

# EVIDENCIA CIENTÍFICA

*en*

## Depresión bipolar

### MANUAL DE ACTUACIÓN

# EVIDENCIA CIENTÍFICA *en*

## Depresión bipolar

### MANUAL DE ACTUACIÓN

#### *Coordinador*

---

**Dr. Francisco Toquero de la Torre**

Vicesecretario OMC.

#### *Asesor*

---

**Prof. Eduard Vieta i Pascual**

Programa de Trastornos Bipolares. Hospital Clinic Universitario.  
IDIBAPS, Barcelona.

#### *Autores*

---

**Dra. Anabel Martínez-Arán**

Programa de Trastornos Bipolares. Hospital Clinic Universitario.  
IDIBAPS, Barcelona.

**Dr. José Sánchez-Moreno**

Programa de Trastornos Bipolares. Hospital Clinic Universitario.  
IDIBAPS, Barcelona.

**Prof. Eduard Vieta i Pascual**

Programa de Trastornos Bipolares. Hospital Clinic Universitario.  
IDIBAPS, Barcelona.

© **IM&C, S.A.**

International Marketing & Communication, S.A. (IM&C)

Alberto Alcocer, 13, 1.º D

28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73

[imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 84-690-1830-2

Dep. Legal: M-52403-2006

# ÍNDICE

---

---

<b>PRÓLOGOS</b>	5-7
-----------------	-----

---

<b>INTRODUCCIÓN</b>	9
---------------------	---

---

<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	11
----------------------	----

---

<b>CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESCALAS DE EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR</b>	29
---	----

---

<b>EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR</b>	49
---	----

---

<b>EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA PREVENCIÓN DE EPISODIOS DEPRESIVOS BIPOLARES</b>	85
--	----

---

<b>CONCLUSIONES</b>	97
---------------------	----

---



## PRÓLOGO

---

Dotar a los psiquiatras de una herramienta de trabajo, como el manual que nos ocupa, es una iniciativa excelente dada la especial incidencia de esta patología en la población que visita los dispositivos asistenciales de primer nivel, y la oportunidad única que los profesionales que en ellos trabajan tienen para intervenir precozmente, tanto en el diagnóstico del proceso, como en la ayuda y/o derivación a dispositivos específicos si fuese necesario.

La elaboración de un índice-guía de estas características, aportando elementos de objetividad en la evaluación del proceso de salud, contribuirá a hacer posible la armonización de la respuesta técnica a la demanda de los pacientes aquejados, en muchas ocasiones, de «síntomas clínicos» indeterminados, características comunes a diferentes patologías frecuentes en la presentación de los cuadros con contenido afectivo emocional.

La inclusión dentro de la colección «Evidencia Científica» de este nuevo trabajo ayudará al colectivo médico en su acercamiento a las demandas asistenciales de un gran número de pacientes, que por poco explícitas son de difícil consideración, permitiendo, de este modo, desde el conocimiento más profundo de la persona enferma, una propuesta de ayuda más acertada y, por tanto, una mayor eficiencia.

***D. Javier Rubio Rodríguez***

SUBDIRECTOR GENERAL DE ORDENACIÓN PROFESIONAL  
DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



## PRÓLOGO

---

Como presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de los *Manuales de Evidencia Científica* que se están realizando por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su *lex artis*, pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia, que nos permitan como profesionales de la Medicina dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Tanto las *Guías de Buena Práctica Clínica* como los *Manuales de Evidencia Científica* ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitarle al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos, y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

**Dr. Isacio Siguero Zurdo**

PRESIDENTE DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS



## INTRODUCCIÓN

Nadie puede negar que gran parte de los avances recientes en biomedicina están relacionados con el progreso tecnológico y con la aplicación de criterios de evidencia científica (la mejor llamada «Medicina basada en pruebas» para la priorización de estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención). Que ello también es aplicable a la Psiquiatría debería estar fuera de toda duda, pero no siempre es así; curiosamente, siendo el cerebro el más complejo de todos los órganos, y por tanto el más necesitado de un estudio sistemático, riguroso, que permita controlar el máximo número de variables de confusión, nos encontramos con que todavía sobreviven enfoques fundamentados exclusivamente en la tradición (en el mejor de los casos), cuando no en la superstición o el esoterismo. Ello es también posible porque la sociedad no tiene una buena formación básica científico-natural y no es capaz de aplicar los mismos criterios de exigencia de objetividad a las ciencias del comportamiento que a las del resto de la salud.

Sin embargo, la Medicina basada en la evidencia también tiene sus detractores ilustrados. Se la ha criticado por reduccionista, por biologicista e incluso por capitalista. Evidentemente, hay una parte de verdad en esas críticas, pero en ningún caso *toda* la verdad. El reduccionismo es la forma bastarda del diseño experimental, pero no es un problema inherente al diseño, sino a su interpretación. El biologicismo es una acusación frecuente por parte de quienes tienen una visión abiológica del ser humano. Huelga decir que no hay forma de estudiar el ser humano, ni cualquier otro ser vivo, si no es desde la biología: *somos* seres biológicos, y negarlo es absurdo; otra cosa es el reduccionismo biológico, que no es más que una forma de reduccionismo, tal como es mencionado anteriormente. Por último, se acusa a la Medicina y a la Psiquiatría basadas en la evidencia de estar al servicio de las multinacionales farmacéuticas; nuevamente dichas críticas parten de prejuicios y posiciones ideológicas que poco tienen que ver con la ciencia. Aun cuando es cierto que uno de los principales problemas de la Medicina basada en la evidencia son los sesgos de observación (es decir, que sólo hay evidencia para aquello para lo cual se busca

la evidencia, y ello está influido por la disponibilidad de recursos financieros), también lo es que todo el mundo (incluyendo estados, sociedades científicas, particulares, además de la industria) es libre de volcar recursos para intentar responder a una cuestión científica.

La depresión bipolar ha sido tradicionalmente negligida desde el punto de vista clínico y terapéutico; todavía hoy es manifiestamente infradiagnosticada o tratada como una depresión unipolar, con las consecuencias que ya conocemos para los pacientes. Si algún campo de la Psiquiatría requiere urgentemente un enfoque basado en pruebas, este es quizás el ideal. Esta monografía recoge la bibliografía fundamental para un diagnóstico y tratamiento de las depresiones bipolares basado en criterios científicos. Para ello, diversos capítulos resumen los datos disponibles respecto a su epidemiología, clínica, diagnóstico basado en criterios operativos, escalas de evaluación y tratamiento a corto y largo plazo. El último capítulo ofrece una tabla-resumen de la evidencia actual y su gradación; evidentemente, el tiempo la hará obsoleta, y deseamos profundamente que así sea, porque significará que ha habido progresos reales en este campo. No hay que olvidar que la depresión bipolar es la fase más prolongada y generadora de sufrimiento del trastorno bipolar, una enfermedad frecuente que afecta a un importante número de personas y familias que están muy necesitadas del progreso de la Medicina.

***Prof. E. Vieta i Pascual***

PROGRAMA DE TRASTORNOS BIPOLARES.  
HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARIO. IDIBAPS, BARCELONA

## EPIDEMIOLOGÍA

DR. JOSÉ SÁNCHEZ-MORENO  
DRA. ANABEL MARTÍNEZ-ARÁN  
PROF. EDUARD VIETA I PASCUAL

*Programa de Trastornos Bipolares.  
Hospital Clinic Universitario. IDIBAPS, Barcelona*

A pesar de que el diagnóstico de trastorno bipolar se basa en la presencia de hipomanía o manía, los síntomas y episodios depresivos son más frecuentes en el curso del trastorno bipolar I. Los pacientes bipolares I en tratamiento llegan a experimentar síntomas depresivos hasta tres veces más que síntomas maniacos o subsindrómicos de manía (1, 2). Los síntomas depresivos son todavía más problemáticos para pacientes bipolares II, que suelen pasar hasta 37 veces más días con síntomas depresivos que de hipomanía (2). Más de la mitad de los pacientes bipolares presentan como primer episodio una depresión y buscan tratamiento de dos a tres veces más por una fase depresiva que por una fase maníaca (3).

Los estudios epidemiológicos indican que el trastorno bipolar se puede identificar en todas las culturas y etnias, con las variaciones patoplásticas lógicas en función de la cultura y la personalidad individual, aunque con unas características comunes invariables.

Angst (4) calculó que la prevalencia a lo largo de la vida de los trastornos de espectro bipolar podría oscilar entre el 3 y el 6,5%. Recientemente, un estudio norteamericano realizado mediante el cuestionario de trastornos afectivos (Mood Disorder Questionnaire, MDQ) sugiere que la prevalencia de trastornos bipolares sería superior al 3,5% (5). Los principales estudios epidemiológicos de los años noventa encontraron una prevalencia de por vida del trastorno bipolar tipo I de 0,4-1,6% y del tipo II de 0,5-1,9% (6-8). Recientemente, Angst (8) encontró una tasa de prevalencia de 5,5% para el trastorno bipolar, ampliamente definido para incluir manías e hipomanías. La aparente elevación del trastorno bipolar,

fundamentalmente relacionada con el incremento del trastorno bipolar II, puede ser explicada por la realización en dicho estudio de una entrevista concurrente a los familiares, ya que los pacientes tienden a infraestimar los episodios hipomaniacos, que interpretan como periodos de bienestar (6).

Algunos autores se han interesado especialmente en el estudio del trastorno bipolar tipo II. Entre ellos se encuentran Akiskal y Benazzi. En el estudio de Benazzi (9) se siguió a 525 pacientes deprimidos, de los cuales aproximadamente el 4% fueron diagnosticados de trastorno bipolar I, un 43,6% recibieron el diagnóstico de trastorno bipolar II y aproximadamente un 52% de trastorno unipolar. En otro estudio que incluyó una muestra de 1.832 pacientes deprimidos se encontró que un 55% de la muestra presentaba un trastorno bipolar (10). Estos hallazgos apoyan la alta prevalencia del trastorno bipolar entre los pacientes deprimidos, como ya se había señalado en otros trabajos anteriores (8, 11, 12).

## Edad de inicio

Por lo general el trastorno bipolar I suele iniciarse más precozmente que el trastorno depresivo mayor (13), y algo similar sucedería con el trastorno bipolar II (14). En la mayoría de estudios se establece una edad de inicio similar en ambos tipos de trastorno bipolar (15-17), si bien en el estudio de Hirschfeld (18) se observó que la edad de inicio del trastorno bipolar II estaría en una posición intermedia entre el trastorno bipolar I y el trastorno depresivo mayor. A diferencia de la depresión unipolar, los trastornos bipolares se manifiestan generalmente en la adolescencia y en el inicio de la edad adulta (19). El pico de edad de inicio de los primeros *síntomas* se situaría entre los 15 y 19 años. La media de edad de inicio procedente de una muestra de 2.839 recogida por el Registro del Stanley Center Bipolar Disorder fue de 17,5 años (20). En este estudio el 33% de los pacientes debutaron con menos de 15 años, el 27% de los 15 a los 19 y el 39% con más de 20 años. La edad de inicio del primer *episodio* se encuentra alrededor de los 20 años (21) y en bipolares II podría ser algo superior (22). El trastorno bipolar puede iniciarse antes de la pubertad pero resulta más difícil diferenciarlo de otros

**FIGURA 1. Retraso diagnóstico en el trastorno bipolar**

Fuente: Ghaemi *et al.*, 1998.

trastornos psiquiátricos como el TDAH (trastorno por déficit de atención con hiperactividad), la depresión o la esquizofrenia (23). Asimismo, pueden aparecer por primera vez los síntomas de la enfermedad a una edad más tardía. No obstante, la aparición de un episodio maniaco después de los 60 años es menos probable que se asocie a historia familiar de trastorno bipolar, mientras que es más probable que sea secundaria a otras causas médicas (neurológicas, endocrinas, infecciosas o inflamatorias).

Lo más habitual es que se produzca un retraso de 5 a 10 años entre el primer episodio del trastorno bipolar y la edad a la que se inicia el *primer tratamiento u hospitalización* (24). Hay estudios que indican que un diagnóstico correcto de trastorno bipolar sufre un retraso de 8 a 10 años (25) tal y como podemos ver en la figura 1.

## Sexo

El trastorno bipolar afecta con una frecuencia similar a hombres y mujeres, aunque el trastorno bipolar II aparece más comúnmente en mujeres. Aproximadamente entre el 80 y el 90% de los pacientes que presentan ciclación rápida son mujeres (26). Además, las mujeres tienen mayor predisposición a presentar virajes hacia la manía y estados mixtos con antidepresivos (26). La comorbilidad

con otros trastornos psiquiátricos y médicos, salvo el abuso de sustancias, también parece ser más frecuente en mujeres que en hombres. Por otra parte, el curso de la enfermedad, la percepción de la calidad de vida y el funcionamiento psicosocial pueden ser diferentes en función del género.

## Estado civil

En el trastorno bipolar, se confirma la existencia de mayores tasas de prevalencia entre las personas separadas, divorciadas y solteras que en las casadas, aunque en muchas ocasiones puede deberse a un inicio precoz de la enfermedad y a las dificultades interpersonales que pueden producirse como consecuencia del trastorno (10).

## Genética

Existe una evidencia firme de que los trastornos afectivos son hereditarios en cierta medida. Los estudios epidemiológicos familiares, y fundamentalmente los de concordancia de gemelos monocigotos y heterocigotos, demuestran que los factores genéticos juegan un papel esencial en la etiopatogenia de estos trastornos. Los estudios de adopción confirman dicha hipótesis (27). El riesgo ponderado de padecer un trastorno afectivo en familiares de primer grado de un paciente bipolar es aproximadamente del 20%, repartido en un 8% para el trastorno bipolar y un 12% para el unipolar (28). Este dato refleja que un porcentaje significativo de pacientes unipolares y bipolares comparten la misma vulnerabilidad. Por ahora no ha sido posible identificar la forma en que se heredan los trastornos afectivos, probablemente porque se trata de mecanismos complejos y por su gran heterogeneidad biológica. De hecho, ningún estudio de ligamiento ha establecido de forma inequívoca el patrón de herencia de la enfermedad bipolar, a pesar de que han sido numerosas las propuestas. Actualmente se publican de forma reiterada nuevos estudios que sugieren la participación de numerosos genes de efecto menor, posiblemente relacionados con funciones fisiológicas normales, cuya expresión, facilitada por fenómenos ambientales, explicaría la penetrancia variable

y la diversidad fenotípica de la enfermedad (29). No parece lejano el día en que podamos dar un consejo genético fiable, aunque aspectos más ambiciosos de las aplicaciones de la genética a esta enfermedad como eventuales terapias génicas parecen todavía fantasiosas e improbables (30).

## Curso de la enfermedad

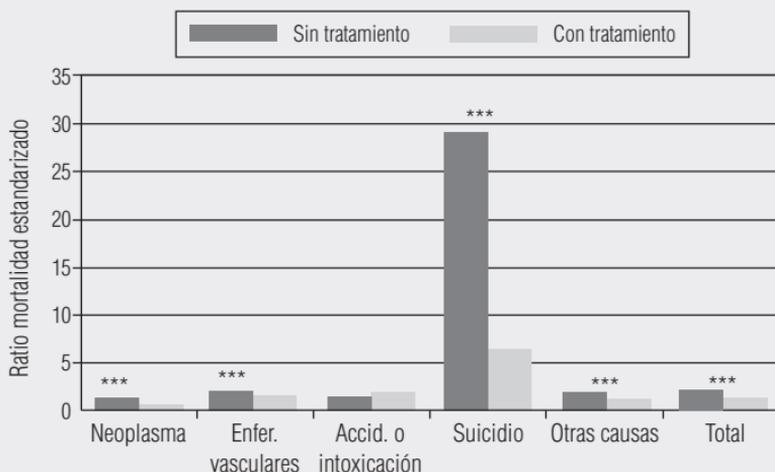
La fase depresiva de la enfermedad es crónica en un 20% de los pacientes aproximadamente y causa más discapacidad y disminución de la calidad de vida que otra fase de la enfermedad (2, 31, 32). La sintomatología subsindrómica depresiva también se asocia a más dificultades psicosociales (31, 33). En pacientes ciclotópicos rápidos las fases depresivas resultan más difíciles de tratar, siendo más refractarias al tratamiento farmacológico que las fases maníacas o hipomaniacas (34). Se estima, además, que la prevalencia de síntomas subdepresivos afecta al 40-85% de los pacientes bipolares, lo que correlaciona con las recurrencias (12).

En cuanto al riesgo de suicidio, se encuentra incrementado en el trastorno bipolar alcanzando una prevalencia a lo largo de la vida del 30% (35). Hasta un 20% de pacientes bipolares mueren por suicidio. Datos procedentes de la Stanley Foundation Bipolar Network señalan que varios factores se asocian a un riesgo incrementado de conducta suicida en pacientes bipolares, incluyendo variables genéticas y familiares, acontecimientos vitales, pérdida del apoyo social, comorbilidad psiquiátrica y un curso más grave de trastorno bipolar (36). Un tratamiento precoz y adecuado puede ser efectivo para la prevención de la mortalidad por suicidio y uno de los fármacos que ha demostrado eficacia profiláctica para la prevención de intentos autolíticos es el litio, reduciendo en bipolares I y II los intentos autolíticos en el 82 y 67% de los pacientes, respectivamente. La conducta suicida se asocia sobre todo a episodios depresivos graves y a las fases mixtas, puntuaciones más altas de depresión y a un mayor número de episodios depresivos previos (37). Un aspecto claramente relacionado con el riesgo de realizar intentos de suicidio es la comorbilidad (38), especialmente con trastornos de personalidad (39).

## Riesgo de suicidio

Los pacientes bipolares tienen un riesgo de suicidio muy elevado, entre 15 y 30 veces más que la población general, por lo que constituye la complicación más grave de la enfermedad (figura 2). El riesgo de suicidio entre los pacientes bipolares y unipolares es bastante similar o incluso quizás un poco mayor en los unipolares. Esto podría explicarse por el número, intensidad y duración de las fases depresivas. Por tanto, los pacientes bipolares con un predominio de fases maniformes son los que presentan menor riesgo suicida. No obstante, si se igualan el número, duración e intensidad de las fases depresivas es probable que los pacientes bipolares, especialmente aquellos que ciclan sin un período de eutimia intermedio, tengan incluso un mayor riesgo de suicidio que los pacientes unipolares (40). Aunque la tasa de intentos de suicidio en pacientes bipolares I y II parece similar (39), algunos estudios señalan que habría más bipolares II en muestras de suicidio consumado, lo que

**FIGURA 2. Mortalidad en el trastorno bipolar**



220 pacientes bipolares ingresados seguidos durante 22 años o más.

\*\*\*  $p < 0.001$  vs pacientes con tratamiento.

Fuente: Angst *et al.* 2002.

significa que sus intentos serían más letales (41-43). Por otra parte, los pacientes con sintomatología mixta también constituyen un grupo con mayor riesgo de suicidio (44).

## Comorbilidad

Los pacientes con trastornos del estado de ánimo presentan un riesgo mayor de padecer otros trastornos psiquiátricos y médicos comórbidos. Si comparamos a los pacientes bipolares con los unipolares, los pacientes bipolares presentan más frecuentemente trastornos de ansiedad comórbidos así como trastornos por consumo de sustancias, conducta suicida, migraña y diabetes mellitus II. Si además comparamos pacientes bipolares I y II, los bipolares II presentan mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad, conducta suicida y migraña (45). Problemas nosotáxicos y nosológicos, más relacionados con el sistema clasificatorio que con la propia entidad en sí (como el solapamiento de síntomas y criterios diagnósticos entre categorías) explicarían las elevadas tasas de comorbilidad. Estudios en población clínica hospitalizada encuentran cifras cercanas al 40%. Las cifras más altas de comorbilidad del trastorno bipolar corresponden a los trastornos por abuso y dependencia de sustancias. Vieta y cols. (46) hallaron además de los trastornos por consumo de sustancias otras patologías frecuentemente comórbidas como los trastornos de ansiedad, los trastornos de personalidad y los trastornos del control de los impulsos.

