectividad), y como medida para la seguridad se utiliza NNH, el número de pacientes que se tratan para que una persona tenga un efecto adverso, (a mayor NNH mayor seguridad).

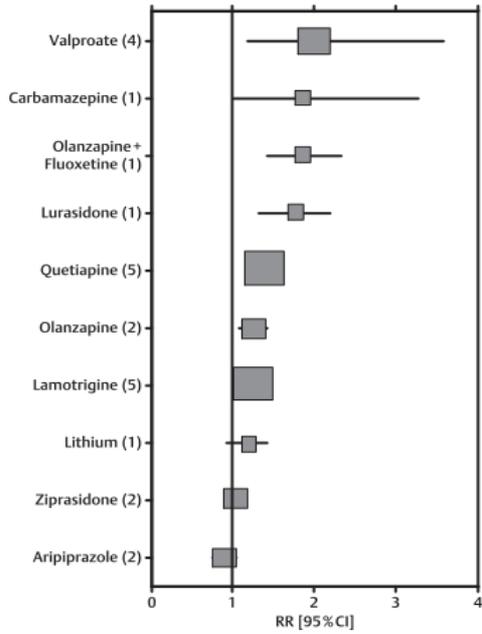


Figura 3. Riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}). Los símbolos están en tamaño proporcional con el número de estudio para cada agente, las líneas horizontales constituyen los intervalos de confianza y la línea vertical la hipótesis nula (RR=1). Fuente: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1363258>

La OFC mostró tasas significativamente superiores a placebo en la tasa de respuesta (56,1% vs 30,4%, NNT=4), y en la tasa de remisión (48.8% vs 24,5%, NNT=5). No obstante, la olanzapina en monoterapia también fue superior a placebo, pero con tasas de respuesta inferiores a las de OFC. El tratamiento con OFC se ha asociado a un aumento significativo del peso y desregulaciones metabólicas importantes. La proporción de pacientes con aumento de peso durante el tratamiento con OFC fue superior que en el grupo de placebo (17.4% vs 2.7%, NNH = 7). Además, también se ha asociado con un incremento del apetito 12% frente al 5% de los pacientes a los que se les administró el placebo (NNH= 13). Así como, pacientes tratados con OFC desarrollaron diarrea (18.6% vs. 6.6%, NNH = 9), temblor (9.3% vs. 2.4%, NNH = 15), astenia (12.8% vs. 3.2%, NNH = 11), boca seca (16.3% vs. 6.1%, NNH = 10) comparado con placebo (45).

El uso de quetiapina en monoterapia a dosis de 300mg y 600mg también demostró mayor efectividad en las tasas de respuesta (57.9% vs. 36.1%, NNT = 5) y de remisión (52.9% vs. 28.4%, NNT = 4) en comparación con placebo. A corto plazo, sedación/somnolencia se presentan en el 50% comparado con placebo (56.2% vs. 14.4%, NNH = 3), siendo el efecto adverso que más contribuye a las tasas de discontinuación, aunque también se asocia a aumento de peso (8.4% vs. 1.9%, NNH = 16), boca seca (42.5% vs. 11.1%, NNH = 4), mareo (16.8% vs. 8.0%, NNH = 12), estreñimiento (9.9% vs. 4.5%, NNH = 19), SEP (8.6% vs. 3.3%, NNH = 19), y fatiga (9.6% vs. 6.0%, NNH = 28) comparado con placebo (45).

En caso de pacientes con episodio depresivo con TB-I, se les administró lurasidona en monoterapia con 20-60mg/día o 80-120mg/día o placebo, mostrando ambas dosis de lurasidona una mejora significativa de los síntomas depresivos, tanto en la tasa de respuesta (52.0% vs. 30.2%, NNT = 5), como la tasa de remisión (40.9% vs. 24.7%, NNT = 7). Los efectos adversos de la lurasidona monoterapia respecto a placebo, eran ligeramente superiores con dosis más altas (80-120mg/día) (Tabla 2) (45). Aunque en otros estudios no se encontraron diferencias significativas entre dosis (46).