Para entender la asociación entre el trastorno bipolar y los trastornos comórbidos es importante conocer la secuencia temporal del inicio. Para identificar la secuencia inicial los estudios longitudinales deberán comenzar al inicio de la enfermedad. Además, es importante identificar e investigar los factores de riesgo asociados. La tabla 1, inspirada en la revisión de Ferro y Klein, muestra estos factores. En los últimos años se ha prestado especial atención al fenómeno de la comorbilidad, hasta el punto de que ha llegado a constituir un factor clave en la evaluación de costes sanitarios. Aunque algunos investigadores la defienden como una realidad clínica (47), en nuestra opinión se trata de un fenómeno estrechamente relacionado con el modelo nosológico. En general, los estudios nor-

**TABLA 1. Factores que influyen en las tasas de comorbilidad****Factores epidemiológicos**

- Coincidencia.
- Sesgo muestral.
- Estratificación.

**Factores nosotáxicos**

- Amplitud del sistema clasificatorio.
- Criterios de exclusión jerárquica.
- Umbral diagnóstico.
- Sobreposición de criterios.

**Factores metodológicos**

- Efecto halo.
- Patrón de respuesta.
- Tiempo evaluado.

**Factores nosológicos**

- Síntomas asociados.
- Patoplastia.

teamericanos hallan cifras de comorbilidad más elevadas que los europeos. Es posible que en Europa prevalezca una disposición diagnóstica restrictiva y jerárquica, probablemente exagerada, mientras que en los Estados Unidos domina el enfoque empírico-clínico y encuestas epidemiológicas, realizadas por personal poco cualificado, que llevarían a una sobrevaloración de las cifras. Estudios de comorbilidad psiquiátrica en manía sugieren que diversos trastornos concurren más frecuentemente con el trastorno bipolar que los esperados por las estimaciones de las ratios basales. Futuras investigaciones requerirán evaluaciones prospectivas de pacientes bipolares en comparación con grupos que han sido seguidos longitudinalmente.

El problema de la validez de las cifras de comorbilidad exige la realización de estudios focalizados en el tema, ya que muchas estadísticas se obtienen de estudios dirigidos a otros objetivos, que no controlan los sesgos específicos para esta variable. Otro aspecto que ya se ha comentado es la gran influencia de la preparación

del entrevistador en las cifras de comorbilidad. Por este motivo, es necesario que se realicen estudios que comparen pacientes bipolares con y sin comorbilidad, y determinen la relevancia de establecer diagnósticos secundarios o paralelos. En el futuro será preciso evaluar la relación entre trastorno bipolar y otros trastornos comórbidos, examinar su influencia con mayor profundidad en el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, la comorbilidad en el trastorno bipolar requiere especial atención sobre todo con respecto a sus implicaciones etiológicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

## **Adaptación social y laboral**

El trastorno bipolar es una enfermedad grave, crónica y recurrente, situada en el séptimo lugar del ranking de enfermedades responsables de la carga global por enfermedad en el mundo (48). Progresivamente hay una mayor conciencia de que el trastorno bipolar representa un grave handicap para un adecuado rendimiento laboral e integración social (49, 50). Las complicaciones que se derivan de esta enfermedad crónica y recurrente son la ciclación rápida, el suicidio, la cronificación, abuso de sustancias, ruptura conyugal, conflictividad familiar, pérdidas económicas, deterioro cognitivo, laboral y de la red social (49).

Estudios recientes demuestran que aunque la recuperación desde un punto de vista clínico puede ser relativamente rápida, no sucede lo mismo con respecto a la recuperación funcional y aproximadamente sólo un tercio de los pacientes que habían presentado un episodio maniaco habían recuperado dos años más tarde su nivel de funcionamiento premórbido (51). En un estudio retrospectivo publicado recientemente que incluía 740 pacientes bipolares y 6.314 unipolares se observó que, aunque el número de días que los pacientes están de baja laboral es muy similar en ambos grupos, los pacientes bipolares obtienen una paga inferior a la de los unipolares, por lo que parece que el trastorno bipolar tiene un mayor impacto global en los rendimientos del trabajo que la depresión mayor y por supuesto significativamente mayor al que tiene lugar para el grupo control (52).

Parece ser que uno de los factores más frecuentemente relacionados con una peor adaptación psicosocial es la presencia de síntomas depresivos subclínicos (33) y dado que influyen en el funcionamiento general de los pacientes bipolares merecen especial atención por parte del clínico. Por otra parte, también parece influir el retraso para establecer un diagnóstico correcto y, por tanto, para iniciar el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo. A pesar de ser altamente prevalente, el trastorno bipolar puede tardar una media de ocho años en ser diagnosticado desde que se inician los síntomas (53). Uno de los problemas más frecuentes es el error diagnóstico, recibiendo un 69% de los pacientes el diagnóstico de trastorno unipolar. Uno de los riesgos que pueden derivarse de este error es la inducción de manía en pacientes deprimidos bipolares con el uso de antidepresivos en monoterapia, lo que puede empeorar claramente el curso de la enfermedad. El retraso diagnóstico suele ser más frecuente entre los pacientes que tienen una edad de inicio precoz, los que no han presentado síntomas psicóticos en el primer episodio o bien dicho episodio no ha comportado una disfunción social.

Los primeros años de la enfermedad constituyen un período crítico y pueden influir notablemente en el curso de la enfermedad, por lo que se debe realizar un diagnóstico correcto lo más precozmente posible para reducir las implicaciones que puede tener un fallo diagnóstico sobre no sólo el curso del trastorno sino también sobre aspectos fundamentales de funcionamiento (conflictos con familiares y amigos, dificultades conyugales, problemas laborales y académicos, abuso de sustancias).

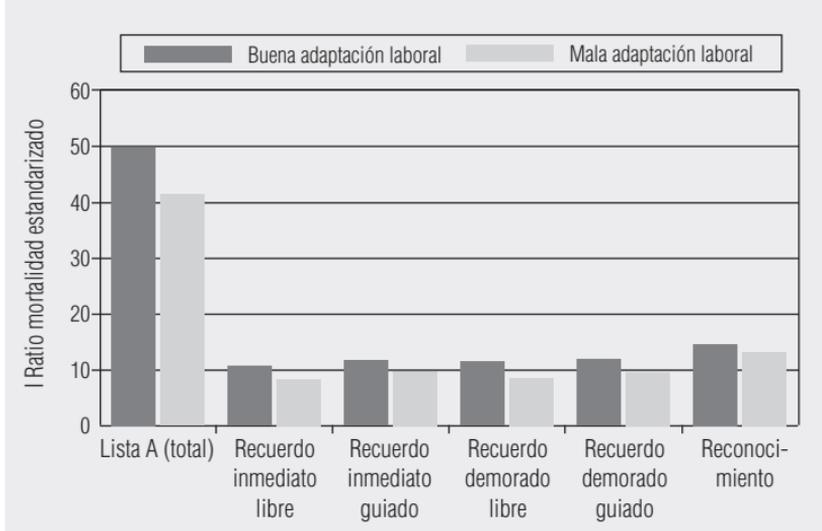
Una edad de inicio precoz va a tener también serias implicaciones desde un punto de vista de deterioro psicosocial, ya que coincide con el período de mayor desarrollo personal y laboral, sobre todo si no se detecta la enfermedad y no se trata adecuadamente.

A pesar de que no se les ha prestado demasiada atención hasta hace relativamente poco tiempo, las disfunciones cognitivas también parecen estar asociadas a un peor funcionamiento social y laboral. Las dificultades atencionales, de memoria y en las funciones ejecutivas parece ser que no sólo están presentes en pacientes esquizofrénicos, sino que también aparecen en los pacientes bipo-

lares quizás no de manera tan clara al inicio de la enfermedad como en la esquizofrenia, pero con la evolución de la enfermedad van siendo más evidentes (54). No obstante, en la mayor parte de los pacientes los déficit cognitivos suelen ser leves o moderados (55). Algunos trabajos han señalado que las dificultades para aprender y recordar información en relación a la memoria verbal correlacionarían con las disfunciones psicosociales, e incluso se ha sugerido que los problemas de memoria podrían predecir, incluso más que la sintomatología residual depresiva, el funcionamiento psicosocial de los pacientes bipolares (56-58), tal y como se refleja en la figura 3.

Estos hallazgos sugieren que las disfunciones cognitivas deberían ser detectadas y que su inclusión en las aproximaciones terapéuticas podría ser útil para mejorar los problemas que el paciente refiere en su funcionamiento cotidiano, sea a través de fármacos que

**FIGURA 3. TAVC**



Se estableció como «buena adaptación laboral» cuando el paciente trabajaba a un nivel adecuado o aceptable de funcionamiento o rendimiento y se definió como «mala adaptación laboral» en el caso de que el paciente o bien no trabajara o mostrara dificultades de carácter moderado o grave en su funcionamiento o rendimiento durante la mayor parte del tiempo, durante los tres últimos años previos a la evaluación. Se obtuvo dicha información como parte de la entrevista estructurada del protocolo no sólo por parte del propio paciente sino también a través de un familiar de primer grado o la pareja. Utilizando esta medida, se observó que los pacientes con una peor adaptación laboral mostraban más dificultades en el aprendizaje y recuperación de información a través de un test de memoria verbal (TAVC).

mejoren la función cognitiva o mediante técnicas de rehabilitación cognitiva.

Al igual que en la depresión, el trastorno bipolar produce un impacto negativo en los pacientes, reduciendo su bienestar general, su calidad de vida y su funcionamiento en términos de empleo y productividad laboral. Es más, la naturaleza complicada del trastorno bipolar puede hacer difícil la evaluación de sus repercusiones en el funcionamiento (59). Entre los principales predictores de funcionamiento en el trastorno bipolar se han señalado el consumo de sustancias, los efectos secundarios de la medicación, historia previa de síntomas psicóticos, bajo nivel de funcionamiento premórbido, el número de episodios previos, admisiones previas, síntomas subclínicos persistentes, edad temprana de inicio del trastorno y déficit cognitivos persistentes (57).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Rush AJ, Keck PE, Jr., McElroy SL, Luckenbaugh DA, Pollio C, Kupka R, Nolen WA: Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 680-90.
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-537.
3. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445-57.
4. Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiat.* 1995; 146: 17-23.
5. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 161-174.
6. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.

7. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
8. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 143-151.
9. Benazzi F. Bipolar II depression in late life: prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord* 2001; 66: 13-8.
10. Serretti A, Mandelli L, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Clinical and demographic features of mood disorder subtypes. *Psychiatry Res* 2002; 112: 195-210.
11. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59 Suppl 1: S5-S30.
12. Benazzi F. Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 232-8.
13. Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Deutsch SI, Rubinstein ME. Age of onset of affective illness. *Psychiatr Clin (Basel)* 1982; 15: 124-32.
14. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 1997; 43: 163-6.
15. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986; 19 (Suppl 2): 47-52.
16. Benazzi F. Bipolar versus unipolar psychotic outpatient depression. *J Affect Disord* 1999; 55: 63-6.
17. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 393-6.
18. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr., Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russell JM, Sachs GS, Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1873-5.
19. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM, Biederman J, Goldsmith HH, Kaufman J, Lewinsohn PM, Hellander M, Hoagwood K, Koretz DS, Nelson CA, Leckman JF. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 529-42.

20. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 120-5.
21. Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E. Características clínicas del trastorno bipolar tipo II, una categoría válida de difícil diagnóstico. *Rev Psiq Biol* 1994; 1: 104-110.
22. Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 98-101.
23. Geller B, Warner K, Williams M, Zimmerman B. Prepubertal and young adolescent bipolarity versus ADHD: assessment and validity using the WASH-U-KSADS, CBCL and TRF. *J Affect Disord* 1998; 51: 93-100.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV*. 4th ed ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
25. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52: 135-44.
26. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* 2004; 6: 2-13.
27. Althoff RR, Faraone SV, Rettew DC, Morley CP, Hudziak JJ. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 598-609.
28. Fañanas L, Guitierrez B. Etiopatogenia: Genética in Trastornos bipolares Edited by Vieta E, Gasto C. Barcelona: Springer-Verlag; 1997.
29. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 2006; 32: 9-16.
30. Jones I, Scourfield J, McCandless F, Craddock N. Attitudes towards future testing for bipolar disorder susceptibility genes: a preliminary investigation. *J Affect Disord* 2002; 71: 189-93.
31. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord* 2004; 6: 379-85.
32. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-9.

33. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 807-11.
34. Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rappaport DJ, Suppes T, Shirley ER, Kimmel SE, Caban SJ. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 14): 34-41.
35. Oquendo MA, Mann JJ. Identifying and managing suicide risk in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 25): 31-4.
36. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE Jr., McElroy SL, Denicoff KD, Obrocea G, Nolen WA, Kupka R, Walden J, Grunze H, Perez S, Luckenbaugh DA, Post RM. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 506-15.
37. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ, Ombao H, Kupfer DJ. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 528-33.
38. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Reinares M, Gasto C. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 339-343.
39. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gasto C. Personality disorders in bipolar II patients. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 245-8.
40. Fawcett J, Scheftner W, Clark D, Hedeker D, Gibbons R, Coryell W. Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 35-40.
41. Rihmer Z, Barsi J, Arato M, Demeter E. Suicide in subtypes of primary major depression. *J Affect Disord* 1990; 18: 221-5.
42. Rihmer Z, Pestalily P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 667-x.
43. Rihmer Z. Bipolar II is bipolar, too in Edited by Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N. Chichester, John Wiley and Sons, Ltd, 2002.
44. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1753-5.
45. Rihmer Z, Angst J. Epidemiology of bipolar disorder in *Handbook of Bipolar Disorder. Diagnosis and Therapeutic Approaches* Edited by Kasper S, Hirschfeld RMA. Boca Raton, FL, Taylor & Francis Group, 2005.
46. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001; 3: 253-8.

47. Wittchen HU. What is Comorbidity - Fact or artefact? *Br J Psychiatry Suppl* 1996; 168: 7-8.
48. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud. Madrid: Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO); 2001.
49. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 425-32.
50. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1265-70.
51. Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 220-8.
52. Matza LS, De Lissovoy G, Sasane R, Pesa J, Mauskoft J. The impact of bipolar disorder on work loss. *Drug Benefit Trends* 2004; 16: 476-81.
53. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE Jr., Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD: Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 53-9.
54. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A. Chronicity, milder forms, and cognitive impairment in bipolar disorder in *Bipolar Disorders*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry. Edited by Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd; 2002.
55. Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006; 75: 72-84.
56. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224-32.
57. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-70.
58. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea J M, Malhi G, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis

K, Krapinis G, Tabares-Seisdedos R, and Ayuso-Mateos J L. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders* 2007 (en prensa).

59. Dean BB, Gerner D, Gerner RH: A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 139-54.



## **CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESCALAS**

### **DE EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR**

DRA. ANABEL MARTÍNEZ-ARÁN  
DR. JOSÉ SÁNCHEZ-MORENO  
PROF. EDUARD VIETA I PASCUAL

*Programa de Trastornos Bipolares.  
Hospital Clinic Universitario. IDIBAPS, Barcelona*

Clásicamente se había considerado que el trastorno bipolar se caracterizaba por la presencia de episodios afectivos mayores (manía o depresión) con intervalos libres de síntomas. Sin embargo, estudios más recientes señalan que la persistencia de síntomas a nivel subsindrómico es la forma más frecuente de evolución (1). Aproximadamente un 40% de los pacientes bipolares son inadecuadamente diagnosticados como unipolares, con el consiguiente riesgo de empeoramiento en su evolución tras la administración de antidepresivos sin estabilizadores del humor (2).

El diagnóstico de trastorno bipolar II a menudo pasa desapercibido y obliga a realizar el diagnóstico de forma longitudinal y no transversal. En la mayoría de ocasiones, y teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes no van a solicitar ayuda por el hecho de presentar síntomas hipomaniacos, sino por los depresivos, la detección de hipomanías va a depender del interés por parte del clínico para identificarlas, de su habilidad para interrogar sobre estos síntomas al paciente y la posibilidad de obtener información adicional de los familiares o personas cercanas al paciente. El uso de cuestionarios específicos para su detección (3) puede ser de gran ayuda.

### **Clínica**

Alrededor de un 60% de los pacientes bipolares inicialmente presentan un episodio depresivo, por lo que la depresión representa un papel destacado en la evolución de la enfermedad (4). Muchas

veces la depresión bipolar resulta difícil de diferenciar de la depresión unipolar, sobre todo si todavía no ha tenido lugar un episodio maniaco o hipomaniaco previo o no han llegado a identificarse correctamente síntomas de hipomanía.

Con respecto a la sintomatología, la fase depresiva del trastorno bipolar, comparada con el trastorno unipolar se acompaña con frecuencia de un predominio de la apatía sobre la tristeza, de la inhibición psicomotriz sobre la ansiedad y de la hipersomnía sobre el insomnio (5). Benazzi (6) ha señalado que la fase depresiva del trastorno bipolar II presenta más síntomas atípicos que la depresión unipolar. Otros autores han asociado la depresión bipolar con una menor pérdida de apetito (7) y de peso (8), mayor labilidad emocional (9, 10), presencia de síntomas hipomaniacos durante el episodio depresivo (11) y una mayor probabilidad de desarrollar síntomas psicóticos (12). Por otra parte, en pacientes con depresión bipolar parece haber una mayor incidencia de episodios postparto (13-15), de patrón estacional (16), de comorbilidad con abuso de sustancias y de inducción de sintomatología maniforme al recibir tratamiento antidepressivo (17, 18).

La depresión bipolar tiene un comienzo más temprano, su inicio suele ser más brusco, los episodios son más breves y los pacientes bipolares suelen tener antecedentes familiares positivos para trastorno bipolar. Un aspecto que también parece diferenciar a pacientes unipolares y bipolares es la personalidad previa. Los pacientes bipolares suelen ser más extrovertidos que los unipolares. Los pacientes bipolares II presentan con más frecuencia un temperamento de base ciclotímico (10, 19), con labilidad y frecuentes oscilaciones tímicas precediendo al primer episodio hipomaniaco y que, de alguna forma, condiciona la evolución posterior de la enfermedad con tendencia a una mayor cronicidad o remisión clínica incompleta.

Las diferencias en el curso de la enfermedad entre depresión bipolar y unipolar se muestran en la tabla 1.

En contraste con la manía, en la depresión bipolar se observa un enlentecimiento del pensamiento y del lenguaje, también puede producirse un enlentecimiento motor, aunque con escasa distorsión cognitiva y de la percepción. La gravedad del cuadro es variable, pudiendo llegar al estupor, alucinaciones y alteración del nivel de

**TABLA 1. Adaptada de El-Mallakh y Ghaemi (20)****Más frecuente en depresión bipolar que en la depresión unipolar**

- 
- Edad de inicio precoz.
  - Recurrencia.
  - Postparto.
  - Ciclación rápida.
  - Duración breve de los episodios depresivos.
  - Personalidad hipertímica de base.
- 

conciencia. Con respecto al estado anímico, el paciente puede experimentar tristeza, pesimismo, pero también puede darse con frecuencia irritabilidad y ansiedad, o a veces incluso indiferencia emocional. Entre los síntomas cognitivos, cabe destacar dificultades de atención y problemas de memoria y, en general, en las funciones ejecutivas (21, 22). Por lo general, los pacientes cuando se encuentran en una fase depresiva muestran además una fluidez verbal disminuida, los pacientes suelen quejarse de que han perdido su capacidad para comunicarse. Afortunadamente este déficit en la fluidez verbal suele mejorar con la remisión de la sintomatología depresiva. No obstante, un grupo considerable de pacientes sigue presentando disfunciones cognitivas persistentes (22, 23). El enlentecimiento psicomotor parece ser mayor en la depresión bipolar que en la unipolar (24, 25), aunque también puede aparecer cierta inquietud psicomotriz o agitación (26). Habitualmente, pueden manifestarse alteraciones del sueño, como el insomnio o la hipersomnía.

En cuanto a los **síntomas psicóticos**, se asocian a una mayor gravedad del cuadro clínico, mayor cronicidad, menos síntomas atípicos y menor comorbilidad en el eje I. Suelen presentarse de manera más frecuente en los pacientes bipolares I que en los bipolares II. Los delirios congruentes con el estado de ánimo, que son los más comunes, se refieren a temas como la culpa o tienen un contenido de tipo hipocondríaco, religioso o de ruina. No obstante, también pueden darse otros delirios incongruentes con el estado de ánimo, como los delirios de persecución, control e inserción o expansión de pensamiento.

Los **síntomas atípicos** son más frecuentes en la depresión bipolar que en la unipolar. Aproximadamente un 90% de los episodios depresivos bipolares implican rasgos atípicos en contraste con sólo la mitad de los pacientes deprimidos unipolares. La depresión bipolar se presenta frecuentemente con síntomas como la hipersomnia, hiperfagia, incremento de peso, hiperorexia, reactividad del estado de ánimo e hipersensibilidad al rechazo interpersonal (27, 28).

Finalmente, los **síntomas melancólicos** son frecuentes en el trastorno bipolar, aunque quizá con una menor prevalencia en el trastorno bipolar II (29). Las depresiones con síntomas melancólicos se caracterizan por una pérdida de placer en todas o casi todas las actividades, así como una falta de reactividad a estímulos habituales placenteros, despertar precoz, mejoría vespertina, disminución del apetito y del peso, culpabilidad excesiva o inapropiada, enlentecimiento o agitación psicomotora.

En las depresiones bipolares, podemos encontrarnos también con **síntomas mixtos** que se caracterizan por irritabilidad, labilidad emocional, disforia persistente, agitación psicomotora o inquietud, sensación de fatiga junto a aceleración del pensamiento, pensamientos con un contenido negativo, ideación autolítica, aumento del deseo sexual y ansiedad (25).

## Diagnóstico

El diagnóstico de trastorno bipolar se realiza a menudo muy tardíamente, los diagnósticos iniciales suelen ser incorrectos, y los pacientes no reciben un tratamiento correcto hasta un promedio de diez años después de su inicio (30).

Los episodios maníacos o mixtos, pero no necesariamente los depresivos, son fundamentales para definir un trastorno bipolar I. Sin embargo, se requiere de la presencia de por lo menos un episodio depresivo, combinado con hipomanías, para el diagnóstico de los trastornos bipolares tipo II, en ocasiones erróneamente deno-

minados «trastornos bipolares leves», que son reconocidos actualmente como una patología grave. Aunque el trastorno bipolar II parece una forma atenuada de la clásica enfermedad maniaco-depresiva con respecto a la intensidad de la sintomatología (ya que se ha observado que la tasa de hospitalizaciones y la sintomatología psicótica es menor en los pacientes bipolares tipo II) tiende a cursar con una mayor frecuencia de episodios (31). Dado que los episodios hipomaniacos raramente llevan a la búsqueda de tratamiento, el diagnóstico preciso depende de la rigurosidad con que el clínico pregunta sobre posibles hipomanías tanto a los pacientes como, fundamentalmente, a los familiares (25, 32). El diagnóstico todavía resulta más difícil en aquellas personas que poseen un temperamento hipertímico o ciclotímico con alteraciones del humor que, en ocasiones, pueden filiarse como rasgos de una personalidad límite. De ahí que la naturaleza bipolar de una depresión pueda ser difícil de establecer, en especial cuando estamos ante el primer episodio. Por este motivo fundamentalmente, es preciso tener en cuenta que algunas manifestaciones clínicas pueden estar causadas por un temperamento hipertímico o ciclotímico de base, por lo que se necesita experiencia clínica, conocimiento de la fenomenología y un cierto entrenamiento en procedimientos de evaluación de la personalidad.

La depresión bipolar se asocia a mayores tasas de disfunción y a una mayor morbilidad y mortalidad que los episodios maniformes; sin embargo, el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de la depresión bipolar dista de ser rápido y adecuado, con las consecuencias negativas que ello implica sobre el funcionamiento de los pacientes y la carga de la enfermedad que ello genera a todos los niveles (33). Autores como Hantouche y colaboradores (19) y Ghaemi y colaboradores (34) hallaron que tras una evaluación sistemática alrededor de un 40% de pacientes que habían sido diagnosticados en un primer momento de trastorno depresivo unipolar pasaron a ser diagnosticados de trastorno bipolar. El primer episodio que presentan los pacientes bipolares II suele ser depresivo. En un período de seguimiento de diez años, los pacientes bipolares II pasaron hasta tres

**TABLA 2. Criterios DSM-IV-TR para el Episodio Depresivo Mayor**

A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej. se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej. llanto). En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.
2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej. un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. Ej. una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. Ej. hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. Ej. después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

veces más tiempo deprimidos que los tipo I (35). Los criterios diagnósticos DSM-IV-TR para episodio depresivo mayor aparecen en la tabla 2.

La depresión bipolar constituye una entidad nosológica aún poco conocida y, por tanto, su frecuencia está subestimada. Este dato tiene repercusiones terapéuticas, concretamente la falta de pres-

cripción de eutimizantes y el frecuente uso de antidepresivos que en el caso de los tricíclicos y quizás de la venlafaxina implican un riesgo importante de viraje o aceleración de la ciclación en muchos pacientes bipolares (36, 37). Aprender a diferenciar las características clínicas diferenciales entre las depresiones unipolares y bipolares permitiría llevar a cabo una selección más apropiada del tratamiento con las consecuencias clínicas que esto implicaría. Además, a su vez, nos ofrecería información sobre aspectos neurobiológicos implicados (38). Dicha información también podría ser de utilidad al realizar el diagnóstico en casos tales como un primer episodio depresivo, pacientes depresivos con posible sintomatología hipomaniaca en el pasado y pacientes aparentemente unipolares pero con historia familiar de trastorno bipolar, entre otros (39).

La diferenciación entre hipomanía y manía se basa fundamentalmente en la gravedad de los síntomas. Esto puede resultar a menudo insuficiente para distinguirlos, por lo que se recomienda que el diagnóstico se base en la exploración de la fenomenología del síndrome, a lo largo del curso y asentado, generalmente, sobre un temperamento ciclotímico (25). Otro problema añadido es el criterio de duración de los síntomas de hipomanía para poder realizar el diagnóstico. El DSM-IV-TR exige que debe ser un mínimo de cuatro días, aunque algunos autores apoyan que debería ser de dos días (40, 41). De esta manera, pacientes que hubieran sido clasificados como unipolares pasarían a ser diagnosticados de trastorno bipolar II (40). Así pues, establecer los límites de la hipomanía con la normalidad y con la manía resulta difícil. En cualquier caso, el núcleo central del trastorno bipolar es, para muchos autores, la inestabilidad y el curso cíclico de la enfermedad, con cambios y virajes del estado anímico bruscos y diferentes de las oscilaciones típicas normales, así como cambios en los pensamientos, en la actividad psicomotora y la vida social (42).

**TABLA 3. Criterios para el diagnóstico de F31.x trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo [296.5x]**

- A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor.
- B. Previamente se ha presentado al menos un episodio maniaco o un episodio mixto.
- C. Los episodios afectivos en los criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Si se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, *especificar* su estado clínico actual y/o los síntomas:

- Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos/grave con síntomas psicóticos.
- Crónico.
- Con síntomas catatónicos.
- Con síntomas melancólicos.
- Con síntomas atípicos.
- De inicio en el postparto.

Si no se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, especificar el estado clínico actual del trastorno bipolar I o los síntomas del episodio depresivo mayor más reciente:

- En remisión parcial, en remisión total.
- Crónico.
- Con síntomas catatónicos.
- Con síntomas melancólicos.
- Con síntomas atípicos.
- De inicio en el postparto.

Especificar:

- Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica).
- Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores).
- Con ciclos rápidos.

**Criterios para el diagnóstico de F31.8 Trastorno Bipolar II [296.89]**

- A. Presencia (o historia) de uno o más episodios mayores.
- B. Presencia (o historia) de al menos un episodio hipomaniaco.
- C. No ha habido ningún episodio maniaco, ni un episodio mixto.
- D. Los síntomas afectivos en los criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- E. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social/laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Especificar el episodio actual o más reciente:

- Hipomaniaco: si el episodio actual (o más reciente) es un episodio hipomaniaco.
- Depresivo: si el episodio actual (o más reciente) es un episodio depresivo mayor.

**TABLA 3. (continuación)**

- F. Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor.
- G. Previamente se ha presentado al menos un episodio maniaco o un episodio mixto.
- H. Los episodios afectivos en los criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Si se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, *especificar* su estado clínico actual y/o los síntomas:

- Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos/grave con síntomas psicóticos.
- Crónico.
- Con síntomas catatónicos.
- Con síntomas melancólicos.
- Con síntomas atípicos.
- De inicio en el postparto.

Si no se cumplen todos los criterios de un episodio hipomaniaco o depresivo mayor, *especificar* el estado clínico actual del trastorno bipolar II y/o los síntomas del episodio depresivo mayor más reciente (sólo si es el tipo más reciente de episodio afectivo):

- En remisión parcial, en remisión total.
- Crónico.
- Con síntomas catatónicos.
- Con síntomas melancólicos.
- Con síntomas atípicos.
- De inicio en el postparto.

Especificar:

- Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica).
- Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores).
- Con ciclos rápidos.

Los criterios diagnósticos para trastorno bipolar I y II figuran en la tabla 3.

## Diagnóstico en niños y adolescentes

Con respecto al diagnóstico de depresión bipolar en niños y adolescentes, la edad media de inicio del cuadro depresivo es alrededor de los 12 años y aproximadamente la mitad de los niños

desarrollaron un trastorno bipolar hacia los 21 años, lo que indica que si un niño se deprime, la probabilidad de que sea bipolar es alta, cerca del 50%. Si además existe historia familiar de trastorno bipolar el riesgo es todavía mayor. Por tanto, aunque todavía no se haya manifestado claramente una fase maniaca o depresiva, el clínico debería sospechar o plantearse la posibilidad de que se trate de una depresión bipolar.

Además en los niños y adolescentes es más probable encontrar, tanto en las fases depresivas como en las maníacas, un predominio de la irritabilidad y conductas agresivas más que un estado anímico caracterizado por tristeza o euforia, respectivamente (43). Se ha observado también una mayor sensibilidad en niños a los ISRS por su inducción de virajes hacia la manía, e incluso parece que esta sensibilidad es superior a la de los adultos (44).

## Diagnóstico diferencial

### Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Existe un solapamiento de síntomas, como la distraibilidad y la hiperactividad en el trastorno bipolar y TDAH. En un estudio aproximadamente el 90% de los niños que cumplían criterios DSM-III-R para trastorno bipolar también cumplían criterios para TDAH, pero sólo un 25% de los niños diagnosticados de TDAH cumplían criterios para trastorno bipolar (43). El uso de estimulantes puede ofrecer una valiosa información, dado que generalmente se da una buena respuesta entre los niños que presentan sólo TDAH, mientras que los bipolares no obtendrían respuesta a dicho tratamiento, e incluso podrían inducirse episodios maniacos con una irritabilidad y agresividad marcadas. Así pues, el uso de estimulantes podría precipitar el trastorno bipolar a una edad más precoz e incluso empeorar el curso evolutivo de la enfermedad (45).

### Esquizofrenia

El diagnóstico diferencial entre ambos trastornos ha de basarse en la historia longitudinal del trastorno y no tener en cuenta solamente un episodio transversalmente. Así pues, un paciente depri-

mido en el que predominen anhedonia y abulia o con síntomas depresivos residuales podría ser diagnosticado erróneamente de esquizofrénico. Sanchís-Banús ya destacaba la frecuente confusión entre psicosis maniaco-depresiva y esquizofrenia. Es evidente que desde hace años existe una tendencia a infradiagnosticar trastornos bipolares, especialmente en pacientes jóvenes (46). Desde la definición de Kraepelin de ambos trastornos hasta la actualidad se han ido produciendo fluctuaciones en la nosología, con un progresivo estrechamiento de los límites para el diagnóstico de esquizofrenia y un ensachamiento paralelo de los del trastorno afectivo a partir del DSM-III hasta el DSM-IV-TR. Es evidente que esta confusión diagnóstica es trascendente, puesto que priva a muchos pacientes de tratamientos profilácticos eficaces (eutimizantes) e implica tratamientos antipsicóticos prolongados innecesariamente. Una de las claves en el diagnóstico diferencial consiste en comprender que los síntomas psicóticos son inespecíficos y que los síntomas afectivos prevalecen sobre los psicóticos.

### **Trastornos de ansiedad**

Los pacientes bipolares pueden presentar de manera comórbida trastornos de ansiedad. En ocasiones, algunos de los trastornos pueden preceder a un episodio hipomaniaco. No obstante, lo más frecuente es la coexistencia de ambos trastornos, especialmente de la fobia social, el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo (47). Los pacientes con trastorno de ansiedad podrían tener un temperamento de base ciclotímico, ansioso e impulsivo que podría favorecer una evolución hacia un trastorno bipolar II.

### **Trastorno límite de personalidad (TLP)**

En muchas ocasiones resulta difícil diferenciar entre ambos trastornos. La impulsividad y la inestabilidad emocional se dan tanto en el TLP como en el trastorno bipolar, especialmente en el tipo II (48). Akiskal (25) considera que debe priorizarse el tratamiento del trastorno del estado de ánimo por encima del trastorno de personalidad en caso de duda diagnóstica o incluso de comorbilidad.

Generalmente, los pacientes con TLP obtienen una peor respuesta a los antidepresivos y esto podría constituir un indicador. Otros indicadores para validar el diagnóstico se basarían, sobre todo, en el curso y la historia de antecedentes familiares.

## Escalas de evaluación

Los síntomas depresivos son los que tienen un mayor impacto negativo en la vida de los pacientes con trastorno bipolar. El uso de escalas de evaluación puede ser útil para confirmar el diagnóstico, para asegurarse de que se pregunta acerca de todos los posibles síntomas clave, que además se cuantifica la gravedad de la depresión y, finalmente, que se monitoriza la respuesta al tratamiento.

La evaluación de la depresión ha recibido una mayor atención que la evaluación de la manía, por lo que la experiencia en el uso de escalas de evaluación de depresión es superior. Las escalas que más se han utilizado se exponen a continuación. Dichas escalas son las más utilizadas en la práctica clínica, así como en ensayos clínicos controlados, para demostrar la eficacia de determinados fármacos, si bien es cierto que se han usado más para la depresión unipolar que para la bipolar.

### Escala de evaluación de depresión de Hamilton (HDRS o HAM-D; Hamilton) (49)

Se trata de una escala altamente fiable y bien validada, considerada patrón de oro y muchas veces utilizada para comparar nuevas escalas de depresión así como en ensayos clínicos para probar la eficacia de antidepresivos. Se administra siguiendo una entrevista semiestructurada pero con más énfasis en la información que aporta el paciente que en las observaciones directas del evaluador. En la puntuación se puede tener en cuenta además de la información ofrecida por el propio paciente la que pueden aportar el personal de enfermería, familiares o amigos. La duración de la administración de la escala es aproximadamente de unos 30 minutos y los evaluadores necesitan un cierto entrenamiento para su uso.

Originalmente la HAM-D constaba de 17 ítems pero posteriormente surgió otra versión que incluía 21 ítems. Comparada con otras escalas como la de Montgomery-Asberg, se enfatizan más los síntomas somáticos, sobre todo en la versión de 21 ítems, por lo que puede sobrevalorarse o puntuarse de una manera excesiva, por ejemplo, a pacientes mayores que presenten enfermedades físicas. Se evalúan las experiencias de los pacientes a lo largo de la última semana. El grado de gravedad de síntomas está operacionalizado para 17 de los 21 ítems, de manera que los restantes dependen de la opinión más subjetiva del clínico. Algunos clínicos omiten los ítems 18-21 porque no consideran que se mida la intensidad de la depresión (HAM-D-17). 10 ítems se puntúan en una escala de 5 puntos (0-4), dos en una

**TABLA 4.**

Puntuación	Comentario
0-7	No depresión/recuperado
8-15	Depresión leve
16-27	Depresión moderada
≥28	Depresión grave

escala de 4 puntos (0-3) y el resto de ítems en una escala de 3 puntos (0-2). La puntuación máxima posible es 64. Muller y cols. (50) sugirieron el uso de puntos de corte para establecer la gravedad de los síntomas (tabla 4).

El punto de corte de 18 es el que generalmente se selecciona como criterio de inclusión en los ensayos clínicos para el estudio de la eficacia de antidepresivos, de manera que se incluyan aquellos pacientes con un grado de gravedad suficiente de síntomas depresivos como para requerir tratamiento. Por otra parte, el punto de corte de 7 indicaría remisión clínica.

Se ha traducido en diversos idiomas y está adaptada y validada en español por Ramos Brieva y Cordero Villafáfila (51).

### **Escala de evaluación de depresión de Montgomery-Asberg**

Se trata de una escala de evaluación de depresión que consta de 10 ítems, administrada por un evaluador entrenado. El tiempo de

administración oscila entre 15 y 20 minutos. Se diseñó originalmente para evaluar la sensibilidad al cambio en estudios de tratamiento para la depresión. Se ha utilizado extensamente en ensayos clínicos de antidepresivos para la evaluación cuantitativa de los cambios en la sintomatología clínica. Es sencilla de utilizar y su adecuada fiabilidad entre-evaluadores permite que tanto psiquiatras como personal de enfermería puedan usarla. Además, existen guías específicas para su utilización y se ha traducido a diversos idiomas. Comparada con otras escalas como la HAM-D, no se hace tanto énfasis en los síntomas somáticos, por lo que es especialmente útil en aquellos pacientes que presentan comorbilidad con enfermedades médicas.

**Tabla 5.**

Puntuación	Comentario
0-8	No depresión/recuperado
9-17	Depresión leve
18-34	Depresión moderada
≥35	Depresión grave

Cada ítem se evalúa en una escala de 7 puntos (0-6) y la puntuación máxima total es 60. También se han sugerido para esta escala puntos de corte tal y como se muestran en la tabla 5 (50):

Parece ser que la MADRS es más sensible al cambio que la HAM-D. Se encuentra disponible en diversos idiomas, está adaptada y validada en español por Lobo y cols. (52).