	Dosis (80-120mg/día)		Dosis (20-60mg/día)		Placebo
	%	NNH	%	NNH	
Nauseas	10,8	12	7,9	18	2,4%
Acatisia	17,4	11	10,16	39	7,7%
Somnolencia	13,8	14	7,3	130	6,5%
Síndrome extrapiramidal	9,0	16	4,9	40	2,4%
Vómitos	6,0	24	2,4	154	1,8%

Tabla 2. Efectos adversos producidos al administrar lurasidona (80-120mg/día), lurasidona (20-60mg/día) o placebo. Fuente propia con datos de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395616300504>

El uso de lurasidona en monoterapia se comparó con otros antipsicóticos atípicos (quetiapina, aripiprazol, olanzapina y ziprasidona), mostrando una efectividad similar a olanzapina y quetiapina y mayor efectividad que aripiprazol y ziprasidona (47). En cuanto a la tolerabilidad, la lurasidona producía menor aumento de peso que olanzapina y quetiapina y menor somnolencia que quetiapina y ziprasidona. Lo cual resulta un beneficio a favor de la lurasidona, pues ambos efectos adversos producen baja adherencia al tratamiento y existe un riesgo derivado, como las enfermedades cardiovasculares derivadas del aumento de peso (47).

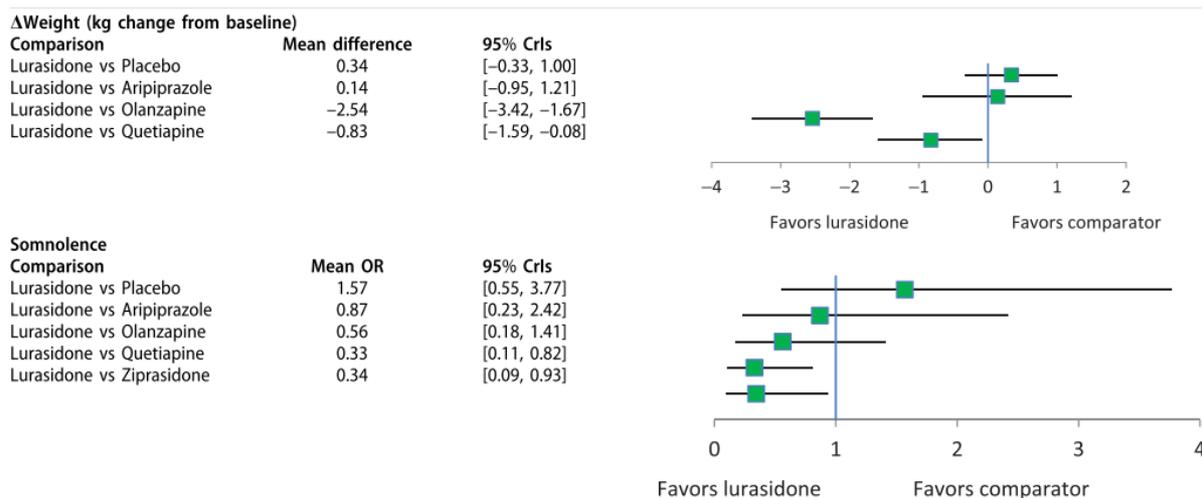


Figura 4. Comparación de la tolerabilidad de lurasidona respecto a otros antipsicóticos. Fuente: <http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2017.1285050>

La lurasidona también se administra en terapia combinada junto con ácido valproico (antiepiléptico) o con litio. Se les añadió a pacientes con un tratamiento inicial de litio o ácido valproico de al menos 4 semanas, lurasidona o placebo. Los resultados mostraron una mejora de los síntomas depresivos en la escala MADRS con lurasidona entre las semanas 2-5, pero no se establecieron diferencias significativas respecto a placebo en la semana 6 (Figura 5) (48).

Los efectos adversos que más se notificaron con respecto a placebo fueron acatisia, somnolencia, SEP, náusea, diarrea. En concreto, la tasa de discontinuación debida a efectos adversos fue 6,1% para lurasidona frente a 2,8% de placebo. Aunque, a corto plazo se ha asociado la lurasidona con un mínimo efecto en el aumento de peso, y alteraciones de la glucemia y de los lípidos (48).

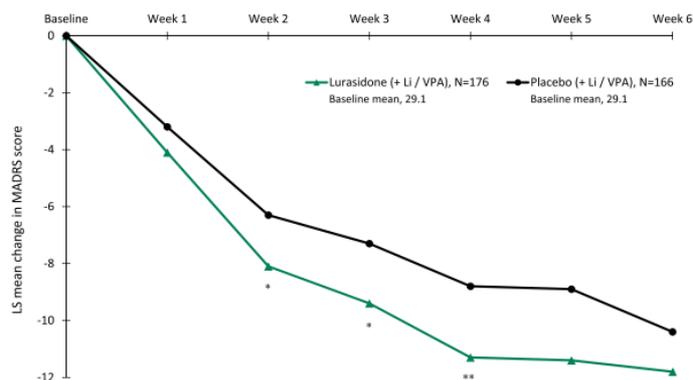


Figura 5. Medida de la eficacia al administrar lurasidona o placebo junto con litio o ácido valproico en la escala MADRS. Fuente: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.03.012>

Recientes estudios han incluido el antipsicótico cariprazina como tratamiento del episodio depresivo bipolar (49). Se ha comparado su eficacia a dosis de 0,75mg/día, 1,5mg/día y de 3,0mg/día. La dosis de 0,75mg/día no mostró diferencias significativas comparadas con placebo (50,51). La administración de 1,5mg/día o de 3,0mg/día supusieron una mejora significativa en la escala MADRS, tanto en las tasas de respuesta como en la de remisión a la semana 6, pero solo la dosis de 1,5mg/día continuó mostrando diferencias significativas en las tasas de respuesta (OR= 2,10; IC_{95%}= 1,30-3,41) y remisión (OR=2,38; IC_{95%}= 1,38-4,09) en la semana 8 (50). En cambio, solo la dosis de 3,0mg/día mostró eficacia en el estudio de Earlye et al. (52) a pesar de que las tasas de respuesta de ambas dosis fueron similares a las reportadas por la FDA para otros antipsicóticos como quetiapina, lurasidona y olanzapina, por lo que se podría explicar que en el estudio la tasa de respuesta del placebo fuese excesivamente alta (52). Entre los efectos adversos más comunes se encuentran: náuseas, mareo, sedación y acatasia (52), siendo este último el que más frecuentemente produce tasas de discontinuación (4,7%) (53) no obstante las tasas de discontinuación por efectos adversos fueron similares en todos los grupos: placebo (2,5%), dosis 1,5mg/día (4,5%), dosis 3,0mg/día (5,5%) (52). Por tanto, la cariprazina en dosis de 1,5mg/día o 3,0mg/día puede contemplarse como tratamiento del episodio agudo de la depresión bipolar, teniendo en cuenta que será necesaria la monitorización del paciente por el riesgo de acatasia.

5.1.2.2. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

El tratamiento a largo plazo requiere de una estrategia preventiva compuesta por: tratamiento farmacológico, terapia psicológica y un apropiado estilo de vida (37). Dentro del tratamiento farmacológico encontraremos los antipsicóticos atípicos en monoterapia o su combinación con estabilizadores del ánimo (litio o valproato). Existen estudios que sugieren que la continuación de los antipsicóticos atípicos después de un episodio agudo es una estrategia efectiva para el tratamiento de mantenimiento. Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos a largo plazo como el síndrome metabólico y las consecuencias neurológicas (54).