### **Inventario de depresión de Beck (BDI)**

Es una de las escalas más antiguas (53) y se ha utilizado también de manera muy extendida. Se desarrolló inicialmente para evaluar la eficacia de la psicoterapia en la depresión, y probablemente por este motivo se hace un especial énfasis en los síntomas cognitivos. Consta de 21 ítems y es una escala autoadministrada; discrimina adecuadamente entre sujetos deprimidos y no deprimidos y es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento aunque quizá

no sea tan útil para determinar la gravedad del episodio. Se ha utilizado poco en investigación para el trastorno bipolar. Cada ítem puede ser puntuado desde 0 (ausente/normal) hasta 3 (mayor gravedad), con una puntuación máxima de 63. Por lo general, pun-

**Tabla 6.**

Puntuación	Comentario
0-10	No depresión/normalidad
11-16	Alteración anímica leve
17-20	Depresión clínica borderline
21-30	Depresión moderada
31-40	Depresión grave
≥40	Depresión extrema

tuciones superiores a 18 son indicativas de depresión significativa. Los puntos de corte se reflejan en la tabla 6.

### **Bech-Rafaelsen Melancolía Scale (MES)**

Escala de evaluación de la intensidad de los síntomas depresivos. La versión original consta de 11 ítems. Se puntúa mediante una escala de respuesta tipo Likert de 0 a 4 puntos para cada ítem, con una puntuación total entre 0 y 44 puntos. La puntuación entre 0 y 5 se considera criterio de no existencia de depresión, entre 6 y 9 de depresión moderada, entre 10 y 14 de depresión aunque sin llegar a la categoría mayor, mientras que una puntuación de 15 o más es criterio definitivo de depresión mayor (54-55). Aunque existe una versión en castellano de la escala MES (56) no hay estudios psicométricos sobre ella en nuestro país más allá de una primera

**Tabla 7.**

Puntuación	Comentario
0-5	No depresión/normalidad
6-9	Depresión moderada
10-14	Depresión sin llegar a depresión mayor
≥15	Depresión mayor

aproximación a su validez de constructo mediante análisis factorial (57). Los puntos de corte se reflejan en la tabla 7.

## CGI-BP

Spearing y cols. (58) proponen una escala con tres ítems: depresión, manía y general, cada uno de los cuales es evaluable en una línea de siete puntos que gradúan la gravedad del sujeto en cada ítem desde normal hasta muy grave. Modificada por Vieta y cols. (59) CGI-BP-M, la escala de impresión clínica global para el trastorno bipolar modificada permite una evaluación del curso tanto a corto como a largo plazo. Es una escala heteroaplicada, ya que es frecuente que el paciente bipolar no tenga una buena autocrítica e introspección, aunque se han hecho intentos de desarrollar escalas autoaplicadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-7.
2. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK: Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804-8.
3. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr., Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russell JM, Sachs GS, Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1873-5.
4. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-9.
5. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gasto C. Personality disorders in bipolar II patients. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 245-8.
6. Benazzi F, Rihmer Z. Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis. *Psychiatry Res* 2000; 93: 257-62.

7. Papadimitriou GN, Dikeos DG, Daskalopoulou EG, Soldatos CR. Co-occurrence of disturbed sleep and appetite loss differentiates between unipolar and bipolar depressive episodes. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2002; 26: 1041-5.
8. Abrams R, Taylor MA. A comparison of unipolar and bipolar depressive illness. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1084-7.
9. Brockington IF, Altman E, Hillier V, Meltzer HY, Nand S. The clinical picture of bipolar affective disorder in its depressed phase. A report from London and Chicago. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 558-62.
10. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-23.
11. Benazzi F, Akiskal HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravena-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord* 2001; 67: 115-22.
12. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
13. Reich T, Winokur G. Postpartum psychoses in patients with manic depressive disease. *J Nerv Ment Dis* 1970; 151: 60-8.
14. Kadmas A, Winokur G, Crowe R. Postpartum mania. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 551-4.
15. Otero A. *Trastornos bipolares y ciclo reproductivo femenino* in Edited by Vieta E, Gasto C. Barcelona: Springer-Verlag; 1997.
16. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 51-5.
17. Bowden CL. Treatment options for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 1): 3-6.
18. Thase ME. Bipolar depression: issues in diagnosis and treatment. *Harv Rev Psychiatry* 2005; 13: 257-71.
19. Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorín JM, Bourgeois M, Fraud JP, Chatenet-Duchene L. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998; 50: 163-73.
20. El Mallakh RS, Ghaemi SN. *Bipolar Depression: A comprehensive guide* American Psychiatric Publishing; 2006.

21. Martínez-Arán A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 39-46.
22. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-70.
23. Balanza-Martínez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercos C, Vieta E, Gómez-Beneyto M. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 113-9.
24. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 212-6.
25. Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review in *Bipolar Disorders*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry Edited by Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N. Chichester, John Wiley and Sons, Ltd, 2002.
26. Benazzi F. Depression with racing thoughts. *Psychiatry Res* 2003; 120: 273-82.
27. Benazzi F. Bipolar II versus unipolar chronic depression: a 312-case study. *Compr Psychiatry* 1999; 40: 418-21.
28. Hantouche EG, Akiskal HS. Bipolar II vs. unipolar depression: psychopathologic differentiation by dimensional measures. *J Affect Disord* 2005; 84: 127-32.
29. Benazzi F. Bipolar depression and melancholia. Comments on Parker et al. 'The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia'. *J Affect Disord* 2000; 59: 217-24. *J Affect Disord* 2002; 72: 201-2.
30. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67: 45-59.
31. Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 98-101.
32. Reinares M, Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Torrent C, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Sánchez-Moreno J. Impact of a psychoeduca-

tional family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 312-9.

33. Post RM. The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 5-10.

34. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52: 135-44.

35. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003; 73: 19-32.

36. Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 508-12.

37. Goldberg JF, Ghaemi SN. Benefits and limitations of antidepressants and traditional mood stabilizers for treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord* 2005; 65: 3-12.

38. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 225-31.

39. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 2004; 6: 530-9.

40. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (Suppl 2): S43-S50.

41. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445-57.

42. Bourgeois M. What is disordered in bipolar disorder in *Bipolar Disorders*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry. Edited by Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N. Chichester, John Wiley and Sons, Ltd, 2002.

43. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone SV, Mundy E, Menhin D. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 867-76.

44. Baldessarini RJ, Faedda GL, Hennen J. Risk of mania with antidepressants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 298-9.

45. Delbello MP, Soutullo CA, Hendricks W, Niemeier RT, McElroy SL, Strakowski SM. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar Disord* 2001; 3: 53-7.
46. González-Pinto A, Gutiérrez M, Mosquera F, Ballesteros J, López P, Ezcurra J, Figuerido JL, De León J. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998; 50: 41-4.
47. Perugi G, Akiskal HS, Toni C, Simonini E, Gemignani A. The temporal relationship between anxiety disorders and (hypo)mania: a retrospective examination of 63 panic, social phobic and obsessive-compulsive patients with comorbid bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001; 67: 199-206.
48. Benazzi F. Borderline personality-bipolar spectrum relationship. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 68-74.
49. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
50. Muller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2000; 60: 137-40.
51. Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafafila A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res* 1988; 22: 21-8.
52. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal Re R, Badia X, Baro E. [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Med Clin (Barc.)* 2002; 118: 493-9.
53. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
54. Bech P. The Bech-Rafaelsen Mania Scale in clinical trials of therapies for bipolar disorder: a 20-year review of its use as an outcome measure. *CNS Drugs* 2002; 16: 47-63.
55. Bech P. The Bech, Hamilton and Zung scales for mood disorders: screening and listening. A twenty years update with reference to DSM-IV and ICD-10., Second revised edition ed. Berlin: Springer-Verlag; 1996.
56. Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Breve compendio de las escalas de evaluación para los estados de ansiedad, depresión, manía y esquizofrenia con los síndromes correspondientes en DSM-III. Barcelona: Espaxs, SA; 1988.
57. Marcos T, Salamero M. Factor study of the Hamilton Rating Scale for Depression and the Bech Melancholia Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 178-81.

## EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL TRATAMIENTO

### DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR

PROF. EDUARD VIETA I PASCUAL  
DRA. ANABEL MARTÍNEZ-ARÁN  
DR. JOSÉ SÁNCHEZ-MORENO

*Programa de Trastornos Bipolares.  
Hospital Clinic Universitario. IDIBAPS, Barcelona*

### Tratamiento farmacológico

Generalmente, y a lo largo de décadas, se ha prestado una mayor atención a los episodios maníacos de la enfermedad y a su tratamiento. Sin embargo, las fases depresivas no han recibido el mismo grado de atención a pesar de que los pacientes suelen consultar más al psiquiatra cuando se encuentran deprimidos, pasan más tiempo deprimidos que maníacos o hipomaniacos, presentan un mayor riesgo suicida y parece ser que la clínica depresiva es la que tiene un mayor impacto en la calidad de vida y en el deterioro funcional del paciente bipolar, por lo que supone un coste económico superior al de la manía.

#### Litio

El litio ha demostrado eficacia en la depresión bipolar aguda. Aunque en los estudios se utilizaron muestras pequeñas y diseño cruzado, es uno de los fármacos mejor estudiados. Los estudios controlados muestran una mejoría significativa en un elevado porcentaje de pacientes deprimidos, alrededor del 68% (1, 2), similar a la respuesta esperada con antidepresivos en depresión unipolar y superior al 51% de respuesta obtenida con litio en depresión unipolar (3). Con respecto a la eficacia comparativa con los antidepresivos, existen cuatro estudios aleatorizados y con diseño paralelo entre litio y antidepresivos tricíclicos en los que las diferencias de eficacia no son concluyentes (4). Existen evidencias, tanto en estudios de litio en monoterapia (5, 6) como combinado con antidepresivos (7), de que dosis más altas de litio son más efectivas para tratar y preve-

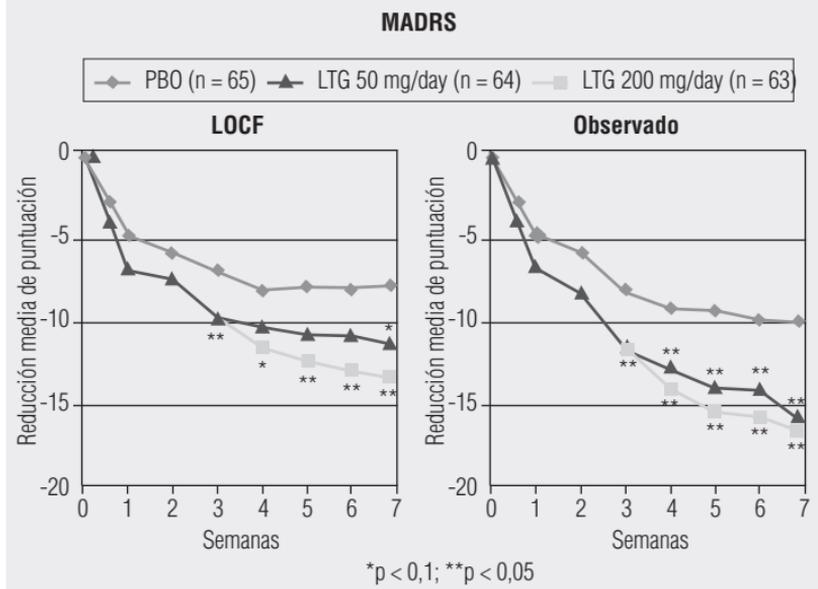
nir síntomas depresivos que el uso de dosis bajas. La aparente superioridad de litio + antidepresivo se dio cuando los niveles de litio estaban por debajo de 0,8 mEq/l confirmando que cuando la dosis de litio es la adecuada tiene eficacia antidepresiva en monoterapia. La rapidez de acción (baja), el estrecho margen de seguridad y los efectos secundarios son los principales inconvenientes del litio, unidos al hecho de que muchos pacientes presentan fases depresivas aun estando en tratamiento con litio.

## Lamotrigina

Este antiepiléptico ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar. En un ensayo controlado doble ciego, la eficacia de la lamotrigina a dosis de 50 y 200 mg fue superior al placebo en pacientes deprimidos bipolares I, evidenciándose una mejoría clínica a partir de la tercera semana y una mejor respuesta utilizando la dosis más alta (8). Aunque no se logró demostrar eficacia frente al placebo en la medida principal para evaluar la mejoría (HAM-D), sin embargo sí se observaron cambios significativos en la CGI y la MADRS, tal y como puede observarse en la figura 1. Bowden y cols. (9) en otro estudio doble ciego y placebo controlado en pacientes deprimidos bipolares I y II tampoco encontraron ventaja de lamotrigina sobre placebo, probablemente por la alta respuesta a placebo de nuevo. Sin embargo, en otro estudio comparativo entre lamotrigina, gabapentina y placebo aplicados a pacientes resistentes cicladores rápidos, la lamotrigina se mostró superior al placebo, pero no sucedió lo mismo con gabapentina (10). La tasa de respuesta fue del 52% en el grupo de lamotrigina, estadísticamente superior a la hallada en los grupos tratados con gabapentina (26%) y placebo (23%).

Prácticamente no hay estudios que comparen la lamotrigina y los antidepresivos en el tratamiento de la depresión bipolar. Schaffer y cols. (11) presentaron un estudio aleatorizado doble ciego en el cual se comparaba lamotrigina y citalopram en pacientes deprimidos tratados con un eutimizante ( $n = 20$ ) y no se observaron diferencias entre los dos grupos.

En muchos casos, lamotrigina puede combinarse con otros tratamientos, sea con litio, con otros antiepilépticos, con antidepresivos

**FIGURA 1. Lamotrigina vs. placebo en depresión bipolar**

Fuente: Calbrese JR, et al. *J Clin Psychiatry*1999; 60:79-88.

o con antipsicóticos. Tampoco hay ningún problema para asociarla a benzodiacepinas. Las principales interacciones que deben tenerse en cuenta son con otros antiepilépticos como valproato y carbamacepina. Valproato inhibe parcialmente el metabolismo de lamotrigina y, por tanto, puede aumentar los niveles en sangre de la misma. Esto es especialmente relevante a la hora de iniciar el tratamiento con lamotrigina. Si el paciente ya toma valproato será necesario titular más lentamente de lo habitual lamotrigina, recomendándose generalmente una titulación a mitad de la dosis habitual, comenzando con 12,5 mg/día durante dos semanas, para subir a 25 mg/día durante dos semanas más, y posteriormente un aumento semanal de 50 en 50 mg/día hasta alcanzar una dosis diana comprendida entre los 100 y los 200 mg/día. Contrariamente, la combinación con carbamacepina, que es un inductor enzimático, permite una titulación más rápida y unas dosis mayores para alcanzar niveles óptimos de lamotrigina. De este modo, se puede comenzar con 50 mg/día y aumentar 50 mg/día más a las dos semanas, para alcanzar los 200-400 mg/día como dosis de mantenimiento. La combi-

nación con litio es segura y además aconsejable en muchos casos para conseguir una profilaxis efectiva no sólo de las fases depresivas sino también de las maníacas o hipomaniacas. En principio no se plantean dificultades en la combinación con antipsicóticos atípicos o con la mayor parte de antidepresivos y benzodiacepinas.

Los casos de síndrome de Stevens-Johnson o exantema son extremadamente raros y en la mayor parte de ellos la interrupción del tratamiento y un tratamiento sintomático son suficientes para revertir la situación. La lamotrigina es un fármaco generalmente bien tolerado y con una titulación correcta, como es una titulación lenta, se minimizan los riesgos. Los ensayos clínicos realizados en pacientes bipolares han demostrado la seguridad del fármaco y la aparición del exantema grave ha sido rarísima (0,1%) y en ningún caso ha comportado el fallecimiento de ningún paciente.

### Otros antiepilépticos

No existen evidencias científicas sólidas acerca de la eficacia de otros antiepilépticos en el tratamiento de la depresión bipolar, al menos con estudios controlados doble-ciego.

El valproato podría ser eficaz en depresión bipolar si se combina con litio alcanzando una respuesta similar al uso de litio o valproato junto con antidepresivos (12). Recientemente se han aportado datos sobre la eficacia del valproato en el tratamiento de la depresión bipolar a través de un pequeño ensayo doble ciego controlado (13). Con la carbamacepina sucede algo similar, se dispone de datos procedentes de estudios abiertos, pero no existen disponibles datos que avalen su eficacia a partir de ensayos controlados aleatorizados doble-ciego con muestras suficientes. Uno de los principales problemas de los estudios controlados es que a menudo han incluido conjuntamente pacientes deprimidos bipolares y unipolares. No obstante, cuando se combinan los hallazgos procedentes de cuatro estudios controlados y ocho estudios abiertos, la tasa de respuesta en depresión a la carbamacepina fue del 55% (14). Con respecto a los nuevos antiepilépticos, excepto en el caso de la lamotrigina, el resto de anticonvulsivantes más recientes no han demostrado todavía claramente propiedades estabilizadoras y, menos, efectos antidepresivos.

## Antidepresivos

No ha existido demasiada tradición de evaluar por separado la eficacia de los antidepresivos en pacientes unipolares o bipolares. Además, actualmente, los pacientes con depresión bipolar suelen estar excluidos de los ensayos fase II y fase III con los nuevos antidepresivos.

Debido a que, tradicionalmente, en la clínica la depresión bipolar se ha tratado también con los antidepresivos, no ha estado en el orden del día demostrar su eficacia en esta muestra. Sólo se han realizado contados estudios en la depresión bipolar para investigar si los antidepresivos no son eficaces en la depresión bipolar o no tan útiles como en la depresión unipolar. Un reciente metaanálisis pone en evidencia la escasez de estudios especializados en el área de la depresión bipolar (15). Por otro lado, y aunque fueron incluidos pocos estudios —12 investigaciones con 1.088 pacientes— se concluyó que los antidepresivos son efectivos en el tratamiento de la depresión bipolar. Una de las cuestiones es la creencia de que el riesgo de inducir una ciclación rápida o viraje a manía sea un asunto más importante que el beneficio esperable por el tratamiento antidepresivo.

Dentro de los antidepresivos tricíclicos, ha sido la **imipramina** la más investigada en el trastorno bipolar. En 1989, Cohn y colaboradores (16) realizaron un estudio en 89 pacientes con depresión bipolar que recibieron imipramina o fluoxetina en un diseño doble ciego. El 60% con fluoxetina, el 40% con imipramina y el 17% con placebo respondieron a cada tratamiento. Un 25% de los pacientes incluidos empleaban litio como medicación concomitante. Los factores limitantes del estudio fueron las relativamente altas dosis de fluoxetina administradas en comparación con la de imipramina y que en el grupo de fluoxetina había más pacientes con litio como terapia añadida. Dos pacientes desarrollaron un viraje a (hipo)manía en el grupo con imipramina.

En el mismo año, Baumhackl y cols. (17) publicaron un estudio con 223 pacientes, 33 con el diagnóstico de bipolar, en el que comparaban el inhibidor reversible de la MAO **moclobemida** frente a imipramina. Ambos fármacos parecieron ser equivalentes tanto en los pacientes unipolares como en los bipolares. Dentro del heterogéneo grupo de los pacientes deprimidos 10 recibían litio adicional-

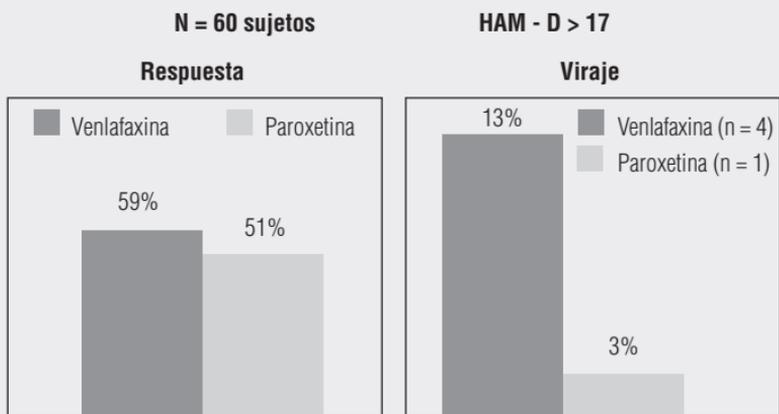
mente, pero no queda claro si se trataba de pacientes bipolares o unipolares. Un paciente con moclobemida sufrió un viraje a (hipo)manía.