La olanzapina es uno de los que reúne mayor evidencia para su utilización en el tratamiento de mantenimiento, en el estudio de Malhi et al. (55), el tiempo que transcurría hasta el siguiente episodio del estado del ánimo en pacientes fue superior con tratamiento con olanzapina en monoterapia (174 días) respecto a placebo (22 días). Asimismo, la quetiapina es eficaz para la

prevención de recurrencia de episodios depresivos ($RR=0,52$ $IC_{95\%}= 0,38-0,71$) (56). Al comparar el tratamiento con olanzapina en monoterapia respecto al tratamiento con litio, la olanzapina mostró una mayor eficacia significativa en la prevención de recurrencias de episodios maníacos y mixtos, en cambio no hubo diferencias significativas en la prevención de recurrencias de episodios depresivos, lo cual también fue demostrado posteriormente (57). En tratamiento de continuación con olanzapina junto con litio/valproato en comparación con placebo junto litio/valproato, durante 18 meses, aquellos que respondieron de forma aguda al tratamiento de olanzapina junto con litio/valproato demostraron un mayor tiempo de remisión de los síntomas (55).

La quetiapina en combinación con litio/valproato comparado con placebo mostró un incremento del tiempo de recurrencia de cualquier episodio del estado del ánimo, tanto maniaco como depresivo, e independientemente de la polaridad del episodio índice (55,58), en el metaanálisis de Lindstrom et al. (56) se mostraron datos similares, pero en pacientes que fueron tratados durante el episodio agudo con esta terapia combinada ($RR= 0,38$ $IC_{95\%}=0,32-0,36$). La quetiapina en monoterapia (2 años) también demostró ser más eficaz que litio o valproico en la prevención de recurrencia de cualquier episodio del estado del ánimo ($HR= 0,66$ $IC_{95\%}=0,49-0,88$)(56). Datos similares se obtuvieron en el estudio de Vieta et al. (37) concluyendo que tanto la quetiapina como el litio prevenían la recurrencia de cualquier episodio comparado con placebo. Y constituyendo tanto el tratamiento con quetiapina en monoterapia como la combinación con litio/valproato uno de los tratamientos de primera línea (59). Entre los efectos adversos con mayor relevancia producidos por la quetiapina encontramos: somnolencia (42,1%), boca seca (31,6%), y dolor muscular, náuseas, alteraciones del sueño, sacudidas musculares y reflujo ácido (con una prevalencia del 26,3%) (58).

Gracias a los datos que arrojan diversos estudios en los que se han comparado olanzapina y quetiapina, se podría concluir que la polaridad del episodio inicial tiene un impacto relevante en el poder de prevención de otros episodios de la misma polaridad, por tanto en pacientes con un episodio inicial depresivo sería más recomendable el tratamiento de mantenimiento con quetiapina, mientras que por el contrario en pacientes con un episodio inicial maniaco el tratamiento de mantenimiento más adecuado sería la olanzapina (37,60).

Además de quetiapina y olanzapina, el otro fármaco aprobado para el tratamiento de mantenimiento por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) es el aripiprazol (61). El aripiprazol en monoterapia a largo plazo (26-100 semanas) es superior a placebo ya que retrasa el tiempo de recurrencia de episodios maníacos, pero no de episodios depresivos (62), con un $RR= 0,46$ ($IC_{95\%}=0,26-0,80$) (56). Al combinarlo con litio o valproato en comparación con placebo junto con litio/valproato también demostró eficacia en la prevención de episodios maníacos, esto se trató de explicar porque la mayoría de los participantes habían sufrido un episodio inicial maniaco (62). Se trata de un fármaco generalmente bien tolerado, con efectos adversos mínimos, respecto al SEP (acatisia) y el aumento de peso, y no se observaron alteraciones metabólicas significativas, además los efectos adversos se resolvían con el transcurso del tiempo del tratamiento. Asimismo, todos los participantes del estudio mejoraron su calidad de vida, consiguiendo una recuperación tanto clínica como sintomática a los 6 meses, con un mantenimiento de una situación óptima durante los 2 años de seguimiento (62).