Un resultado similar se observó en otro estudio que comparaba moclobemida frente a imipramina en 156 pacientes bipolares (18). En ambos grupos se trató previamente a los pacientes con litio, carbamazepina o antipsicóticos y se les incluyó en un ensayo de 8 semanas de duración. No se encontraron diferencias entre los pacientes que recibían moclobemida e imipramina. En contraste con el estudio de Baumhackl, dos pacientes en el grupo de moclobemida y seis en el de imipramina desarrollaron síntomas de (hipo)manía. En otro ensayo doble ciego, 56 pacientes bipolares I y II (19) recibieron el clásico inhibidor de la MAO tranilcipromina o imipramina sin estabilizadores del estado de ánimo. Tras seis semanas respondieron un 75% de los pacientes con tranilcipromina y un 37% con imipramina. Se concluyó con la superioridad de la tranilcipromina para el subtipo anérgico de la depresión bipolar. En este estudio los cambios a hipomanía fueron más frecuentes: cinco pacientes con imipramina y tres con tranilcipromina desarrollaron este acontecimiento adverso.

Un estudio por Vieta y cols. (20) comparó venlafaxina frente a paroxetina en 60 pacientes con depresión bipolar. Un 59% de los pacientes con venlafaxina y un 51% con paroxetina cumplían los criterios de respuesta de una reducción del 50% en la Hamilton Depression Scale (figura 2). La tasa de cambio a hipomanía fue del 13% con venlafaxina y 4% para paroxetina. Posteriormente, la venlafaxina se ha asociado igualmente a un mayor riesgo de virajes (21).

En una investigación realizada por Tohen y cols. (22) con una muestra más grande de pacientes (N = 456) en donde se comparó olanzapina con fluoxetina y placebo. Durante las ocho semanas tanto la olanzapina sola como con la fluoxetina añadida presentaban diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo. Desde la cuarta semana a la octava la combinación de olanzapina con fluoxetina también alcanzó superioridad respecto a la olanzapina en monoterapia.

Dos publicaciones más de la *Stanley Network* (23, 24) sugieren que los antidepresivos podrían tener su lugar, en combinación con un estabilizador del estado de ánimo, en la terapia de mantenimiento de la depresión bipolar.

**FIGURA 2. Venlafaxina vs. paroxetina en trastorno bipolar**

Ambos fármacos tienen una eficacia similar, pero un perfil NA presenta un mayor riesgo de viraje

Fuente: Vieta E, et al. J Clin Psychiatry 2002; 63: 508-512.

Algunos de los estudios citados presentan limitaciones metodológicas debido a la ausencia de grupos controlados con placebo y a la muestra pequeña de pacientes. No obstante, la impresión general permite rechazar la hipótesis de que los antidepresivos no funcionarían en la depresión bipolar o al menos no tan eficazmente como en la depresión unipolar.

Por otra parte, un tratamiento con un estabilizador del estado de ánimo en monoterapia para la depresión bipolar conlleva el riesgo de un insuficiente control de la tendencia suicida o una prolongación de la sintomatología. En cualquier caso, no se ha encontrado ninguna evidencia de que los antidepresivos no puedan funcionar en la depresión bipolar o no sean tan efectivos como en la depresión unipolar.

El riesgo de viraje se encuentra entre el 30 y el 70% para los antidepresivos tricíclicos, y es probablemente menor en el caso de los antidepresivos modernos como los ISRS. Se han descrito tasas de viraje significativamente superiores con venlafaxina que con bupropion y otros inhibidores de la recaptación, probablemente por los efectos noradrenérgicos de la venlafaxina. Parece ser que el riesgo de viraje es superior para los pacientes bipolares I que para los II, lo que

plantea la necesidad de formular recomendaciones terapéuticas completas diferenciales en función de la tipología (20, 21, 25).

Así pues, si se decide usar un antidepresivo, los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina son de elección por su eficacia razonable y su riesgo bajo-moderado de virajes, y sólo cuando fallan debe intentarse con venlafaxina, tricíclicos o incluso con los inhibidores de la monoaminoxidasa.

## Antipsicóticos

Hasta hace relativamente poco tiempo no se ha empezado a estudiar la utilidad de los antipsicóticos para la depresión bipolar mediante ensayos clínicos rigurosos. Parece ser que los antipsicóticos atípicos podrían utilizarse más allá de las depresiones psicóticas, donde ya existe una amplia experiencia con los neurolépticos clásicos, y en los últimos años han surgido varios estudios, de los que cabe destacar cuatro por su rigor metodológico, que indican que existe ciertamente un lugar para el uso de estos fármacos también en las fases depresivas. A lo largo de este capítulo estudiaremos la eficacia, la seguridad y el posible mecanismo de acción de los antipsicóticos en la depresión bipolar.

### *Antipsicóticos convencionales*

Los antipsicóticos han sido ampliamente utilizados desde que fueron introducidos en la práctica clínica para el tratamiento de los trastornos afectivos; no obstante, esta práctica está apoyada por escasos estudios controlados. En la práctica, los neurolépticos han sido utilizados en las depresiones bipolares con síntomas psicóticos con buenos resultados pero casi siempre en combinación con antidepresivos, estabilizadores del humor o ambos (26). Apenas hay datos procedentes de estudios controlados, pero, en general, la impresión es que los antipsicóticos convencionales son eficaces como antimaniacos pero no como antidepresivos, a diferencia del litio, e incluso podrían agravar o precipitar la aparición de sintomatología depresiva (27, 28).

### *Antipsicóticos atípicos*

Los antipsicóticos atípicos podrían reducir o anular el riesgo comentado antes para los convencionales de precipitar, o por lo menos no

prevenir, el viraje hacia un episodio depresivo. Desde el punto de vista farmacodinámico, esto estaría relacionado tanto con su menor potencia antidopaminérgica, como con su disociación rápida del receptor y con su afinidad por receptores serotoninérgicos (29, 30).

### Olanzapina

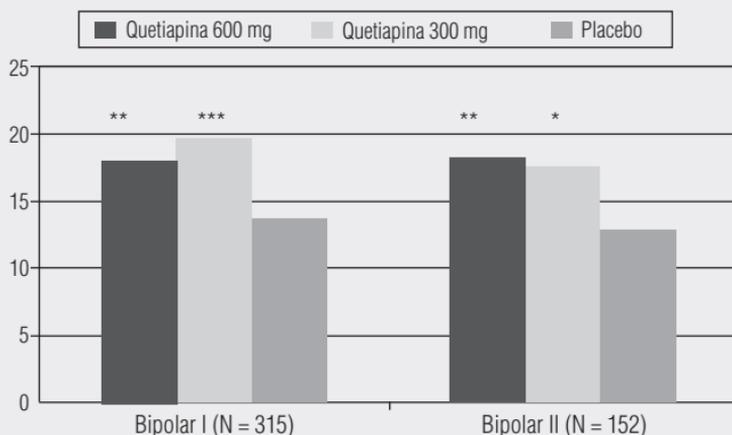
La olanzapina demostró, en un estudio reciente, no ser mejor que el haloperidol en eficacia antimaniaca, pero sí respecto a su capacidad de prevenir un episodio depresivo tras el episodio maniaco (31). Posteriormente, un ensayo a doble ciego con control de placebo en pacientes bipolares deprimidos (22) demostró que la olanzapina era superior al placebo, pero la combinación de olanzapina y fluoxetina era significativamente mejor que el placebo y que la olanzapina sola. La mejoría observada con el antipsicótico atípico fue debida en parte, pero no exclusivamente, a su acción sobre la ansiedad, el apetito y el sueño. En todos los casos, no obstante, la combinación del atípico con el antidepresivo fue más eficaz. Recientemente se ha realizado un segundo ensayo controlado doble ciego, en este caso comparativo con lamotrigina, de la combinación a dosis fijas de olanzapina y fluoxetina. El ensayo evaluó la eficacia a las siete semanas y a los seis meses, y los resultados indicaron que la combinación de olanzapina con fluoxetina tenía un inicio de acción más rápido que la lamotrigina, aunque no se encontraban diferencias significativas al final del estudio (32). No obstante, se produjo un mayor aumento de peso en el grupo tratado con olanzapina y fluoxetina.

### Quetiapina

El antipsicótico que dispone de datos más sólidos para la depresión bipolar es, sin lugar a dudas, la quetiapina. La quetiapina ha sido ensayada en dos estudios de diseño muy similar, denominados BOLDER I y BOLDER II. El primero (33) demostró que tanto 300 mg como 600 mg de quetiapina en monoterapia eran más eficaces que el placebo en pacientes bipolares deprimidos. En el segundo (34), se pudo demostrar además que la eficacia era cierta tanto para bipolares de tipo I como para los de tipo II (figura 3). En ambos estudios la eficacia alcanzó prácticamente todos los ítems de la escala de Montgomery-Asberg, incluyendo los síntomas con-

**FIGURA 3. Venlafaxina vs. paroxetina en trastorno bipolar**

Mejoría en la MADRS

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ 

Estudio BOLDER II, en el que se muestra que la quetiapina a dosis de 300 mg/día o 600 mg/día es más eficaz que el placebo en pacientes bipolares deprimidos, tanto de tipo I como de tipo II (Thase et al, 2006).

siderados «nucleares» de la depresión. Una cuestión que puede surgir con el tratamiento de la quetiapina es a la hora de seleccionar la dosis óptima y la velocidad de titulación. Los pacientes maníacos pueden requerir dosis mayores en un principio, y a continuación dosis más reducidas. En cambio, cuando se usa como tratamiento de la depresión bipolar las dosis podrían ser menores, ya que los ensayos BOLDER I y II ya indicaron que 300 mg tenían una eficacia similar a 600. En un estudio con una muestra de 14 pacientes cicladores rápidos, la dosis media de quetiapina utilizada como tratamiento coadyuvante a los eutimizantes fue significativamente diferente de acuerdo con la polaridad del episodio y la duración del tratamiento (35). No se dispone de datos controlados de quetiapina en trastorno bipolar más allá de las doce semanas, hasta la fecha.

#### Otros atípicos

Los demás atípicos no disponen todavía de datos procedentes de ensayos clínicos, pero algunos de ellos podrían resultar eficaces, si se confirman los resultados de los estudios abiertos y observacio-

nales. La **risperidona** se mostró útil a dosis bajas asociada a anti-depresivos y estabilizadores en un estudio multicéntrico en el que se reclutó a 33 pacientes bipolares en fase depresiva (36). En un ensayo reciente aleatorizado, pacientes deprimidos resistentes al tratamiento con estabilizador y antidepresivos fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con lamotrigina, inositol o risperidona durante dieciséis semanas. Los resultados indicaron que la tasa de recuperación con lamotrigina fue del 23,8% mientras que con inositol y risperidona fueron 17,4 y 4,6% respectivamente. El **aripiprazol** posee un mecanismo de acción que lo hace particularmente atractivo para el tratamiento de las depresiones bipolares, especialmente como potenciador, y comienza a haber algunos datos preliminares, de carácter abierto, tanto en depresión bipolar (37) como unipolar (38, 39). Recientemente Dunn y cols. (40) realizaron el primer estudio abierto prospectivo, de seis semanas de duración, no aleatorizado para investigar la eficacia y seguridad del aripiprazol en la depresión bipolar, obteniendo datos positivos de su efectividad en el tratamiento de la depresión bipolar.

Otros fármacos que no han sido estudiados pero podrían resultar eficaces son la ziprasidona y, naturalmente, la clozapina, a pesar de sus limitaciones en cuanto a seguridad (28). No debe olvidarse la posible acción antisuicida de la clozapina, bien demostrada en la esquizofrenia (41). No hay datos sobre amisulpiride, aunque existen estudios que sugieren que a dosis bajas podría funcionar en la distimia (42) y en la depresión unipolar (43).

Cada vez hay más datos que apoyan el uso de antipsicóticos atípicos en la fase depresiva del trastorno bipolar. Su utilidad no se limita a los casos en los que hay síntomas psicóticos, agitación o insomnio, sino que se extiende al síndrome depresivo completo, y además los ensayos han demostrado que pueden ser eficaces incluso en monoterapia. Los cuatro ensayos clínicos controlados que se han realizado hasta la fecha han evaluado dos fármacos, la olanzapina y la quetiapina, con buenos resultados. Probablemente dentro de poco podamos saber algo más acerca del perfil de acción de estos fármacos en la fase depresiva del trastorno bipolar y sabremos si otros atípicos ofrecen las mismas garantías de eficacia. Las dos principales virtudes de los antipsicóticos atípicos en la depresión bipolar son el bajo riesgo de viraje hacia la manía (comparable o infe-

rior al placebo) y su rapidez de acción (superior al placebo y a la lamotrigina, y posiblemente a los antidepresivos). Sin embargo, sus dos principales inconvenientes son la ausencia de ensayos controlados a largo plazo partiendo de fase depresiva (el período máximo estudiado son seis meses, en un ensayo comparativo entre olanzapina más fluoxetina *versus* lamotrigina, con mayor rapidez de acción de la terapia combinada pero sin diferencias de eficacia a los seis meses, Brown y colaboradores (32), y sus efectos adversos, incluyendo efectos extrapiramidales [incluso con quetiapina, ver Calabrese y cols. (33)], y sobre todo síndrome metabólico y aumento de peso.

## Tratamiento psicológico

La incorporación de los tratamientos psicológicos al tratamiento de los trastornos bipolares ha sido hasta hace bien poco un tema bastante controvertido, puesto que estamos hablando de una enfermedad con un demostrado sustrato genético y bioquímico y en la que las intervenciones no han sido evaluadas rigurosamente hasta hace relativamente poco tiempo, en un área en la que los psicofármacos desempeñan un papel central. Era lógico, por lo tanto, que se acogiera con escepticismo el hecho de que la intervención psicológica pudiera aportar un valor añadido al tratamiento farmacológico. A pesar de todo ello, ha existido siempre cierto consenso entre los profesionales de la salud mental en la utilidad de la psicoterapia para complementar el tratamiento farmacológico en las depresiones bipolares. La combinación de psicoterapia y farmacoterapia fue juzgada por cerca del 85% de los psiquiatras canadienses encuestados como la primera opción en el tratamiento de la depresión bipolar, mientras que sólo un 15% optaría por iniciar el tratamiento únicamente con psicofármacos (44). Lamentablemente, en el mismo estudio, más de la mitad de los profesionales escogería una psicoterapia «eclectica» para tratar un trastorno bipolar —sin que se defina qué se entiende por psicoterapia ecléctica ni que exista evidencia científica sobre su eficacia—, cerca de un 20% escogería una terapia de tipo cognitivo-conductual (TCC) —que en su misma concepción también es hasta cierto punto «eclectica», al fusionar lo cognitivo y lo conductual— y menos de

un 5% juzgaba como adecuada la intervención de tipo psicoeducativo —que hasta la fecha es la que cuenta con más pruebas a su favor (45-47). Ello nos da una idea de hasta qué punto las derivaciones a psicoterapia se realizan de un modo intuitivo, sin criterios para decidir cuándo es adecuado un determinado tratamiento. La implementación de tratamientos psicológicos en el trastorno bipolar debe ser siempre llevada a cabo por expertos que aglutinen experiencia clínica en el manejo de los trastornos bipolares y conocimientos suficientes sobre psicoterapia.

Por tanto, intentaremos hacer una breve revisión de las intervenciones psicológicas que han mostrado cierta utilidad en el manejo de la depresión bipolar, entrando en consideraciones sobre las diferencias entre la intervención en depresión unipolar y bipolar y sobre qué psicoterapia es la más apropiada para cada caso, en función de los datos científicos disponibles.

### **Intervenciones apropiadas en la depresión bipolar**

En principio, los tratamientos psicológicos deberían someterse a las mismas leyes que gobiernan la evaluación de otro tipo de tratamientos. Parece obvio que no todas las intervenciones psicológicas son útiles en el tratamiento de la depresión bipolar; hay muchas intervenciones psicológicas de cierta utilidad en otros trastornos que o bien no serían aplicables o bien no serían eficaces en el abordaje de la depresión bipolar.

Sin embargo, es cierto que la indicación de una psicoterapia debe hacerse atendiendo a la individualidad. Su inteligencia, su nivel cultural, su motivación y su capacidad de introspección son, sin duda, factores a tener en cuenta. No obstante, tampoco nos parece que dichas variables hagan de la psicoterapia una excepción; también para la prescripción de un fármaco se atiende a aspectos particulares, como enfermedades médicas subyacentes, sintomatología predominante o historia personal de respuesta a otros tratamientos. A veces se ha abusado de los factores individuales para justificar enfoques que no han demostrado su eficacia de forma científica.

Las intervenciones psicológicas que prometen mejores resultados en la depresión bipolar aguda son, si nos centramos en la rigurosi-

dad de los datos, la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia interpersonal. Ambos tratamientos han demostrado su eficacia en el abordaje de la depresión unipolar y, a pesar de que serían necesarios más estudios controlados para realizar tal afirmación de un modo contundente, se observan como estrategias válidas para el tratamiento de la depresión bipolar sin síntomas psicóticos en distintas guías clínicas de prestigio internacional (48). Las guías clínicas norteamericanas de consenso de expertos sitúan a la terapia psicológica como paso siguiente, tras la optimización de dosis de eutimizantes, en el tratamiento de la depresión bipolar, al mismo nivel que los antidepresivos o la TEC. Es evidente que la inclusión de un tratamiento psicológico es potencialmente menos arriesgado —en términos de seguridad— que la prescripción de un antidepresivo en lo que se refiere a inducción de (hipo)manía o efectos secundarios somáticos. Sin embargo, a veces se olvida que también la psicoterapia puede tener efectos secundarios, especialmente psicológicos. Respecto a la inducción de virajes, a pesar de que existen casos anecdóticos de hipomanía tras TCC (49), no existe ninguna razón suficiente para considerar tal riesgo como cierto. En nuestra opinión, debemos ser cautos en la consideración de la relación entre seguridad y eficacia en los pacientes depresivos, sobre todo si tenemos en cuenta que la falta de ambición en el tratamiento antidepresivo implica un riesgo suicida elevado para muchos pacientes bipolares (50). En este sentido, en el caso del trastorno bipolar no podemos situar la psicoterapia al mismo nivel que los antidepresivos o la TEC, sobre todo porque el perfil de paciente respondedor es muy distinto para los tres tratamientos. Por otra parte, están surgiendo nuevas alternativas para el tratamiento de la depresión bipolar que no parecen aumentar el riesgo de viraje hacia la manía o la hipomanía, como la lamotrigina o ciertos antipsicóticos atípicos (51).

La psicoterapia podría ser el tratamiento de primera elección —coadyuvante al eutimizante, claro— en el caso de depresiones bipolares moderadas en pacientes cicladores rápidos o bipolares tipo II, en los que se debe ser especialmente cauto en el uso de antidepresivos. Hay casos descritos de la utilidad de la TCC en el tratamiento de la ciclación rápida (52). Con ello no excluimos a la psicoterapia del tratamiento de la depresión bipolar grave: en la misma puede tener

un papel decisivo —junto al/los eutimizantes y antidepresivos— en la prevención del riesgo suicida. En las mismas guías, coincidiendo con una opinión generalizada entre los psiquiatras, se indica que la psicoterapia estaría especialmente indicada para aquellos episodios que hayan tenido un desencadenante de tipo psicosocial. De la misma forma que situar a la psicoterapia al mismo nivel que los antidepresivos o la TEC es excesivo y amplía peligrosamente el uso de tratamientos psicológicos de forma casi exclusiva, vincular la psicoterapia a episodios con desencadenantes psicosociales es, por una parte, altamente inespecífico y demasiado restrictivo y podría limitar el uso de los tratamientos psicológicos prácticamente a primeros episodios depresivos, ya que los subsiguientes serían con frecuencia más «autónomos» o farmacógenos. No hay nada que indique que la psicoterapia no pueda ser eficaz en el tratamiento de las fases disfóricas o hipotímicas que suelen seguir a la fase maníaca. Es más, algunos autores refieren que una intervención psicológica cognitiva puede ser el tratamiento más adecuado para dicha sintomatología (53).

Por otra parte, el papel de la psicoeducación parece más centrado en la prevención de recaídas en pacientes eutímicos que en el tratamiento de síntomas depresivos agudos, y por tanto no somos partidarios de intervenciones intensivas en dicho período (54). Lo mismo es aplicable a las intervenciones familiares, que pueden ser útiles para la prevención de recaídas y para aliviar de la carga de enfermedad a los familiares, pero que no se dirigen específicamente al tratamiento de la depresión bipolar (55, 56).

### **Terapia cognitivo-conductual**

La intervención de tipo cognitivo-conductual ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión unipolar, en combinación con antidepresivos o como monoterapia (57-59). Estos estudios de eficacia no son extrapolables a la depresión bipolar, entre otras cosas porque no es del todo equiparable a la depresión unipolar. Algunos estudios nos indican que la depresión bipolar suele ser más inhibida que la unipolar, con predominio de la apatía, la hipersomnia y la hiperfagia por encima de otros síntomas. En definitiva, parece que la sintomatología denominada atípica, que lo es fundamentalmente en el aspecto conductual, es más evidente que la

sintomatología cognitiva. Este factor ha sido ignorado a menudo por los expertos en terapia cognitivo-conductual, que han intentado adaptar el modelo clásico de Beck a la depresión bipolar (60), sin resultados relevantes. El planteamiento inicial de la terapia cognitiva se basa en la idea de que las fluctuaciones del humor están causadas, en parte, por patrones de pensamiento negativo. Éstos pueden ser modificados a partir de la activación conductual y la reestructuración cognitiva. El sutil problema de este planteamiento clásico de la TCC en su adaptación al trastorno bipolar radica en que no es cierto que sean las cogniciones las que guían los cambios afectivos, o al menos no lo es en la mayoría de los pacientes. Es más, en algunos pacientes no existe un cambio cognitivo propio de la depresión bipolar más allá de la propia desesperación tras un período de inestabilidad, es decir, el cambio cognitivo —si es que se produce— es más la consecuencia que la causa de la depresión. No olvidemos que muchos pacientes bipolares deprimidos no presentan las distorsiones cognitivas típicas de los unipolares y sí sensación de vacío afectivo o aplanamiento del tono tímico. Básicamente por estas razones, la psicoterapia de la depresión bipolar debe hacer más énfasis en lo conductual que en lo cognitivo, para responder a las necesidades reales del paciente bipolar deprimido.

En cualquier caso, escasean los estudios de calidad demostrando la eficacia de las técnicas cognitivas y conductuales en la depresión bipolar y, hasta la fecha, no existe ningún estudio que compare ambos grupos. Desde una visión conductista, sería prácticamente imposible llevar a cabo tal estudio, ya que resulta demasiado complicado distinguir qué técnicas de la psicoterapia van dirigidas exclusivamente al cambio cognitivo y, evidentemente, el cambio cognitivo acaba implicando un cambio conductual.

En relación a la intervención cognitiva, hasta la fecha, se ha estudiado con éxito su factibilidad (61, 62) en el trastorno bipolar y su eficacia en la prevención, que no el tratamiento, por ahora, de episodios depresivos (63). Con anterioridad, la intervención cognitiva se había mostrado eficaz en la mejora de la adherencia terapéutica (64). A pesar de que ya existen manuales de alta calidad y bien estructurados (65), su eficacia específica en el tratamiento de la depresión bipolar no ha sido todavía evaluada de forma rigurosa.

El único estudio disponible de tratamiento de la depresión bipolar es un estudio abierto con un pequeño tamaño muestral ( $N = 11$ ) con resultados bastante discretos (66). En otro estudio abierto, Fava y cols. (2001) mostraron la eficacia de la TCC en la prevención de episodios, aunque los resultados de este estudio deben ser interpretados con cautela debido al limitado tamaño de la muestra ( $N = 15$ ) y a la falta de grupo control. Uno de los escasos estudios de calidad respecto a la eficacia de la TCC en el trastorno bipolar (67) sobre la eficacia de seis meses de intervención cognitivo-conductual —enfaticando en aspectos educativos, de reestructuración cognitiva, resolución de problemas y regularización de hábitos— mostró, en sus resultados preliminares con 23 pacientes, un efecto positivo en la prevención, pero no el tratamiento de episodios maníacos, hipomaniacos o depresivos. Los resultados de seguimiento al año de una muestra mucho mayor sí señalaron la eficacia de la terapia cognitiva en la prevención de episodios depresivos, en la disminución de la duración de las fases depresivas y en la disminución de la sintomatología subdepresiva (63), pero nuevamente conviene recordar que la mayor parte de los pacientes de dicho estudio estaban estabilizados, no deprimidos. Lo que parece bastante claro es que la eficacia de las intervenciones psicológicas en el trastorno bipolar parece aumentar inversamente a la intensidad de los síntomas presentes en el momento de la intervención.

El enfoque cognitivo-conductual en grupo también ha mostrado cierta eficacia en los casos de patología dual —trastornos por abuso/dependencia de sustancias comórbidos a un trastorno bipolar—. En un estudio de seis meses de tratamiento con TCC coadyuvante al tratamiento farmacológico, a los tres meses de seguimiento los pacientes mostraron mejoría de sus trastornos por sustancias y menor número de recaídas maníacas, pero no depresivas (68).

El grupo de Post y cols. (69), con una orientación conductista, usa registros para facilitar la identificación de factores estresantes y desencadenantes recurrentes para un determinado paciente, que tienden a repetirse en cada episodio.

Entre las intervenciones conductuales clásicamente ensayadas en la depresión unipolar encontramos la privación de sueño, que ha demostrado una eficacia que oscila entre un 40 y un 75% (70),

aunque entre un 50 y un 80% de los pacientes volvían a empeorar tras normalizar su sueño (71). Cuando se ha testado la eficacia del tratamiento combinado de privación del sueño y terapia lumínica —también en depresión unipolar—, los resultados han sido similares (72). El único estudio que hemos podido encontrar acerca de la eficacia de la privación de sueño en trastornos bipolares es el de Heim (73), realizado con 50 ciclotímicos y bipolares que fueron comparados a otros 50 pacientes de similares características que recibieron terapia lumínica. Los resultados fueron discretamente superiores en este último grupo. Aunque el estudio refiere tasas de respuesta a la privación de sueño cercanas al 50%, los datos son completamente transversales y no existe un seguimiento. La transitoriedad e inestabilidad de la mejoría de los síntomas y el riesgo de viraje por privación de sueño, que también puede estar favorecido por el uso de antidepresivos sedativos para tratar el insomnio (74), hace que esta intervención no sea la más indicada para la depresión bipolar, aunque harían falta más estudios al respecto. De todos modos, los estudios sobre el uso de la privación de sueño en pacientes deprimidos muestran claramente el poder de la intervención conductual sobre la sintomatología psiquiátrica. Aunque debido a las razones ya comentadas no es posible la implementación de la privación de sueño en los algoritmos de tratamiento de la depresión bipolar, la limitación del número de horas a un máximo de 8 es uno de los consejos conductuales esenciales —si no el más necesario— en la depresión bipolar, del mismo modo que el aumento de horas de sueño es fundamental para tratar al paciente (hipo)maniaco.

La terapia conductual parece la más apropiada para los pacientes con clínica subdepresiva postmaníaca, a menudo aquejados de hipoactividad y abulia, en los que el tratamiento con antidepresivos resulta delicado dado el riesgo de viraje o inducción de ciclación rápida (75).

### **Terapia interpersonal y terapia de ritmos sociales**

Tras el éxito rotundo de la teoría cognitiva de Beck en la depresión unipolar y los primeros estudios positivos con TCC, se desarrollaron diversas variantes, entre las cuales se encuentra la denominada terapia interpersonal (TIP). La TIP fue diseñada por G. Klerman (76)

como una intervención individual breve para la depresión unipolar. Su mayor ventaja es que mide unos parámetros fácilmente cuantificables, lo que facilita su uso en investigación. La TIP se centra en una de las siguientes áreas problemáticas: duelo por la pérdida —que puede ser real o figurada—, conflictos interpersonales, cambios de rol y problemas de habilidades sociales. La TIP ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión mayor a partir de estudios controlados (77, 78). También se ha mostrado útil como intervención de mantenimiento en depresiones recurrentes (79, 80). A partir de estos estudios de eficacia, el mismo grupo de Pittsburgh desarrolló la «terapia interpersonal de ritmos sociales» (TIRS) para el tratamiento coadyuvante de los trastornos bipolares. Su principal diferencia respecto a la TIP radica en que se hace un especial énfasis en la regularidad de hábitos y ritmos circadianos, aspecto esencial en el abordaje de la depresión bipolar. Los dos objetivos esenciales de la TIRS serían (1) ayudar al paciente a entender y manejar el contexto social asociado a sus síntomas afectivos y (2) facilitar al paciente la detección de acontecimientos potencialmente desencadenantes de los cambios en sus ritmos circadianos y regularizar éstos. La TIRS trabaja con registros de actividad, haciendo especial hincapié en las rutinas de hábitos diarios (hábitos de ingesta, sueño, ejercicio físico). Una revisión guiada de estos registros ayudará al paciente a modificar los que no sean adecuados. La TIRS incluye también elementos psicoeducativos y de terapia de apoyo.

Resulta difícil distinguir, por lo tanto, qué elementos genuinos de la TIRS y la TIP las hacen distintas a la TCC. A pesar de poseer una estructura más sólida y de su esfuerzo por adaptarse al tratamiento de los trastornos bipolares, en nuestra opinión, la TIRS no deja de ser una actualización agraciada de la TCC. Por otra parte, a pesar de su atractivo teórico, todavía no se dispone de datos sólidos que apoyen la utilización de la TIRS para el trastorno bipolar (81), como veremos más adelante. En este sentido, la TIRS tendría, paradójicamente, un aspecto más en común con las terapias de inspiración psicoanalítica que con la TCC: el contraste entre su atractivo teórico y la ausencia de datos que apoyen su eficacia.

Actualmente contamos con varios ensayos —la mayoría todavía en marcha— sobre su eficacia en los trastornos bipolares. En estos estudios (82, 83) los pacientes se asignan de forma aleatoria a TIRS

o a una intervención de manejo de síntomas. Todos los pacientes reciben tratamiento con un eutimizante. En los datos preliminares correspondientes a los dos años de seguimiento, los pacientes del grupo TIRS mostraron una estabilización de sus rutinas diarias mayor a la observada en el grupo de manejo de síntomas, pero no se hallaron diferencias respecto al número de recaídas, si bien parecía tener alguna eficacia sobre la sintomatología subclínica. Existen, por lo tanto, dudas respecto a la eficacia de la TIRS sobre la depresión bipolar, a pesar de la férrea defensa de sus partidarios (82, 84).

Otro aspecto, sin duda interesante, de los estudios sobre TIRS es el hecho de que los pacientes que reciben el mismo tratamiento psicológico durante el episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento tienen un mejor pronóstico que aquellos pacientes que reciben dos tratamientos psicológicos distintos (83). En un reciente estudio, la TIRS se mostró especialmente indicada en pacientes bipolares con comorbilidad médica (85).

## Psicoeducación

La psicoeducación es, probablemente, la intervención fundamental en el tratamiento del trastorno bipolar, y así ha sido reconocida por diversos autores y guías clínicas (86, 87). Sin embargo, quizás no sea una intervención especialmente útil y apropiada para la fase depresiva, especialmente en los episodios agudos graves. De hecho la psicoeducación puede llegar incluso a empeorar a algunos pacientes cuando se realiza durante un episodio agudo grave. Las pruebas científicas de su eficacia demuestran que funciona muy bien en pacientes que no se hallan en un episodio agudo (45, 46), incluyendo buenos y malos cumplimentadores (46, 47), y pacientes con trastornos de personalidad comórbidos (88). Sin embargo, no hay datos que avalen su utilidad en pacientes en fase maniaca o depresiva. Los pacientes maniacos atienden poco a las instrucciones, y los pacientes depresivos acostumbran a valorar sistemáticamente de forma negativa la información que se les proporciona. Es tras la mejoría de los síntomas mediante tratamientos biológicos cuando se puede realizar con posibilidades de éxito la intervención. Por lo tanto, se deberá ser muy cauteloso al recomendar o implementar una terapia psicoeducativa sistematizada a un paciente en fase depresiva. Sin duda, pueden introducirse ele-

mentos psicoeducativos y cierto nivel de información como complemento de una terapia de apoyo que, junto con la medicación, deberían contribuir a un alivio de los síntomas depresivos; tras la mejoría sintomática, la intervención psicoeducativa alcanza su máximo potencial terapéutico, especialmente en la prevención de ulteriores episodios depresivos.

## Otros tratamientos

### Terapia electroconvulsivante-TEC

La indicación de iniciar la terapia electroconvulsiva en depresión bipolar está basada en su rapidez de acción (mayor que la de los anti-depresivos) y en su eficacia (muy superior a la de los psicofármacos en la depresión con sintomatología psicótica, por ejemplo) (89).

En general, cuanto más grave sea el episodio depresivo, mejor respuesta tendrá a la TEC.

Estaría indicada en los siguientes casos:

- Depresión con sintomatología psicótica: indicación de primera elección (90-92), sobre todo por su buena respuesta a la TEC y por la frecuente refractariedad a los psicofármacos (93).
- Elevado riesgo suicida: la TEC no incrementa el riesgo de suicidio ni el índice de suicidios a largo plazo (94). Presenta una mayor rapidez de acción frente a los fármacos antidepresivos, cualidad importante en pacientes con importante potencial suicida asociado. Asimismo, no existe el riesgo de sobredosis voluntaria.
- Depresión resistente: la TEC está indicada en cualquier cuadro depresivo endógeno grave que no responda a otras formas de terapia (95, 96). En general, la mitad de los cuadros resistentes responden a la TEC (97). Si, además, se trata de depresiones melancólicas con sintomatología psicótica, el índice de respuesta alcanza el 80-85% (98).
- Situaciones somáticas críticas asociadas a la depresión bipolar: como estados de desnutrición y/o deshidratación, los cuales requieren una rápida mejoría.

- Situaciones de contraindicación a los fármacos antidepresivos: en muchas enfermedades cardiovasculares, endocrinológicas, renales, digestivas e incluso neurológicas, la TEC es más segura y comporta tasas más bajas de mortalidad (99). Este punto cobra especial importancia en pacientes geriátricos, los cuales suelen presentar una mayor tasa de efectos secundarios farmacológicos, una más importante comorbilidad y una clínica más grave, con la necesidad de una recuperación más rápida. Numerosos estudios han revelado que la presencia de depresión impacta negativamente en la morbilidad y en la mortalidad en múltiples condiciones médicas.
- Inhibición o agitación intensas: dada la facilidad de complicaciones, el uso de polifarmacia o la sujeción mecánica que conllevan.
- Pseudodemencia depresiva: la TEC se suele mostrar más eficaz que los antidepresivos en estos cuadros (100).
- Gestación: no se han hallado efectos de la TEC sobre el feto (101).

Si nos centramos en la eficacia de la TEC en la depresión bipolar, el episodio depresivo melancólico, tanto unipolar como bipolar, es la indicación principal de la TEC. A su vez, la TEC continúa siendo el tratamiento más efectivo para la depresión mayor, y, particularmente, para la fármaco-resistente. Las cifras de respuesta varían entre diferentes estudios, pero se consideran alrededor de 60-85% (102). La eficacia de la TEC en los síndromes depresivos es indudable si la indicación es correcta. No sólo es superior frente al placebo, sino también frente a antidepresivos o a la asociación de antidepresivos y neurolépticos, alcanzando una eficacia igual o mayor al 80% en las melancolías (103).

En ocho estudios controlados, cinco demuestran superioridad de la TEC, dos igualdad y uno mayor eficacia de antidepresivos. Se han comparado diferentes episodios depresivos de los mismos pacientes, observándose una respuesta favorable en el 94% de episodios correspondientes a la TEC, frente al 53% de correspondientes a los antidepresivos (104). La asociación de litio y antidepresivos parece un tratamiento alternativo en eficacia pero no en rapidez

de acción (105, 106). En pacientes resistentes a los psicofármacos, la TEC sigue mostrándose eficaz entre el 30 y el 72% de casos, si los antidepresivos se han administrado durante el tiempo y con las dosis correctas, aunque faltan estudios prospectivos bien diseñados y controlados (97).

Así pues, la TEC se ha mostrado claramente eficaz en los trastornos depresivos, tanto bipolares como unipolares, pero además se ha mostrado más eficaz que los antidepresivos (107). A pesar de todo, muchos autores siguen colocando a la TEC en tercer o cuarto lugar en su estrategia terapéutica (108), es decir, casi literalmente como último recurso.

Es notorio que la TEC es una potente terapia anticonvulsiva, con mayores propiedades anticomiciales en algunos modelos que la tradicional batería farmacológica antiepiléptica. Este estudio sugiere un más rápido inicio de efecto anticonvulsionante en bipolares en comparación con unipolares. Si éste fuese el caso, se podría deducir que los pacientes bipolares muestran una más profunda y acumulativa respuesta inhibitoria a la inducción de crisis que los pacientes unipolares. Evidentemente otros factores de la psicopatología y/o de la personalidad podrían variar entre unipolares y bipolares, provocando diferencias en la velocidad de la respuesta clínica. Si comparamos la respuesta de episodios depresivos unipolares y depresivos bipolares, las cifras de respuesta favorable son 70 y 69%, respectivamente, según Black y cols. (109).

### **Pramipexol**

Se trata de un agonista dopaminérgico que ha comenzado a ser estudiado en depresión bipolar. Existen algunas evidencias de su eficacia antidepresiva, a partir de dos estudios aleatorizados doble ciego con control de placebo utilizando muestras pequeñas. En uno de los estudios se incluyeron pacientes bipolares II (110) y en el otro pacientes deprimidos bipolares resistentes (111).

### **Modafinil**

Más recientemente otro agonista dopaminérgico ha demostrado también mediante un estudio controlado eficacia en depresión bipolar contra placebo con dosis de 100-200 mg/día (112).