Numerosos metaanálisis han comparado diferentes antipsicóticos tanto en monoterapia como su combinación. Como el de Vieta et al. (60) en el cual todos los participantes recibieron un tratamiento para el episodio agudo y una vez estabilizados se estudió la efectividad y seguridad del tratamiento de mantenimiento. El RR de recurrencia para cualquier estado del ánimo fue más favorable para el tratamiento con quetiapina en monoterapia, coincidiendo por tanto estos resultados con los anteriormente citados. En relación con el RR de recurrencia de episodio maniaco o mixto, los más favorables los mostraron quetiapina en combinación con litio/valproico, risperidona de liberación controlada junto con estabilizador del estado del ánimo y ziprasidona junto con litio/valproato con respecto a litio/valproato. Por último, el RR de recurrencia de episodio depresivo de quetiapina y su combinación con litio/valproato mostró un RR significativamente mejor que su comparador (60).

Es de vital importancia valorar el beneficio/riesgo de los diferentes tratamientos, los efectos adversos más comunes son: temblor, acatisia, boca seca y aumento de peso (aripiprazol), somnolencia, incremento de apetito, aumento de peso, diarrea, hiperprolactinemia (olanzapina), boca seca, sedación, somnolencia, mareo, estreñimiento, SEP (quetiapina), aumento de peso e hiperprolactinemia (risperidona) y aumento de peso (ziprasidona) (60).

La lurasidona durante el tratamiento de mantenimiento (28 semanas) no disminuye de forma significativa el tiempo de recurrencia de cualquier episodio, en cambio en pacientes que han sufrido un episodio inicial depresivo, la lurasidona si es significativamente más eficaz que placebo en incrementar el tiempo de recurrencia de cualquier episodio (HR= 0,57 IC_{95%}=0,34-0,97) (63). Consiguiendo una remisión de los síntomas depresivos tras 18 meses (46). Además, se trata de un tratamiento bien tolerado, la tasa de discontinuación fue de 3,3% con lurasidona frente a 2,0% de placebo y el incremento de peso entre ambos grupos no presentó diferencias significativas (6,6% vs 4,5%) (63). Los cambios de IMC, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos y glucemia no fueron relevantes (46,63).

La falta de adherencia al tratamiento se ha relacionado con un mayor riesgo de suicidio y de recaída, por ello otra de las estrategias que se ha utilizado en el tratamiento de mantenimiento es la utilización de antipsicóticos atípicos de liberación prolongada (*long-acting injectable*, LAI), ya que se ha considerado que pueden aumentar las tasas de adherencia, lo cual es esencial, gracias a un contacto más regular entre paciente y equipo de salud, una reducción del número de hospitalizaciones y la administración constante de dosis terapéuticas (64).

Solo hay dos presentaciones de liberación controlada aprobadas por la FDA para el tratamiento de mantenimiento, una de ellas es la risperidona LAI (2 semanas), en monoterapia o como adyuvante a estabilizadores del estado del ánimo. En monoterapia, existen diferencias significativas respecto a placebo en la tasa de recurrencia de episodio maniaco (RR= 0,42 IC_{95%}= 0,29-0,61), pero no se observaron diferencias significativas en los episodios depresivos (65). Como adyuvante a estabilizadores del estado del ánimo, produjo una disminución en la tasa de discontinuación y en el número de hospitalizaciones, pero no en las relacionadas con episodios depresivos (64). En cuanto a los efectos adversos, en el grupo tratado con risperidona LAI se produjo un aumento de peso (5-18% vs 1-9%) e hiperprolactinemia (14% vs 0%) (66). Por tanto, podemos concluir que la risperidona LAI tanto en monoterapia como

adyuvante es efectiva en la protección de síntomas maníacos comparado frente a placebo, pero no de las recurrencias depresivas. Datos similares se obtuvieron en el estudio de Valdes et al. (67), ya que la risperidona vía oral como adyuvante solo mostró ser significativamente más efectiva reduciendo el riesgo de recaída de episodio maníaco en las primeras 24 semanas, pero no de los episodios depresivos, y siendo el efecto adverso más notificado el aumento de peso.