**TABLA 1. Guías para el tratamiento de la depresión bipolar. Adaptado de Fountoulakis y cols. (115)**

	American Psychiatric Association, 2002 (87)	BAP, 2003 (116)	WFSBP, 2003 (117)	International Consensus Group Guidelines BIPOLAR, 2004 (118)
1.ª elección	Litio o lamotrigina o litio + antidepresivo TEC	Grave ISRS + (litio, valproato, antipsicótico) moderada: lamotrigina, litio, valproato	Antidepresivos + eutimizante ISRS + (litio, lamotrigina, valproato, carbamazepina)	Litio Lamotrigina Olanzapina Olanzapina + Fluoxetina
2.ª elección	Combinación de agentes de 1.ª elección TEC	AD tricíclicos Estrategias de potenciación TEC	Combinación agentes de 1.ª elección Estrategias de potenciación TEC	Sin historia de ciclación rápida: combinar 2 tratamientos de 1.ª elección o añadir un antidepresivo (evitar tricíclicos o IMAOs) Con historia reciente de ciclación rápida: combinar 2 tratamientos de 1.ª elección o añadir valproato u olanzapina Psicosis: añadir olanzapina u olanzapina + fluoxetina o TEC

## Estimulación del nervio vago

Se aplica mediante una sencilla intervención quirúrgica comparable a la implantación de un marcapasos. Su eficacia ha sido demostrada en algunas formas de epilepsia y en depresiones unipolares crónicas, y podría resultar útil en algunos casos de depresión bipolar fármacorresistentes.

## Estimulación magnética transcraneal

Existen algunos estudios que sugieren que podría ser eficaz (113, 114), pero aún hay controversias respecto a la técnica y los parámetros de aplicación.

**TABLA 2. Evidencia en depresión bipolar: pros y contras**

Tratamiento	Pros	Contras
Litio	Amplia experiencia. Eficacia a largo plazo. Efecto antisuicida.	Lentitud de acción. Estrecho margen terapéutico. Efectos tiroideos y renales.
Lamotrigina	Buena tolerabilidad. Eficacia a largo plazo.	Lentitud de acción. Riesgo de exantema.
Antidepresivos	Amplia experiencia.	Lentitud de acción. Riesgo de viraje. Riesgo de aceleración de ciclos. Falta de eficacia a largo plazo.
Quetiapina	Rapidez de acción. Eficacia en bipolares II.	Eficacia a largo plazo no demostrada. Efectos secundarios extrapiramidales y aumento de peso. Sedación.
Olanzapina	Rapidez de acción.	Efectos secundarios extrapiramidales y aumento de peso. Eficacia limitada en monoterapia.
TEC	Amplia experiencia. Eficacia en casos graves y resistentes.	Riesgo anestésico. Trastornos cognitivos. Eficacia a largo plazo no demostrada.

En un futuro reciente es muy probable que podamos disponer de más datos acerca de la eficacia de estos y otros nuevos tratamientos para la depresión bipolar. La tabla 1 recoge las guías para el tratamiento de la depresión bipolar y la tabla 2 resume los principales tratamientos biológicos de la depresión bipolar según la literatura científica disponible y sus pros y contras.

## Bibliografía

1. Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE, Jr. Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1972; 129: 44-7.
2. Mendels J. Lithium in the acute treatment of depressive states in Lithium research and therapy Edited by Johnson FN. London: Academic Press; 1975.

3. El-Mallak R. *Lithium: Actions and Mechanisms*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1996.
4. Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V. Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord* 2003; 5: 85-97.
5. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, Lavelle J. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 321: 1489-93.
6. Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, Baker LA. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 371-6.
7. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 906-12.
8. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79-88.
9. Bowden CL. Novel treatments for bipolar disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 661-71.
10. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, Luckenbaugh DA, Cora-Ocatelli G, Leverich GS, Post RM. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607-14.
11. Schaffer A, Zuker P, Levitt AJ. Randomized, Double-Blind, Pilot Trial Comparing Lamotrigine versus Citalopram for the treatment of Bipolar Disorder [NR283]. 159th Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, Canada 2006.
12. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 124-6.
13. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005; 85: 259-66.
14. Post RM, Ketter TA, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Leverich GS, Marangell LB, Callahan AM, George MS, Frye MA. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128: 115-29.

15. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-47.
16. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 313-22.
17. Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, Geretsegger C, Hebenstreit G, Radmayr E, Stabl M. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; 78-83.
18. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 104-9.
19. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910-916.
20. Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 508-12.
21. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI, Post RM. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 232-9.
22. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-88.
23. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE, Jr., Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1252-62.
24. Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J, Goodman R, Gitlin M, Frye M, Mintz J. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 612-6.

25. Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE, Jr., Frye MA, Kupka R, McElroy SL, Grunze H, Kitchen CM, Post R. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 313-5.
26. Vieta E. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16: 23-7.
27. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Bistrerri TM, Kizer DI, West SA. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 147-51.
28. Vieta E. Mood stabilization in the treatment of bipolar disorder: focus on quetiapine. *Hum Psychopharmacol* 2005.
29. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, Suppes T, Calabrese JR. Atypical Antipsychotics in Bipolar Depression: Potential Mechanisms of Action. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 40-8.
30. Brugue E, Vieta E. Atypical antipsychotics in bipolar depression: Neurobiological basis and clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006.
31. Tohen M, Goldberg JF, González-Pinto Arrillaga AM, Azorín JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risper RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1218-26.
32. Brown E, McElroy SL, Keck PE, Deldar A, Adams DH, Tohen M, Williamson D. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1025-33.
33. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in the Treatment of Bipolar I or II Depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-1360.
34. Thase M, McCoy R, Chang W, Macfadden W. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar depression: a confirmatory, placebo-controlled study (the BOLDER II study)[NR 600]. 159th Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, Canada 2006.
35. Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martínez-Arán A, Corbella B, Colom F, Reinares M, Goikolea JM, Torrent C. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002; 4: 335-340.

36. Vieta E, Gasto C, Colom F, Reinares M, Martínez-Arán A, Benabarre A, Akiskal HS. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 2001; 67: 213-9.
37. Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Culver J, Alarcon AM. Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18: 169-72.
38. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1216-20.
39. Papakostas GI, Petersen T, Kinrys G, Burns A, Worthington JJ, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 1326-30.
40. Dunn RT, Gilmer W, Fleck J, Zablotsky B, Stan V, Goldberg JF, Ghahmi SN. Efficacy of divalproex in the treatment of acute bipolar depression: A randomised clinical trial [NR205]. 159th Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, Canada, 2006.
41. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91.
42. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 25-32.
43. Lecrubier Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group. *J Affect Disord* 1997; 43: 95-103.
44. Sharma V, Mazmanian DS, Persad E, Kueneman KM. Treatment of bipolar depression: a survey of Canadian psychiatrists. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 298-302.
45. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; 318: 149-53.
46. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402-7.

47. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, Gasto C. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1101-5.
48. Frances AJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Donovan SL. The Expert Consensus Guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 73-9.
49. Kingdon D, Farr P, Murphy S, Tyrer P: Hypomania following cognitive therapy. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 103-4.
50. Vieta E. Case for caution, case for action. *Bipolar Disord* 2003; 5: 434-5.
51. Vieta E. Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar. Madrid: Panamericana; 2003.
52. Satterfield JM. Adjunctive cognitive-behavioral therapy for rapid-cycling bipolar disorder: an empirical case study. *Psychiatry* 1999; 62: 357-69.
53. Jacobs LI. Cognitive therapy of postmanic and postdepressive dysphoria in bipolar illness. *Am J Psychother* 1982; 36: 450-8.
54. Vieta E, Colom F. Psychological interventions in bipolar disorder: From wishful thinking to an evidence-based approach. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 34-8.
55. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 904-12.
56. Reinares M, Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Torrent C, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Sánchez-Moreno J. Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 312-9.
57. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, Johnson AL, Abbott R, Hayhurst H, Moore R, Garland A. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 440-6.
58. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342: 1462-70.
59. Ward E, King M, Lloyd M, Bower P, Sibbald B, Farrelly S, Gabbay M, Tarrrier N, Addington-Hall J. Randomised controlled trial of non-directive coun-

selling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: clinical effectiveness. *BMJ* 2000; 321: 1383-8.

60. Leahy R, Beck AT. Cognitive therapy of depression and mania in Depression and mania Edited by Gorgotas A, Cancro R. New York: Elsevier, 1988.

61. Palmer A, Williams H, Adams M. CBT in a group format for bipolar affective disorder. *Behav Cogn Psychother* 1995; 23: 153-68.

62. Patelis-Siotis I, Young LT, Robb JC, Marriott M, Bieling PJ, Cox LC, Joffe RT. Group cognitive behavioral therapy for bipolar disorder: a feasibility and effectiveness study. *J Affect Disord* 2001; 65: 145-53.

63. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, Parr-Davis G, Sham P. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 145-52.

64. Cochran SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 873-8.

65. Lam DH, Jones SH, Hayward P, Bright JA. Cognitive therapy for bipolar disorder. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 1999.

66. Zaretsky AE, Segal ZV, Gemar M. Cognitive therapy for bipolar depression: a pilot study. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 491-4.

67. Lam DH, Bright JA, Jones SH, Hayward P, Schuck N, Chisholm D, Sham P. Cognitive therapy for bipolar illness: a pilot of relapse prevention. *Cognit Ther Res* 2000; 24: 503-20.

68. Weiss RD, Griffin ML, Greenfield SF, Najavits LM, Wyner D, Soto JA, Hennen JA. Group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: results of a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 361-7.

69. Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 844-8.

70. Schilgen B, Tolle R. Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 267-71.

71. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 361-377.

72. Van den BW, Bouhuys AL, Van den Hoofdakker RH, Beersma DG. Sleep deprivation in bright and dim light: antidepressant effects on major depressive disorder. *J Affect Disord* 1990; 19: 109-17.

73. Heim M. [Effectiveness of bright light therapy in cyclothymic axis syndromes—a cross-over study in comparison with partial sleep deprivation]. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz.)* 1988; 40: 269-77.
74. Saiz-Ruiz J, Cebollada A, Ibanez A. Sleep disorders in bipolar depression: hypnotics vs sedative antidepressants. *J Psychosom Res* 1994; 38 Suppl 1: 55-60.
75. Wher T. Can antidepressants induce rapid cycling? *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 496.
76. Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES. Interpersonal psychotherapy of depression. New York: Basic Books, 1984.
77. Elkin I, Gibbons RD, Shea MT, Sotsky SM, Watkins JT, Pilkonis PA, Hedeker D. Initial severity and differential treatment outcome in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63: 841-7.
78. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 971-82.
79. Frank E, Kupfer DJ, Wagner EF, McEachran AB, Cornes C. Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression. Contributing factors. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1053-9.
80. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1093-9.
81. Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord* 2004; 6: 480-6.
82. Frank E. Interpersonal and social rhythm therapy prevents depressive symptomatology in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 1999; 1(Suppl): 13.
83. Frank E, Swartz HA, Mallinger AG, Thase ME, Weaver EV, Kupfer DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: effects of changing treatment modality. *J Abnorm Psychol* 1999; 108: 579-87.
84. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N, Suddath R. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 582-92.

85. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T. Two Year Outcomes for Interpersonal and Social Rhythm Therapy in Individuals with Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 996-1004.
86. González-Pinto A, González C, Enjuto S, Fernández DC, López P, Palomo J, Gutiérrez M, Mosquera F, Pérez de Heredia JL. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: an update. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 83-90.
87. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder(revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
88. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M. Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders. *Bipolar Disord*. 2004; 6: 294-8.
89. Rojo JE, Vallejo J. Tratamiento Electroconvulsivo en Trastornos Bipolares. Vieta E, Gasto C, editores. Barcelona: Springer-Verlag; 1997.
90. Kroessler D. Relative Efficacy Rates for Therapies of Delusional Depression. *Convuls Ther* 1985; 1: 173-82.
91. Gómez GE, Gómez EA. The use of antidepressants with elderly patients. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 1992; 30: 21-6.
92. Blazer DG. Depression in the elderly. *Hosp Pract* 1994; 29: 37-41.
93. Avery D, Lubrano A. Depression treated with imipramine and ECT: the DeCarolis study reconsidered. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 559-62.
94. Milstein V, Small JG, Small IF, Green GE. Does Electroconvulsive Therapy Prevent Suicide? *Convuls Ther* 1986; 2: 3-6.
95. Casey DA. Depression in the elderly. *South Med J* 1994; 87: 559-63.
96. Seymour J, Wattis JP. Treatment resistant depression in the elderly: three cases. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7: 55-7.
97. Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. Electroconvulsive Therapy in the treatment resistant patient in the psychiatric clinic of North America. *Electroconvulsive Therapy*. Kellner CH, editor. Philadelphia: Saunders; 1991.
98. Scovern AW, Kilmann PR. Status of electroconvulsive therapy: review of the outcome literature. *Psychol Bull* 1980; 87: 260-303.
99. Fink M. *Convulsive Therapy for affective disorders in Depression and Mania* Edited by Georgotas A, Cancro R. New York: Elsevier Science, 1988.

100. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. Oxford: Oxford University Press; 1988.
101. Benabarre A, Bernardo M, Arrufat F, Salva J. [Management and treatment of severe mental disorders in pregnancy]. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28: 45-58.
102. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, Rumans TA, O'Connor KM, Rasmussen KG, Jr., Bernstein HJ, Biggs M, Bailine SH, Kellner CH. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 2001; 17: 244-53.
103. Weiner RD, Coffey CE. Indications for use of ECT in *Review of Psychiatry*. Hales RE, editor. Washington: American Psychiatric Press; 1988.
104. Dubovsky SL. *Electroconvulsive Therapy in Comprehensive textbook of Psychiatry-VI*. Kaplan H, Sadock B, editors. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.
105. Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. An effective prescription for treatment-refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1335-42.
106. Dinan TG, Barry S. A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic non-responders. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 97-100.
107. Zomberg GL, Pope HG. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 397.
108. Nolen WA, Haffmans J. Treatment of resistant depression. Review on the efficacy of various biological treatments, specifically in major depression resistant to cyclic antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 217-28.
109. Black DW, Winokur G, Hulbert J, Nasrallah A. Predictors of immediate response in the treatment of mania: the importance of comorbidity. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 191-8.
110. Zarate CA Jr., Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, Charney DS, Manji HK. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 54-60.
111. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 564-6.
112. Frye MA, Grunze H, Suppes T. Modafinil in the treatment of bipolar depression: a placebo controlled study. Presented at 44th ACNP Annual Meeting, Hawaii 2005.

113. Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 6-25.
114. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003; 5: 40-47.
115. Fountoulakis KN, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J Affect Disord* 2005; 86: 1-10.
116. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149-73.
117. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 5-13.
118. Calabrese JR, Kasper S, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN, Young AH. International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 571-9.



## EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA PREVENCIÓN

### DE EPISODIOS DEPRESIVOS BIPOLARES

PROF. EDUARD VIETA I PASCUAL  
DRA. ANABEL MARTÍNEZ-ARÁN  
DR. JOSÉ SÁNCHEZ-MORENO

*Programa de Trastornos Bipolares.  
Hospital Clinic Universitario. IDIBAPS, Barcelona*

### Tratamiento farmacológico

Entre los fármacos que han demostrado evidencia científica en la prevención de episodios depresivos bipolares se encuentran principalmente el litio y la lamotrigina.

#### Litio

Además de su capacidad para la prevención de conductas suicidas (1), se han llevado a cabo 10 estudios clásicos con diseño doble ciego y controlados con placebo, revisados por Goodwin y Jamison (2) en los que se reveló una mayor eficacia del litio contra placebo (34% vs. 81%), demostrando una mayor eficacia en la prevención de episodios maníacos (23% vs. 56%) que en la prevención de fases depresivas (21% vs. 37%). Inicialmente se habían llevado a cabo estudios a largo plazo no controlados que fueron criticados por su metodología (3). No obstante, los datos más sorprendentes acerca de la eficacia del litio en la depresión provienen de estudios muy recientes sobre lamotrigina en los que se utilizaba litio además de placebo como comparador (4, 5), contando por tanto con tres grupos paralelos y llevando a cabo un análisis de supervivencia. Se tuvo en cuenta que los niveles de litio fueran superiores a 0,8 mEq/L y se incluyeron pacientes que recientemente hubieran estado maníacos (4) o recientemente deprimidos (5). La polaridad del episodio índice parece predecir la polaridad del siguiente episodio (6). En estos estudios se investigó un total de 638 pacientes aleatoriamente asignados a tratamiento con litio ( $n = 167$ ), lamotrigina ( $n = 280$ ) o pla-

cebo (n = 191), con un período de seguimiento de dieciocho meses. El litio no fue efectivo en la prevención de recaídas depresivas comparado con placebo (7). En estos estudios se demostró que el litio era eficaz en la prevención de recaídas, pero más frente a las recurrencias maníacas.

## Lamotrigina

Se ha sugerido que la lamotrigina además de tener un cierto efecto antidepressivo en la depresión bipolar podría tener un efecto profiláctico y de hecho esta es la principal virtud de este fármaco. La lamotrigina previno los episodios depresivos más eficazmente que el litio o el placebo en un ensayo controlado, aunque el litio mostró una mayor efectividad para reducir la probabilidad de recaídas maníacas (5, 8). Por tanto, parece ser que la lamotrigina es eficaz tanto en la fase aguda como en la profilaxis de la depresión bipolar, aunque tendría una menor eficacia para la prevención de recaídas maníacas, a diferencia de los eutimizantes clásicos. En cualquier caso la FDA (Food and Drug Administration) y la Agencia Europea del Medicamento han aprobado el uso de lamotrigina con la indicación específica de tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar I, ya que incrementa el tiempo hasta un nuevo episodio (maníaco o depresivo), pero no en fase aguda donde los datos todavía no son concluyentes por haber varios ensayos negativos.

La eficacia de la lamotrigina en la prevención de recaídas se ha estudiado a través de dos ensayos de dieciocho meses de duración comparándose con litio y placebo (4, 5). En los análisis de supervivencia llevados a cabo en ambos ensayos, tanto lamotrigina como litio se mostraron superiores al placebo en prolongar el tiempo de recurrencia. El litio fue más eficaz que la lamotrigina en la prevención de fases maníacas, mientras que la lamotrigina se mostró más eficaz para prevenir las fases depresivas.

Una de las principales limitaciones de la lamotrigina, sobre todo cuando ha de utilizarse en un episodio depresivo agudo, es que ha de ser introducida gradualmente con el fin de evitar en lo posible la aparición de erupción cutánea. En algunos casos se ha descrito el síndrome de Stevens-Johnson, aunque su aparición es muy rara.

La lamotrigina no ha demostrado poseer propiedades antimaniacas aunque sí antidepresivas. No obstante, en realidad no funciona como un antidepresivo sino como un estabilizador predominantemente antidepresivo; es decir, no sólo no empeora la manía sino que podría tener un cierto efecto débil pero preventivo de la propia manía. Esto se ha observado en algunos ensayos clínicos en los que se ha visto que la lamotrigina no sólo no exacerbaba los síntomas de manía sino que ejercía un cierto papel de prevención (7). En los ensayos clínicos se ha demostrado que la lamotrigina es eficaz en la prevención de depresión tras un episodio maniaco, iniciando el tratamiento con lamotrigina durante la manía (4) y, puesto que no se asocia a mayor riesgo de virajes hacia la manía o ciclación rápida, lamotrigina ha pasado a un primer puesto en las directrices para el tratamiento de la depresión bipolar (9) aun en ausencia de resultados concluyentes en fase aguda.

El efecto antidepresivo con lamotrigina puede aparecer, al alcanzar los 50 mg/día, a las tres semanas aproximadamente, aunque a veces puede tardar algo más. Por lo general se recomienda llegar a la dosis plenamente eficaz que ronda los 200 mg/día, aunque se haya conseguido cierta respuesta inicial. En cualquier caso, la lamotrigina es un estabilizador con un perfil antidepresivo, por lo que la respuesta terapéutica puede requerir un cierto tiempo hasta conseguir la estabilización. Por este motivo, en un episodio depresivo grave puede combinarse con un antidepresivo que podrá retirarse con posterioridad a la respuesta terapéutica (10) o bien se puede combinar con TEC, lo que requiere simplemente reducir la dosis de lamotrigina para interferir lo menos posible con la capacidad del estímulo eléctrico de generar una convulsión. Se reanuda el tratamiento con lamotrigina a dosis plenamente efectivas una vez finalizada la tanda de sesiones de TEC.