El otro antipsicótico LAI aprobado por la FDA es el aripiprazol LAI (una vez al mes, dosis de 400mg). Se comprobó que era superior a placebo retrasando el tiempo de recurrencia para cualquier estado del ánimo, y reduciendo el riesgo de recurrencia durante 1 año ($HR=0,45$ $IC_{95\%}=0,30-0,68$), y disminuyendo la proporción de pacientes con episodio recurrente (68). Los efectos adversos más comunes son acatisia, la cual el mayor número de casos se reportó al inicio del tratamiento y no afectaron a la tasa de discontinuación, y aumento de peso, pero sin diferencias significativas respecto al grupo con placebo (13,3% vs 12,1%), respecto al perfil metabólico no se encontraron diferencias significativas (68). De manera que el aripiprazol tiene un mejor perfil metabólico que otros antipsicóticos atípicos, constituyendo un tratamiento con gran aceptabilidad entre los pacientes

6. CONCLUSIONES

- I. El trastorno bipolar tipo I y II, y la depresión unipolar tienen alta prevalencia en nuestra sociedad, constituyendo un problema de salud pública. La etiología multifactorial de ambos aún no ha sido esclarecida por lo que supone una gran línea de investigación para el futuro, facilitando el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, pues un correcto tratamiento es esencial en estas enfermedades.
- II. Los antipsicóticos atípicos no constituyen el tratamiento de elección dentro de la depresión unipolar, pero se utilizan en combinación con antidepresivos en casos de depresión unipolar resistente o con síntomas psicóticos. Entre los que han mostrado eficacia y buena tolerabilidad encontramos: risperidona, aripiprazol, quetiapina y olanzapina, en concreto, la combinación de este último con fluoxetina y el brexpiprazol
- III. Respecto al tratamiento del episodio agudo en el trastorno bipolar, los antipsicóticos que reúnen mayor evidencia son quetiapina, OFC, lurasidona y cariprazina. Aunque en todos ellos se debe valorar sus efectos adversos más frecuentes, para instaurar el tratamiento más adecuado. Para el tratamiento de mantenimiento, quetiapina en monoterapia es el tratamiento de elección si el paciente presenta un episodio inicial depresivo, en cambio sí es un episodio maníaco, es más eficaz olanzapina en combinación con litio o valproato. Aripiprazol y lurasidona también son eficaces en la prevención de recurrencias de episodios depresivos, pero reúnen menos evidencia científica.
- IV. Una de las estrategias para mejorar la adherencia y la aceptabilidad al tratamiento, constituye la utilización de formas de liberación prolongada, entre las aprobadas se encuentra la risperidona, eficaz para la prevención de episodios maníacos, y el aripiprazol eficaz para la prevención de cualquier estado del ánimo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vieta E, Gasto C. Trastornos bipolares. Barcelona Editor Springer-Verlag Ibérica [Internet]. 1997;(6). Available from: <http://scholar.google.es/scholar?hl=es&q=trastorno+bipolar+en+adolescentes&btnG=&lr=#6#6>
2. Martínez Hernández O, Montalván Martínez O, Betancourt Izquierdo E. Trastorno Bipolar. Consideraciones clínicas y epidemiológicas. Rev Médica Electrónica. 2019;41(2):467–82.
3. García-Blanco AC, Sierra P, Livianos L. Nosología, epidemiología y etiopatogenia del trastorno bipolar: Últimas aproximaciones. Psiquiatr Biológica. 2014;21(3):89–94.
4. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: A systematic review and meta-analysis of the literature. Rev Bras Psiquiatr. 2015;37(2):155–61.
5. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. J Psychiatr Res [Internet]. 2017;84:310–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
6. National Institute of Mental Health. Depression Basics. Natl Institutes Heal [Internet]. 2016;6. Available from: https://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression/19-mh-8079-depressionbasics_140843.pdf
7. Dra. Mejía Luchinger M, Dra. Sanhueza Ojeda P, Dr. González J. FACTORES DE RIESGO Y CONTEXTO DEL SUICIDIO. Rev Memoriza.com [Internet]. 2011;8:11. Available from: http://www.memoriza.com/documentos/revista/2011/Suicidi02011_8_15-25.pdf
8. Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: Implications for the longitudinal outcome of depression. Vol. 54, Biological Psychiatry. Elsevier Inc.; 2003. p. 1105–17.
9. Guadarrama L, Escobar A ZL. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión Revista de la Facultad de Medicina. Rev La Fac Med. 2006;49(2).
10. Tellez Vargas J. La noradrenalina. Su rol en la depresión. Rev Colomb Psiquiatr [Internet]. 2000;1(45):59–73. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80629104>
11. Bahena-Trujillo Ricardo, Flores G, Arias-Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. Rev Biomédica [Internet]. 2000;11(1):39–60. Available from: <http://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/218%0Ahttp://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/218/230>
12. Castillo-Quan JI, Barrera-Buenfil DJ, Pérez-Osorio JM, Álvarez-Cervera FJ, Hideyo Noguchi Castillo-Quan RJ, José Álvarez Cervera F. Depresión y diabetes: de la epidemiología a la neurobiología [Internet]. Vol. 51, www.neurologia.com Rev Neurol. 2010. Available from: www.neurologia.com
13. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. Vol. 33, Neuropsychopharmacology. 2008. p. 73–83.
14. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. Vol. 77, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Elsevier Ltd; 2017. p. 317–26.
15. Diaz Villa BA, González González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Lationam Psiquitría. 2012;11(3):106–15.
16. Sequeira Cordero A, Fornaguera Trías J. Neurobiología de la depresión. Rev Mex Neurocienc [Internet]. 2009;10(6):462–78. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2009/rmn096j.pdf>
17. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. Acta Psychiatr Scand. 2017;135(5):373–87.

18. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. In: *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2016. p. 1696–709.
19. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new “5-HT” hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to th. Vol. 35, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011. p. 702–21.
20. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: Stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*. 2005;135(3):659–78.
21. Liebers DT, Pirooznia M, Ganna A, Goes FS. Discriminating bipolar depression from major depressive disorder with polygenic risk scores. *Psychol Med*. 2020;8.
22. Wollenhaupt-Aguiar B, Librenza-Garcia D, Bristot G, Przybylski L, Stertz L, Kubiachi Burque R, et al. Differential biomarker signatures in unipolar and bipolar depression: A machine learning approach. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;00(0).
23. Le Chevanton T, Fouques D, Julien-Sweerts S, Petot D, Polosan M. Differentiating unipolar and bipolar depression: Contribution of the Rorschach test (Comprehensive System). *J Clin Psychol*. 2020;76(4):769–77.
24. Reinares M, Vieta E. Diagnostico de las depresiones mayores bipolares y unipolares. In: *Depresiones bipolares y unipolares*. 2ª. 2012. p. 1–12.
25. Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(3):307–39.
26. Bai YM, Chen MH, Hsu JW, Huang KL, Tu PC, Chang WC, et al. A comparison study of metabolic profiles, immunity, and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):42.
27. Arrieta M, Molero Santos P. Trastorno Bipolar Trastorno Bipolar. *Rev la Educ Super [Internet]*. 2006;12(86):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2019.09.013>
28. Wikinski S, Jufe G. *El tratamiento farmacológico en psiquiatría*. 2nd ed. Editorial Médica Panamericana; 2013.
29. Matthews JD, Bottonari KA, Polania LM, Mischoulon D, Dording CM, Irvin R, et al. An open study of olanzapine and fluoxetine for psychotic major depressive disorder: Interim analyses. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(12):1164–70.
30. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, Demyttenaere K, Falkai P, Gorwood P, et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *J Affect Disord [Internet]*. 2020;267:264–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.023>
31. Rogóz Z. Combined treatment with atypical antipsychotics and antidepressants in treatment-resistant depression: Preclinical and clinical efficacy. *Pharmacol Reports*. 2013;65(6):1535–44.
32. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran A V., Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11):1–10.
33. Hobart M, Skuban A, Zhang P, Josiassen MK, Hefting N, Augustine C, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2018;34(4):633–42. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1430220>
34. Bauer M, Hefting N, Lindsten A, Josiassen MK, Hobart M. A randomised, placebo-controlled 24-week study evaluating adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;31(1):27–35.
35. Lorenzo Pontevedra M del C. *Trastorno bipolar*. Madrid: Editorial Síntesis; 2015.
36. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. *Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar [Versión resumida]*. Guía de Práctica Clínica. 2012.
37. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. *Bipolar disorders*. Nat

- Rev Dis Prim. 2018;4.
38. McIntyre RS, Cha DS, Kim RD, Mansur RB. A review of FDA-approved treatment options in bipolar depression. *CNS Spectr*. 2013;18(SUPPL.1):4–21.
 39. Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2014 Dec;130(6):452–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12343>
 40. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2014;168:485–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.007>
 41. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: A double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600–9.
 42. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1351–60.
 43. Selle V, Schalkwijk S, Vázquez G, Baldessarini R. Treatments for Acute Bipolar Depression: Meta-analyses of Placebo-controlled, Monotherapy Trials of Anticonvulsants, Lithium and Antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2014 Feb 18;47(02):43–52. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1363258>
 44. Shen Y-C. Treatment of acute bipolar depression. *Tzu Chi Med J*. 2018;30(3):141–7.
 45. 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 Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2017;79:289–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.023>
 46. Pikalov A, Tsai J, Mao Y, Silva R, Cucchiari J, Loebel A. Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: safety and effectiveness over 2 years of treatment. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5(1).
 47. Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;19(8):586–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2017.1285050>
 48. Suppes T, Kroger H, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone adjunctive with lithium or valproate for bipolar depression: A placebo-controlled trial utilizing prospective and retrospective enrolment cohorts. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016 Jul;78:86–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.03.012>
 49. Baldessarini RJ, Vázquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2020;8(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0160-1>
 50. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, Németh G, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry*. 2016;173(3):271–81.
 51. Ragguett RM, McIntyre RS. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2019;19(4):317–23. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1580571>
 52. Earley W, Burgess MV, Reveda L, Dickinson R, Szatmári B, Németh G, et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):439–48.
 53. Saraf G, Pinto JV, Yatham LN. Efficacy and safety of cariprazine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2019;20(17):2063–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1660319>
 54. Malhi GS, Morris G, Hamilton A, Outhred T, Das P. Defining the role of SGAs in the long-term

- treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2017;19(1):65–7.
55. Malhi GS, Adams D, Berk M. Medicating mood with maintenance in mind: Bipolar depression pharmacotherapy. *Bipolar Disord.* 2009;11(SUPPL. 2):55–76.
 56. Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder – A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;213:138–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.012>
 57. Jauhar S, Young AH. Controversies in bipolar disorder; role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2019;7(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0145-0>
 58. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(2):76–90.
 59. 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.* 2018;20(2):97–170.
 60. Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton M Lou, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1029–49.
 61. Salvi V, Cerveri G, Aguglia A, Calò S, Corbo M, Martinotti G, et al. Off-label use of second-generation antipsychotics in bipolar disorder: A survey of Italian psychiatrists. *J Psychiatr Pract.* 2019;25(4):318–27.
 62. Malempati RN. Aripiprazole adjunct treatment in bipolar I or II disorder, depressed state: A 2-year clinical study. *J Nerv Ment Dis.* 2015;203(1):58–64.
 63. Calabrese JR, Pikalov A, Streicher C, Cucchiari J, Mao Y, Loebel A. Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2017;27(9):865–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.013>
 64. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2019;29(4):457–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.02.003>
 65. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for prevention of relapse in bipolar disorder: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(9):1–10.
 66. Boyce P, Irwin L, Morris G, Hamilton A, Mulder R, Malhi GS, et al. Long-acting injectable antipsychotics as maintenance treatments for bipolar disorder—A critical review of the evidence. *Bipolar Disord.* 2018;20:25–36.
 67. Valdes M, Bertolin S, Qian H, Wong H, Lam RW, Yatham LN. Risperidone adjunctive therapy duration in the maintenance treatment of bipolar I disorder: A post hoc analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;246(September 2018):861–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.01.003>
 68. 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* [Internet]. 2018;241(June):425–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.043>