### **Antipsicóticos atípicos**

Existen varios ensayos clínicos sobre la eficacia de olanzapina en la prevención de recaídas. Uno de los ensayos doble ciego de doce meses de duración comparaba litio y olanzapina y demostró que olanzapina era más eficaz que litio en la prevención de recaídas maníacas y tan eficaz como el litio para prevenir episodios depresivos (11). En el segundo ensayo comparativo olanzapina + litio o

valproato vs. monoterapia con litio o valproato los resultados no fueron concluyentes (12).

En otro trabajo en el que se comparó olanzapina con placebo de doce meses de duración (12) la olanzapina fue superior a placebo en evitar recaídas, encontrándose un efecto mayor para las recurrencias maniacas (16,4 vs. 41,2%,  $p < 0,001$ ) que para las depresivas (34,7 vs. 47,8%,  $p < 0,015$ ), por lo que se precisan más estudios para confirmar esta respuesta en la prevención de depresión todavía débil.

Con quetiapina no se dispone hasta la fecha de estudios de mantenimiento, por lo que su eficacia está demostrada para las fases agudas maniacas y depresivas.

## Antidepresivos

Los estudios controlados que se han llevado a cabo no ofrecen evidencias de la eficacia en la prevención de fases depresivas con el uso de antidepresivos a largo plazo. Con respecto al riesgo de empeoramiento del curso de la enfermedad debido al uso prolongado de antidepresivos sí que existen más evidencias en la literatura, hallándose hasta un porcentaje 25-33% mayor de ciclos rápidos en los pacientes que recibían antidepresivos además de litio frente a los que sólo tomaban litio (13).

Por lo general la mayoría de autores recomiendan que en la depresión grave o con riesgo de suicidio se prescriban además de estabilizadores del humor, antidepresivos aunque sea a dosis menores y durante períodos más cortos de tiempo. En este sentido la mayoría de guías clínicas recomiendan la discontinuación del tratamiento antidepresivo durante los dos a seis meses primeros después de la remisión de los síntomas depresivos, aunque algunos estudios señalan que la discontinuación podría incrementar el riesgo de recaída en fase depresiva. Se ha observado que el riesgo de recaída maniaca no se asociaría significativamente al uso continuado de antidepresivos y que es sustancialmente menor que el riesgo de recaída en fase depresiva en caso de discontinuar el tratamiento con antidepresivos. Así pues, la combinación de eutimizante y antidepresivo como tratamiento de mantenimiento podría estar indicado en algunos casos en los que la depresión aguda no respondió a un eutimizante solo pero sí lo hizo satisfactoriamente a la terapia combinada (14).

## Tratamiento psicológico

Uno de los mayores prejuicios que se suele tener respecto a la intervención psicológica es que ésta es útil para los problemas asociados a la enfermedad, pero no para los síntomas de la enfermedad en sí. La realidad es que la intervención psicológica se ha mostrado eficaz en aspectos de la enfermedad bipolar tan «nucleares» o primarios como son la prevención de recaídas y la reducción de las hospitalizaciones (15-17). Es más, la intervención psicológica debe tener como objetivo primario la mejora clínica de los pacientes, no únicamente la mejora de aspectos complementarios de tipo psicosocial, aunque tampoco hay que quitar importancia a estos últimos, puesto que la resolución de algunos de éstos puede ser crucial en el curso de la propia enfermedad.

## Problemas asociados a la enfermedad

Entre los problemas psicológicos asociados al trastorno destacan los *problemas de adaptación al diagnóstico*: las reacciones más frecuentes ante la noticia de que la enfermedad bipolar es crónica, recurrente y grave suelen incluir negación, ira, ambivalencia y ansiedad (2). El manejo adecuado de esta información por parte del clínico es fundamental para mejorar la conciencia de enfermedad y con ello la adherencia terapéutica (18, 19). Otro problema que deberá ser manejado con precisión por el terapeuta es la *vivencia de pérdida* o experiencia de duelo por la pérdida de objetos reales o abstractos. Entre los objetos reales destaca la pérdida del empleo —citado por el 70% de pacientes y sus parejas como la dificultad más relevante a largo plazo (20)—, o la degradación laboral —que afecta a más de un 30% de los pacientes (21)—, la pérdida de estatus económico y social, la ruptura de relaciones de pareja y familiares debido a las alteraciones conductuales asociadas a la enfermedad, etc. Estas pérdidas suelen acompañarse de un intenso sentimiento de culpa, que deriva de forma íntima de una escasa conciencia de enfermedad, en la que el paciente tiene una falsa expectativa de control sobre sus síntomas que queda defraudada ante la aparición de éstos. Una vez más la intervención psicoeducativa sería adecuada para prevenir la aparición de esta falsa expectativa de control.

La pérdida de objetos abstractos incluye el duelo por la desaparición del *yo sano*, que puede darse en pacientes ansiosos sobreimplicados o con excesiva —y por lo tanto inadecuada— conciencia de enfermedad, aunque lo más común es la falta de conciencia de enfermedad. En relación con este aspecto, otro tema abordable por la psicoterapia es la «*desesperanza/vivencia anticipada de la pérdida*» que suelen presentar muchos pacientes de forma habitual y que puede mejorar con una adecuada intervención de tipo psicoeducativo y/o cognitivo.

Los problemas en las relaciones interpersonales son frecuentes en los pacientes bipolares y pueden derivar en un empeoramiento de su sintomatología depresiva y constituir un obstáculo en el abordaje psicológico de la misma. Como ocurre con muchos otros problemas inespecíficos, distintos tratamientos —terapia cognitivo-conductual, terapia interpersonal, terapia de bienestar— se postulan como útiles, sin una evidencia científica clara todavía que la respalde.

### Síntomas nucleares

La principal medida de eficacia de cualquier tratamiento debe ser la mejora y prevención de los síntomas. Es elogiable que existan intervenciones complementarias sobre aspectos poco esenciales de la enfermedad, pero el objetivo de la psicoterapia en la depresión bipolar debe ser la mejora de los síntomas nucleares de la misma.

Un aspecto central en el tratamiento de la depresión bipolar es la reestructuración de hábitos para afrontar la apatía y la anergia, comunes en estos casos. Un abordaje conductual suele ser el más apropiado para mejorar el patrón de actividad de estos pacientes, si bien la TIRS también podría ser eficaz. En depresiones bipolares no melancólicas es especialmente útil centrarse en este aspecto, sobre todo en un primer momento. Los pacientes previamente psicoeducados suelen responder más rápidamente a las indicaciones conductuales de sus terapeutas, al haber adquirido ya un modelo médico de la enfermedad y ser más conscientes de la necesidad de la actividad y de lo perjudicial que puede ser permanecer inactivo o encamado en estos períodos.

En lo que respecta al manejo de la ansiedad, también común en la depresión bipolar y en otras fases de la enfermedad, cabe destacar que la mayoría de programas psicoterapéuticos incluyen en algún momento las técnicas conductuales de relajación muscular, pero en la mayoría de las ocasiones la ansiedad de la depresión bipolar tiene mucho que ver con un sentimiento de culpa asociado a la apatía y las tareas por hacer. En este caso, el abordaje cognitivo complementaría perfectamente las técnicas de relajación.

Los estudios sobre abordaje cognitivo-conductual del insomnio en pacientes psiquiátricos son escasos. El más reciente, y uno de los más rigurosos metodológicamente, incluye un número muy pequeño de pacientes bipolares, lo que nos lleva a ser muy cautos al afirmar que tal técnica es útil en este tipo de pacientes, aunque sí ha mostrado su eficacia en depresivos unipolares (22). Por otra parte, aunque sea posible tratar el insomnio con técnicas conductuales, nos parece poco práctico dado que disponemos de fármacos muy eficaces para tratarlo, de manejo seguro y con escasos efectos adversos.

En cuanto a la terapia cognitiva parece que empieza a aparecer algún estudio controlado randomizado focalizado en cambios a largo plazo con resultados prometedores en relación sobre todo a cambios que pueden mantenerse a largo plazo. En este sentido, Ball y colaboradores (23) mostraron en un estudio controlado aleatorizado que los pacientes que seguían terapia cognitiva durante un período de seis meses presentaban puntuaciones inferiores en la MADRS y en el BDI comparados con los que seguían sólo tratamiento farmacológico de manera que los beneficios de la terapia se mantenían en el seguimiento a los 12 meses. Los autores sugieren que el uso de sesiones «de recuerdo» servirían para mantener los efectos beneficiosos de la terapia.

En resumen podríamos decir que los tratamientos psicológicos —aunque no todos, evidentemente— están indicados para el abordaje de las depresiones bipolares, aunque no para todos los casos, y su eficacia es mayor para la prevención de futuros episodios que para el tratamiento agudo de los síntomas. Desafortunadamente, no todos los profesionales son conscientes de estos datos

**TABLA 1. Aspectos relacionados con la depresión bipolar abordables con psicoterapia**

Aspecto a tratar	Técnica	Grado de evidencia
Prevención de recaídas	Detección de pródromos	+++
	Psicoeducación	+++
	Terapia cognitiva	+++
Sintomatología depresiva	Terapia cognitiva	++
	TIRS	++
Síntomas subdepresivos	Terapia cognitiva	++
	TIRS	++
Adherencia terapéutica	Psicoeducación	+++
	Terapia cognitiva	++
Regularidad de hábitos	TIRS	+++
Ciclación rápida	TCC	+
Disforia post-episódica	Terapia cognitiva	+
Insomnio	Tratamiento conductual	+

Grado de evidencia: +++: Estudio controlado // ++: Estudio abierto // +: Series de casos.

respecto al uso de la psicoterapia. Como ya hemos visto, abundan las posiciones extremas, tanto las entusiastas como las nihilistas respecto al uso de tratamientos no farmacológicos en la depresión bipolar. En cualquier caso, la recomendación básica sería valorar siempre la posibilidad de incluir una psicoterapia de tipo cognitivo-conductual o interpersonal como tratamiento complementario en la depresión bipolar, pero preferiblemente en pacientes que hayan recibido previamente un tratamiento psicoeducativo. Su uso en monoterapia es muy discutible y está absolutamente descartado en las depresiones más graves y en la melancolía. Los criterios para incluir en el tratamiento una psicoterapia deben trascender el mero hecho de que el paciente presente un desencadenante psicosocial o un trastorno de personalidad premórbido: aunque ambos criterios son adecuados también serían predictores de peor respuesta a psicoterapia. La psicoterapia puede abordar con éxito algunos de los síntomas nucleares de la depresión bipolar —apa-

tía, anergia, ansiedad— y debe ser contemplada en los algoritmos de tratamiento de la misma aunque para ello hacen falta, de un lado, estudios concluyentes sobre su eficacia y, por otro, clínicos específicamente formados en el tratamiento psicológico de los trastornos bipolares.

Hasta la fecha, los datos apoyan sólidamente el uso de intervenciones psicoeducativas y cognitivo-conductuales en las fases de remisión o si los síntomas depresivos son leves o moderados, con la finalidad de prevenir futuros episodios, pero su eficacia en fases agudas es todavía cuestionable. Mal orientada, una terapia en fase aguda puede desconcertar al paciente sugiriéndole, implícita o explícitamente, que los aspectos psicológicos tienen una conexión causal con su enfermedad, y desincentivar el uso de tratamientos biológicos potencialmente efectivos. La utilización sabia, equilibrada y libre de prejuicios, de los instrumentos biológicos y psicológicos disponibles por profesionales expertos, es por ahora la única receta válida para el tratamiento del trastorno bipolar y, concretamente, de sus fases depresivas.

## Bibliografía

1. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 10: 5-12.
2. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness* New York, Oxford University Press, 1990.
3. Blackwell B, Shepherd M. Prophylactic lithium: another therapeutic myth? An examination of the evidence to date. *Lancet* 1968; 1: 968-71.
4. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392-400.
5. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance

treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013-24.

6. Calabrese JR, Vieta E, El Mallakh R, Findling RL, Youngstrom EA, Elhaj O, Gajwani P, Pies R. Mood state at study entry as predictor of the polarity of relapse in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 957-63.

7. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-41.

8. Calabrese JR, Goldberg JF, Ketter TA, Suppes T, Frye M, White R, DeVeaugh-Geiss A, Thompson TR. Recurrence in bipolar I disorder: a post hoc analysis excluding relapses in two double-blind maintenance studies. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1061-4.

9. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.

10. Vieta E, Goikolea M, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Martínez-Aran A, Reinares M, Colom F, Parramon G, Corbella B, Gasto C. [Treatment of bipolar II disorder with lamotrigine]. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31: 65-8.

11. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281-90.

12. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Ghaemi SN, Feldman PD, Risser RC, Evans AR, Calabrese JR. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 337-45.

13. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5: 421-33.

14. Grunze H. Reevaluating Therapies for Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 17-25.

15. Colom F, Vieta E, Martínez A, Jorquera A, Gasto C. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder? *Psychother Psychosom* 1998; 67: 3-9.

16. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402-7.
17. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, Gasto C. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1101-5.
18. Colom F, Vieta E. Non-adherence in psychiatric disorders: misbehaviour or clinical feature? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 161-3.
19. Colom F, Vieta E. Treatment Adherence in Bipolar Disorders. *CMAJ*. 2002; 49-56.
20. Targum SD, Dibble ED, Davenport YB, Gershon ES. The Family Attitudes Questionnaire. Patients' and spouses' views of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 562-8.
21. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 665-71.
22. Dashevsky B, Kramer M. Behavioral treatment of chronic insomnia in psychiatrically ill patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 693-9.
23. Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M, Malhi GS. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 277-86.



## CONCLUSIONES

PROF. EDUARD VIETA I PASCUAL

*Programa de Trastornos Bipolares.  
Hospital Clinic Universitario. IDIBAPS, Barcelona*

A partir de los estudios detallados en los capítulos anteriores, resulta obvio que no todos los tratamientos disponen del mismo grado de sustrato científico. Para proporcionar una graduación objetiva y fundamentada en criterios de evidencia científica, proponemos una clasificación de los grados de evidencia que agrupa tres conceptos: 1. Rigor metodológico de los estudios; 2. Eficacia a corto y largo plazo; 3. Seguridad y tolerabilidad, y 4. Experiencia.

La mayor parte de guías al uso se limitan a graduar la evidencia según la eficacia y al rigor metodológico; pocas introducen como una cuestión fundamental que la depresión bipolar forma parte de una enfermedad crónica, que requiere tratamiento a largo plazo; más raras son las guías que combinan aspectos de eficacia y seguridad o tolerabilidad, y, por último, prácticamente ninguna se atreve a introducir la experiencia como un elemento relevante. Al combinar todos estos elementos, surge el problema de que ningún tratamiento es perfecto: de hecho, ninguno alcanza el primer nivel (véase tabla 1). Por ejemplo, el litio acumula muchos estudios con-

**TABLA 1. Niveles de evidencia en depresión bipolar**

Nivel I	Evidencia sólida de alta eficacia y seguridad a corto y largo plazo.
Nivel II	Evidencia razonable de eficacia y seguridad a corto y largo plazo.
Nivel III	Evidencia razonable de eficacia y seguridad a corto plazo.
Nivel IV	Cierta evidencia de efectividad con amplia experiencia.
Nivel V	Cierta evidencia de efectividad sin experiencia.
Nivel VI	Sin evidencia pero con cierta experiencia.
Nivel VII	Opinión de expertos.

**TABLA 2. Descripción de los requerimientos metodológicos para cada nivel de evidencia**

Nivel I	Al menos dos ensayos controlados aleatorizados positivos a corto y uno a largo plazo (seis meses o más) con datos de seguridad respecto al placebo y no inferioridad respecto a un comparador reconocido, con un tamaño del efecto grande y con una seguridad y tolerabilidad no inferiores al comparador.
Nivel II	Al menos un ensayo controlado aleatorizado positivo a corto plazo y uno a largo plazo (seis meses o más) con superioridad respecto al placebo, un tamaño del efecto moderado, y seguridad y tolerabilidad comparables a los tratamientos vigentes.
Nivel III	Como el nivel II en ausencia de datos a largo plazo respecto al placebo (menos de seis meses), o un tamaño del efecto pequeño, o una relación entre eficacia y seguridad inferior a los tratamientos vigentes.
Nivel IV	Al menos un ensayo comparativo aleatorizado con efectividad, seguridad/tolerabilidad comparable a los tratamientos vigentes, y experiencia basada en estudios observacionales, series de casos y uso frecuente en práctica clínica.
Nivel V	Datos preliminares de eficacia en un ensayo controlado aleatorizado contra placebo con tamaño muestral pequeño, o en terapia añadida a otros fármacos, con experiencia previa escasa o nula.
Nivel VI	Estudios observacionales, series de casos, seguridad y tolerabilidad aceptables a partir de experiencia en otras patologías.
Nivel VII	Opinión de expertos, fundamento teórico para su uso, casos aislados.

trolados y gran experiencia, pero carece de un tamaño del efecto importante y su seguridad deja mucho que desear; la lamotrigina es bien tolerada y dispone de buenos datos a largo plazo, pero su eficacia a corto plazo requiere más estudios positivos; la quetiapina está apoyada por dos ensayos impecables a corto plazo, pero no dispone de ensayos controlados a largo término hasta la fecha; la olanzapina ha sido estudiada en dos ensayos controlados, pero sus efectos son superiores al combinarla con fluoxetina y su tolerabilidad, especialmente en lo que respecta al aumento de peso, es también limitada. Los antidepresivos no disponen de buenos estudios, especialmente a largo plazo, y existe la cuestión de hasta qué punto pueden inducir manía o ciclos rápidos. La terapia electroconvulsiva es el ejemplo más claro de un tratamiento amplia-

**TABLA 3. Clasificación de los tratamientos para la depresión bipolar según niveles de evidencia**

Nivel I	Ninguno.
Nivel II	Litio, lamotrigina.
Nivel III	Quetiapina, olanzapina + fluoxetina, olanzapina.
Nivel IV	Fluoxetina, tranilcipromina, imipramina, paroxetina, bupropión, citalopram, venlafaxina, valproato, terapia electroconvulsiva.
Nivel V	Pramipexol, modafinil, riluzol, ácido etil-eicosapentanoico (EPA).
Nivel VI	Carbamazepina, terapia cognitivo-conductual, terapia interpersonal y de ritmos sociales, estimulación del nervio vago, estimulación magnética transcraneal.
Nivel VII	Oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona, clozapina, amisulpride, topiramato, gabapentina, zonisamida, tiroxina, estimulación cerebral profunda.

mente apoyado por la experiencia, pero pobremente sustentado por la evidencia disponible. Las definiciones precisas de los niveles de evidencia utilizados se muestran en la tabla 2. La clasificación de los tratamientos actuales en función de los niveles de evidencia descritos se detallan en la tabla 3. Es de esperar que el avance de los conocimientos haga saltar algunos tratamientos de un nivel a otro en un futuro, y siendo un poco más optimistas podrían aparecer nuevos tratamientos para rellenar mejor las celdas superiores de la tabla y, con un poco de suerte, la de más arriba (nivel I). Pero siempre habrá pacientes que no reponen a una estrategia y sí a otra, de modo que es importante conocer, para cada opción terapéutica, el sustrato científico que la apoya. Esperemos que, con ello, podamos ayudar como clínicos a las personas que sufren, directa o indirectamente, las consecuencias de la enfermedad bipolar.



Patrocinado por:

